京都大学化学研究所
共同利用・共同研究拠点

化学関連分野の深化・連携を基軸とする
先端・学際研究拠点

平成 27 年度成果報告書

まえがき

京都大学化学研究所は、平成２２年度から「化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点」として共同利用・共同研究拠点の活動を行って参りました。本拠点では、化学関連コミュニティの研究者の皆様からの要請を踏まえながら、化学研究所の研究分野の広がりと深さに加えてこれまでの様々な連携実績を活かし、先端・学際的共同研究を推進するとともに、国内外の研究機関の相互協力を担保するハブ環境も提供しています。特に、同コミュニティの研究者の皆様と化学研究所の教員が推進する分野選択型、課題提案型、施設・機器利用型、連携・融合促進型等の多彩な共同研究と、拠点として主催・共催する各種国際会議、シンポジウム、研究会等を通じて、多様でグローバルな化学研究を展開し、さらに、国際的視点に基づいて次代の化学関連分野を担う若手研究者の育成・輩出も図って参りました。また、所外、学外の有識者と化学研究所の教員を委員とする共同研究委員会および運営評議会を核として、共同研究課題の公募・採択などの拠点運営を円滑に遂行してきました。

平成２２年度から開始された今期の拠点活動の最終年度にあたる平成２７年度には、化学研究所教員が一丸となって、１３４件の応募の中から採択された１０４件の共同研究を遂行し、５件の研究会・講演会を主催・共催致しました。さらに、今期の拠点活動の総括の意味も込めて、これまでに本拠点の共同研究に参画下さった学外研究者の皆様、化学研究所の部局間学術交流協定 (MOU) 締結先である海外研究機関の研究者の皆様を中心とする多数の所外研究者を招聘し、分野横断型国際シンポジウム ICRIS'16 –Research Network Based on ICR MOU– を開催致しました。

平成２５年度に文部科学省によって実施された拠点中間評価で本拠点は S 評価を頂きましたが、非常に喜ばしいことに、平成２７年度に行われた最終評価でもＳ評価を頂き、その結果に基づいて、平成２８年度〜平成３３年度の次期においても化学研究所は文部科学省から認定された共同利用・共同研究拠点としての活動を行うことになりました。この次期拠点活動においても、国内外の研究交流の活性化と国際的視野を有する若手研究者の育成を柱として、一層大きな成果を挙げる所存でございます。皆様にはさらなるご支援・ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

なお、本報告書は、平成２７年度の本拠点における研究成果をとりまとめたものです。本報告書をご一読頂き、今後の本拠点の目指すべき方向や活動の推進方法などに関する忌憚のないご意見・ご提案などをお聴かせ下されば幸甚に存じます。

化学研究所
所長 時任 宣博

平成２７年度共同利用・共同研究報告書目次

1. 共同研究成果報告

分野選択型共同研究

ビーム科学分野

元素科学分野

バイオ情報学分野

課題提案型共同研究

施設・機器利用型共同研究

2. 国際会議、シンポジウム・研究会報告

国際会議

シンポジウム・研究会

3. 成果発表論文

（平成 28 年 2 月までに刊行された論文で、平成 22－26 年度の成果報告書に掲載されていないもの）

紙数の都合により、*を付けた論文のみについて、別刷りを本報告書に記載する。

*Purely organic electroluminescent material realizing 100% conversion from electricity to light, *Nat. Commun*. 6, [8476-1]-[8476-8] (2015).

*Photoluminescence of monovalent indium centres in phosphate glass, *Scientific Reports*, 5, 13646 (2015).

*Catalytic discrimination between formyl groups in regio- and stereoselective intramolecular cross-aldol reactions, *Chem. Sci.*, (2016).

*機械学習による薬物分子ーターゲット相互作用予測　馬見塚拓
データマイニングとしての多重標的相互作用解析　瀧川一学
日本化学会・構造活性相関部会ニュースレターSAR News, No. 29.

Entanglement Length in Miscible Blends of cis-Polyisoprene and Poly(p-tert-butylstyrene), *Macromolecules*, 48 (21), 7889–7908 (2015).

Effect of Molecular Weight and Salt Concentration on Ion Transport and the Transference Number in Polymer Electrolytes, *Macromolecules*, 48 (21), 7882–7888 (2015).

Revisit the Stress-Optical Rule for Entangled Flexible Chains: Overshoot of Stress, Segmental Orientation, and Chain Stretch on Start-up of Flow, *J. Soc. Rheol. Jpn*, 43(3-4), 105-112 (2015).

Viscoelastic Relaxation of Rouse Chains undergoing Head-to-Head Association and Dissociation: Motional Coupling through Chemical Equilibrium, *Macromolecules*, 48(9), 3014–3030 (2015).

Triarylboron-based Fluorescent Organic Light-emitting Diodes with External Quantum Efficiencies Exceeding 20%, *Chem. Int. Ed. / Angew. Chem*. 54/127, 15231－15235/15446-15450 (2015).

Highly efficient electroluminescence from a solution-processable thermally activated delayed fluorescence emitter, *Appl. Phys. Lett*. 107, [183303-1]-[183303-4] (2015).

Material degradation of liquid organic semiconductors analyzed by nuclear magnetic resonance spectroscopy, *AIP Adv*. 5, [087124-1]-[087124-5] (2015).

Photocontrolled Organocatalyzed Living Radical Polymerization Feasible over a Wide Range of Wavelengths, *J. Am. Chem. Soc*. 137, 5610-5617 (2015).

Dynamic spring-back behavior in evaporative drying of polymethylsilsesquioxane monolithic gels for low-density transparent thermal superinsulators, *J. Non-Cryst. Solids*, 434, 115-119 (2016).

Multiscale simulation of charge transport in a host material, N,N'-dicarbazole-3,5-benzene (mCP), for organic light-emitting diodes, *J. Mater. Chem. C*, 3, 5549-5555 (2015).

Meta-linking Strategy for Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitters with a Small Singlet-Triplet Energy Gap, *ITE Trans. on MTA*, 3, 108-113 (2015).

Highly efficient electroluminescence from purely organic donor-acceptor systems, *Pure. Appl. Chem*., 87, 627-638 (2015).

Similar subtree search using extended tree inclusion, *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 27, 3360-3373 (2015).

Determining associations between human diseases and non-coding RNAs with critical roles in network control, *Scientific Reports*, 5, 14577 (11 pages), (2015).

Cell Penetrating Peptides for Chemical Biological Studies, *Methods Mol. Biol*. 1324, 387-396 (2015).

Combined treatment with a pH-sensitive fusogenic peptide and cationic lipids achieves enhanced cytosolic delivery of exosomes. *Sci Rep*, 10112 (2015).

Radio-frequency Capacitance Spectroscopy of Metallic Nanoparticles, *Sci. Rep*, (2015)

Chemically Assembled Double-Dot Single-Electron Transistors Analyzed by the Orthodox Model Considering Offset Charge, *J. Appl. Phys*. 118, 134304(1-6), (2015).

Rhombic Coulomb Diamonds in Single-Electron Transistor based on Au Nanoparticle Chemically Anchored at Both Ends, *Nanoscale,* 8, 4720-4726 (2016).

5-*N*-Arylaminothiazoles as Highly Twisted Fluorescent Monocyclic Heterocycles: Synthesis and Characterization, *J. Org. Chem*., 80, 10742-10756 (2015).

Formation of a Diaminoalkyne Derivative by Dialumane-mediated Homocoupling of t-Butyl Isocyanide, *Chem. Lett*., 44, 1610-1612 (2015).

Photochemical (*E*)–(*Z*) Isomerization of the P=C Double Bond in Triphospha[3]radialene–[$M(CO)_5$] (M = W, Cr) Complexes, *Chem. Lett*., 44, 1240-1242 (2015).

Encapsulating Inorganic Acetylene, HBNH, Using Flanking Coordinative Interactions, *Angew. Chemie Int. Ed*., 54, 10666-10669 (2015).

Ring Expansion to 1-Bromo-1-alumacyclonona-2,4,6,8-tetraene by Insertion of Two Alkyne Molecules into the Al–C Bonds, *Angew. Chemie Int. Ed*., 54, 9568-9571 (2015).

Sulfurization of 4,5,6-Triphospha[3]Radialene, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem*., 190, 1247-1250 (2015).

Synthesis and Characterization of a 1,2-Digermabenzene, *Organometallics*, 34, 2106-2109 (2015).

Synthesis, Photochemical Properties, and Cytotoxicities of 2*H*-Naphtho[1,2-b]pyran and Its Photodimers, *J. Org. Chem*., 80, 5687-5695 (2015).

Reaction of a Diaryldigermyne with Ethylene, *Chem. Sci.*, 6, 5526-5530 (2015).

Electron Deficient Tetrabenzo-fused Pyracylene and Conversions into Curved and Planar π-Systems with Distinct Emission Behaviors Chaolumen, *Angew. Chem. Int.Ed*., 54, 9308-9312 (2015).

Trapping N_2 and CO_2 on the Sub-nano Scale in Confined Internal Spaces of Open-cage C_{60} Derivatives: Isolation and Structural Characterization of Host-Guest Complexes Futagoishi, *Angew. Chem. Int. Ed*., 54, 14791-14794 (2015).

Photoluminescence of ns^2-type center-containing zinc borate glasses, *Journal of Non-Crystalline Solids* 431, 83-87 (2016).

Local coordination state of rare earth in eutectic scintillators for neutron detector applications, *Scientific Reports 5*, 13332 (2015).

Luminescence of Sn^{2+} Center in ZnO-B_2O_3 Glasses Melted in Air and Ar Condition, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 88, 1047–1053, (2015).

Emission property of Ce^{3+}-doped Li_2O-B_2O_3-SiO_2 glasses, *Optical Materials Express 5*, 1851-1858 (2015).

Tin-Doped Inorganic Amorphous Films for Use as Transparent Monolithic Phosphors, *Scientific Reports*, 5, 11224 (2015).

Crystallographic studies of aspartate racemase, *Lactobacillus sakei NBRC* 15893 *Acta Cryst*, F71, 1012-1016 (2015).

Mining Approximate Patterns with Frequent Locally Optimal Occurrences, *Discrete Applied Mathematics*, 200, 123-152 (2016).

Dimensional crossover characterized by distribution of magnetic domain wall creep velocity, *Applied Physics Express* 8, 73004 (2015).

Chiral magnetic domain wall in ferrimagnetic GdFeCo wires, *Applied Physics Express* 8, 73001 (2015).

Precise control of magnetic domain wall displacement by a nanosecond current pulse in Co/Ni nanowires, *Applied Physics Express* 8, 73008 (2015).

Soliton-like magnetic domain wall motion induced by the interfacial Dzyaloshinskii–Moriya interaction, *Nature Physics*, (2015).

An Origin of Complicated Infrared Spectra of Perfluoroalkyl Compounds Involving a Normal Alkyl Group, *Chem. Lett*. 44, 834-836 (2015).

Local structure of alkalis in mixed alkali borate glass to elucidate the origin of mixed-alkali effect, *J. Asian Ceram. Soc* (2015).

Non-Negative Matrix Factorization with Auxiliary Information on Overlapping Groups, *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol.27, no.6, pp.1615-1628 (2015).

グリシン，ジグリシン，トリグリシンを含む脂肪酸誘導体によるポリグリシンII構造の形成、*高分子論文集*, 論文ID: 2015-0059.

Origin of High E-Selectivity in 4-Pyrrolidinopyridine-Catalyzed Tetrasubstituted α,α'-Alkenediol: A Computational and Experimental Study, *J. Org. Chem*., 80, 3075-3082 (2015).

4. 参考資料

1.　共同研究成果報告

レーザー駆動ピコ秒電磁パルスによる磁気・電気光学効果の研究

安原亮・核融合科学研究所

目的

テーブルトップで非破壊かつ材料を選ばずに用いることが可能なテスラ級ピコ秒パルス電磁場は、物質の過渡的な電気的・磁気的な性質を調べる手法として非常に重要である。京都大学化学研究所では、稼働中の T6 レーザーを用いることによってフェムト秒レーザーパルスと金属ワイヤーの相互作用によるピコ秒電磁パルスを発生させるが可能である。本手法は、従来の大型の加速器を用いるテスラ級ピコ秒パルスの発生手法と比較し小型かつ材料に対して非破壊である。また近年数多くの研究成果が報告されているレーザーのヘリシティを利用した方法と比較しても磁気光学効果が小さな材料に対して電磁場印加が可能であるというメリットがある。

本研究では、発生させたピコ秒電磁パルスを結晶・セラミック・ガラスに照射することによって、物質の磁気光学効果、電気光学効果を測定し、電磁パルスの性質を定量的に明らかにすることを目標とする。本年度は、長時間の高安定出力を実現しているT6 レーザーを用いてこのような萌芽的研究を開始した。

実験方法

タングステンワイヤーにフェムト秒レーザーを照射しパルス電磁場を発生させ、ワイヤーを伝わる電磁波の電気光学（EO）効果を用いた観測を行った。図 1 にフェムト秒レーザーによる電磁パルスの発生と EO 測定系の概要を示す。

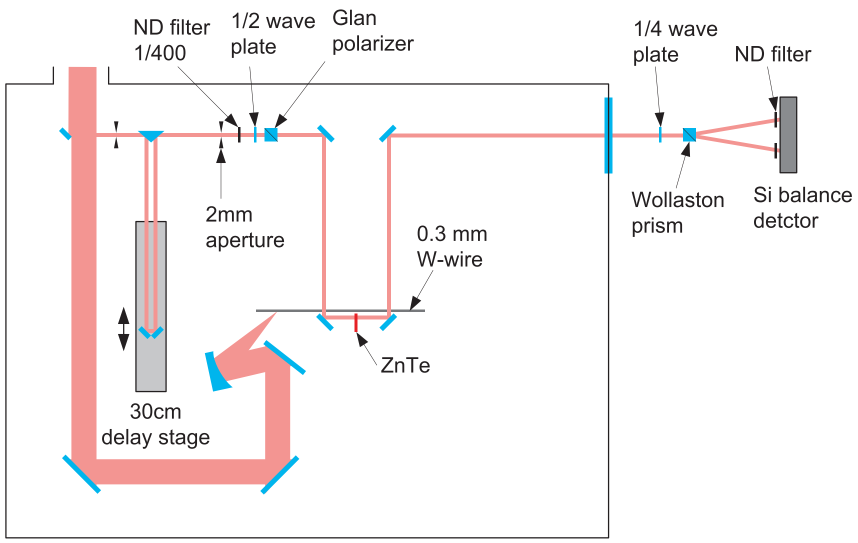


図 1　フェムト秒レーザーによる電磁パルスの発生と EO 測定系の概要

T6 レーザーより出力されたフェムト秒レーザーパルスは、ピコ秒電磁波発生用のポンプ光と EO 測定用のプローブ光にミラーを用いて分離する。ポンプ光はミラーを経て放物面鏡によってタングステンワイヤーに集光・照射した。直径 0.3mm のタングステンワイヤーを使用し、1 回レーザー照射するたびに照射位置を直線駆動装置で移動した。プローブ光にはポンプ光で発生する EO 効果の時間変化を測定するために遅延光路を設けた。光路長を変化させることで電磁波の時間変化を追うことが可能となる。遅延光路を経たプローブ光は、空間分解能を向上させるため 2mm の開口によってビーム径を成形し、1/2λ波長板とポラライザーによってビーム出力を調整した。EO 素子には ZnTe を用い、電気光学効果によって生じるプローブ光の偏光変化を Wollaston プリズムと Si-balance detector によって検出した。

実験結果

図２に、タングステンワイヤー照射で発生したパルス電磁波を EO 測定によって検出した結果を示す。縦軸は相対信号変化（偏光変化）を示し、横軸は時間遅延量でパルス電磁波の時間変化を示す。明確な偏光変化の検出によって 20ps から 30ps のパルス電磁波の発生が確認された。また一番大きな波形の 100ps 後にワイヤー端からの反射波の波形、700ps 後にも逆側のワイヤー端からの反射波の波形が観測された。

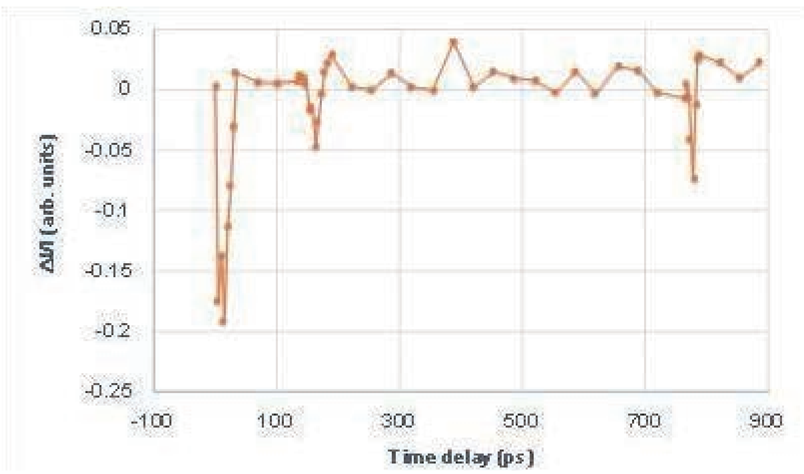


図２　EO 測定によるピコ秒電磁パルスの測定結果

まとめ

テーブルトップテスラ級ピコ秒パルスの発生と電気・磁気光学効果による検出を目的として、T6 レーザー照射したタングステンワイヤーによるパルス電磁場の EO 検出を行った。その結果 ZnTe を用いた EO 検出に成功し、パルス電磁場の詳細評価が可能となった。今後、実験を進めデータの精度向上と電気光学効果を持つ他の材料への拡張や磁気光学効果を利用した測定等を行っていく予定である。

Fundamental study on "stochastic vacuum heating" mechanism in laser-driven ion acceleration

Akifumi Yogo, Institute of Laser Engineering, Osaka University

Ion acceleration by high-intensity laser pulses has attracted a worldwide interest as a novel beam source. Recently, efficient ion acceleration has been achieved with femtosecond laser pulses having suppressed background light lower than the atomic field ionization thresholds. However, there was no evidence whether such a ``high-contrast" pulse having picosecond duration is advantageous for the ion acceleration. Here we report efficient ion acceleration with high-contrast kilojoule picosecond laser pulse producing a plane plasma that expands quasi-one dimensionally. High-energy electrons can recirculate around the plasma and be heated anomalously beyond the poderomotive potential. We term this phenomenon as "stochastic" heating of electrons. This mechanism allows to accelerate protons having energies exceeding the prediction of a conventional model. The stochastic electron heating also leads to the drastic increase on energy conversion efficiency from the laser into the protons, depending on time or laser-pulse duration.

The acceleration of energetic (>1 MeV) ions driven by relativistic-intensity (> 10^{18} Wcm^{-2}) laser pulses is attracting large interest on the prospects of realizing a novel source of intense ions for ion-driven fast ignition [1]. Laser-ion acceleration by a strong charge-separation field generated on a thin foil target is governed by the absorption mechanism of laser energy into electrons. In the interaction between a laser pulse having relativistic intensity and overdense plasma, electrons are anomalously heated beyond the ponderomotive potential [2]. This phenomenon has been investigated intensively by several groups [3–5] revealing that nonlinear motion of electrons takes a predominant role in the electron heating process.

In this study, we experimentally investigate the ion acceleration mechanism using kilojoule picosecond laser LFEX of ILE Osaka university. The laser pulse having a duration of 1.5 ps is focused onto an aluminum foil target with an energy of 1 kJ. The peak intensity obtained is 1.2×10^{19} Wcm^{-2}. The kinetic energy and mass of ions accelerated from the rear side of the target, the thickness of which is ranging from 0.1 to 25 μm, are analyzed by Thomson parabola spectrometer. As a result, protons having energy exceeding 50 MeV are observed using the high contrast LFEX laser, as shown in Fig. 1. Note the observations above have been performed without plasma mirror in the laser path. In a previous energy scaling of ion acceleration [6], 50-MeV protons were obtained with the laser intensity exceeding 10^{20} Wcm^{-2}, which is higher by an order of magnitude than the present one.

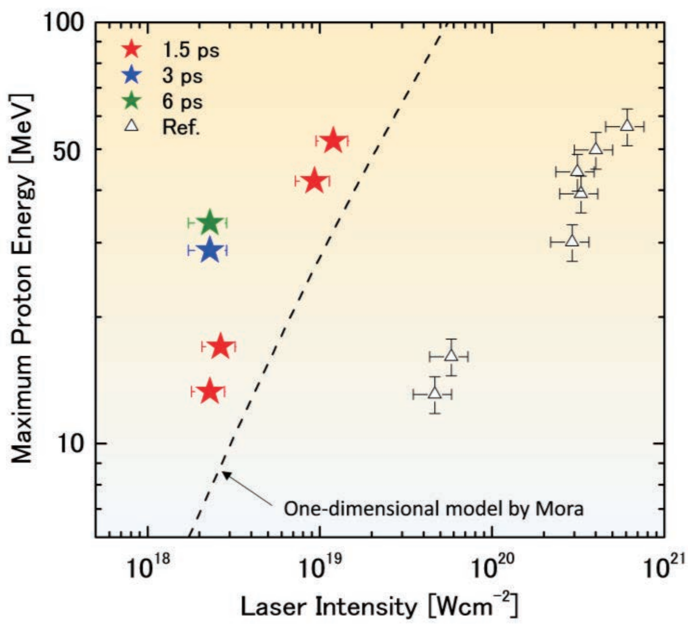


Fig. 1: The proton energies obtained with LFEX laser pulses having a duration of 1.5 ps (red stars), 3 ps (blue star) and 6 ps (green star) as a function of the laser intensity. The reference data (triangles) were obtained in [6] using 1-ps laser pulses.

To explain the experimental results, we discuss the ion acceleration mechanism via anomalous heating of electrons, where the temperature of electrons and the charge separation field grow as a function of time, indicating that longer duration of the laser pulse can make a beneficial effect on the ion acceleration. As shown in Fig. 2(a), when we expand the pulse duration (FWHM) of the laser from 1.5 ps to 3 ps at the fixed laser intensity of 2.3×10^{18} $\mathrm{Wcm^{-2}}$ (see Fig. 1), the electron temperature measured by Electron Spectrometer (ESM) is drastically enhanced up to 1.2 MeV, which clearly exceeds the ponderomotive potential around 0.2 MeV for the laser intensity of 2.3×10^{18} $\mathrm{Wcm^{-2}}$ used in this measurement. In this study, we term this phenomenon Stichastic Electron Heating. At the duration of 6 ps, the electron temperature turns to decrease, indicating that an optimum duration can be found around 3 ps. In addition, the proton energy, analyzed simultaneously with the electron temperature, reaches 29 MeV at 3 ps and saturates around 30 MeV at 6 ps [Fig. 2(b)]. In the conventional model [8] predicts proton energies of 7 and 8 MeV for 3 ps and 6ps duration, respectively. It is clear that the proton energies obtained here is beyond the framework of the conventional model.

Figure 3 shows the electron energy distribution for the 3 ps duration obtained with Particle-in-Cell simulation code [7]. The spectrum exhibits a Boltzmann-like distribution [$\propto \exp(-E/T)$] having a slope temperature of T = 1.2 MeV, well reproducing the ESM result. The simulation reveals that electrons continue to recirculate between the front and rear sides of the foil plasma during the laser incidence and are heated anomalously depending on the laser pulse duration. Too long pulse duration (6 ps in Fig 2) leads to a large plasma expansion that can weaken the recirculation effect of electrons, resulting in the adiabatic decrease of electron temperature.

In this study, the enhanced proton energy has been successfully explained by our new scaling model introducing the stochastic heating effect into the ion acceleration mechanism. However, the detailed discussion is made in a manuscript appearing elsewhere in near future.

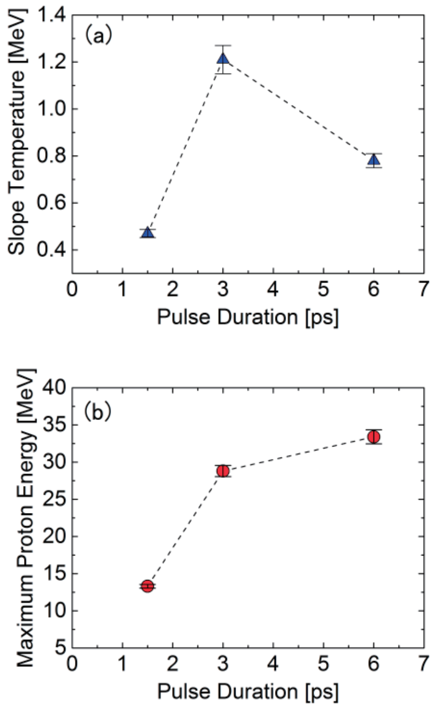


Fig. 2: (a) The slope temperature [see Fig. 3] of high-energy electrons as a function of the laser pulse duration. (b) The accelerated proton energy observed simultaneously with the electron temperature.

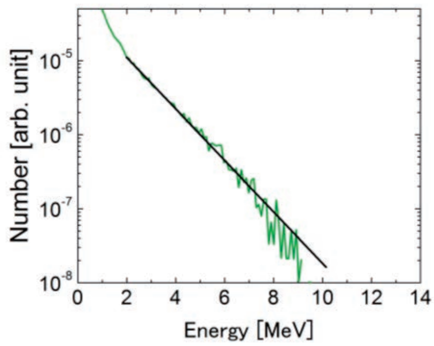


Fig. 3: The electron energy distribution obtained with a Particle-in-Cell simulation code for the laser pulse duration of 3ps, showing a Boltzmann-like slope having a temperature of 1.2 MeV.

[1] Roth, M. *et al.* Fast ignition by intense laser-accelerated proton beams. *Phys. Rev. Lett.* **86,** 436–439 (2001).
[2] Wilks, S., Kruer, W., Tabak, M. & Langdon, A. Absorption of ultra-intense laser pulses. *Phys. Rev. Lett.* **69,** 1383–1386 (1992).
[3] Yogo, A. *et al.* Ion acceleration via 'nonlinear vacuum heating' by the laser pulse obliquely incident on a thin foil target. *Plasma Phys. Control. Fusion* **58,** 025003 (2016).
[4] Bulanov, S. V. *et al.* Stochastic regimes in the driven oscillator with a step-like nonlinearity. *Phys. Plasmas* **22,** 063108 (2015).
[5] Kemp, A. J. & Divol, L. Interaction physics of multipicosecond petawatt laser pulses with overdense plasma. *Phys. Rev. Lett.* **109,** 1–5 (2012).
[6] Robson, L. *et al.* Scaling of proton acceleration driven by petawatt-laser-plasma interactions. *Nat. Phys.* **3,** 58 (2007).
[7] Kishimoto Y. and Masaki T., J. Plasma Phys. 72, 971 (2006) .
[8] Mora, P. Plasma expansion into a vacuum and ion acceleration. Phys. Rev. Lett. 90, 5–8 (2003).

高エネルギー重イオン発生のための金属ターゲット表面付着水素及び炭素除去法の開発

西内　満美子・日本原子力研究開発機構

1. はじめに

超高強度レーザーと薄膜との相互作用によって、ターゲット表面の不純物層からの陽子や、炭素、酸素などが、核子当たり MeV（メガ電子ボルト）オーダーのイオンが発生することが知られている。このような高強度短パルスレーザーと薄膜の相互作用により発生するイオン線は、短パルス、低エミッタンス、発生装置が小型などの特徴を持つことが知られており医学応用をはじめとして様々な応用先が提唱されている。近年の高出力レーザー技術と超高速光技術の進展により、光強度が 10^{22} $\mathrm{Wcm^{-2}}$ レベルの光強度が達成可能となった。このような超高強度レーザーと固体薄膜との相互作用によって、ターゲット薄膜中の重イオンも一気に多価状態になり加速を受けると期待でき、核物理分野をはじめとした基礎物理分野への応用や、小型の重イオン加速器のインジェクターとへの応用が期待できる。この重イオンの加速効率を上げるには、ターゲット表面に存在する不純物（水素や炭素）を取り除く必要がありいくつかの手法が提唱されている。その中でも低強度のフェムト秒レーザーによって表面の不純物層を除去する方法が、表面の不純物の中の炭素が結晶化する前に取り除けるという理由から着目を浴びている。ところが、フェムト秒レーザーを用いたアブレーションの閾値は、金属種、厚み、表面状態によって異なる振る舞いをすることも知られており、実際に用いるターゲットに対して、条件の最適化をする必要がある。本研究では、高強度フェムト秒レーザーを種々の金属へ照射し、表面から放出される水素イオンを飛行時間型質量分析器（TOF-MS）により測定し、１レーザーパルスにより表面に付着している水素イオンが全て放出される最適レーザー条件（フルーエンス、パルス幅、照射パルス数）を調べることとした。

２．実験

実験では表面研磨・洗浄を施した金属（Au, Fe, Al）に 3×10^{-7}Pa の超高真空中で、中心波長 805nm、パルス幅 40fs の短パルスレーザーをＰ偏光、Ｓ偏光それぞれ入射角度 70° で金属表面に照射し、アブレーションにより表面近傍の付着物と金属を飛散・除去した。飛散・除去後の表面の付着物と金属の割合を調べるため、アブレーション闘闘値以下のレーザーフルーエンスにより放出されるイオンのエネルギースペクトルを飛行時間型質量分析装置（TOF-MS）により測定した。金属表面は鏡面研磨されており表面荒さは 1nm（RMS）であった。照飛散・除去のためのレーザーエネルギーはエネルギー減衰器（λ/２と偏光子対）により調整し、アブレーション閾値近傍のフルーエンス（20 $\mathrm{mJ/cm^2}$）から 6 $\mathrm{J/cm^2}$ の範囲で変化させた。飛散・除去後の表面の付着物と金属の割合を調べる TOF-MS 実験では、レーザーをアブレーション閾値以下に設定し、微小放出するイオンを 200 レーザーパルス分積算し得られたエネルギースペクトルからイオン種とその量を評価した。

３．結果

図１は金に飛散・除去用レーザーを照射した後に TOF-MS 実験により得られたイオンスペクトルの一例を示す。10μs と 50μs 近傍のピークはそれぞれ 10～250eV のエネルギーをもつ水素及び炭素の範囲内（図中の両矢印）に存在していることから、それぞれ水素と炭素であると推測される。一方、金イオンは 90μs～470μs の範囲に観測されると考えられる。水素イオンと金属イオンのエネルギーは 10～250eV にあると仮定しそれぞれの観測される時間範囲を積分し得られた水素イオン量と金イオン量の結果を図２にまとめた。図２（a）は種々の金属に照射して得られた水素イオンの照射フルーエンス依存性を、図２（b）は種々の金属に照射して放出された金属イオンの照射フルーエンス依存性を示している。図より金属（Au, Fe, Al）では、いずれも水素イオンおよび金属イオンは同程度であり、飛散・除去用レーザーにより付着物の水素のみを効果的に除去できるフルーエンスは存在しないことが分かった。今後、測定された水素イオンと金属イオンが表面を構成している水素と金属の比に対応しているかについて明らかにするとともに、パルス幅、照射パルス数を変化させ付着物のみを選択的に除去できる最適レーザー条件を調べることが課題である。

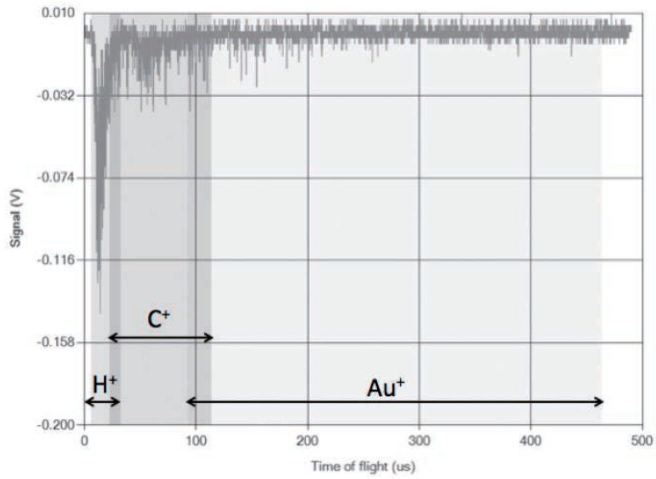


図１　飛散・除去用レーザーを照射した後に TOF-MS 実験により得られたイオンスペクトル（金、レーザーフルーエンス:3.1 J/cm²）

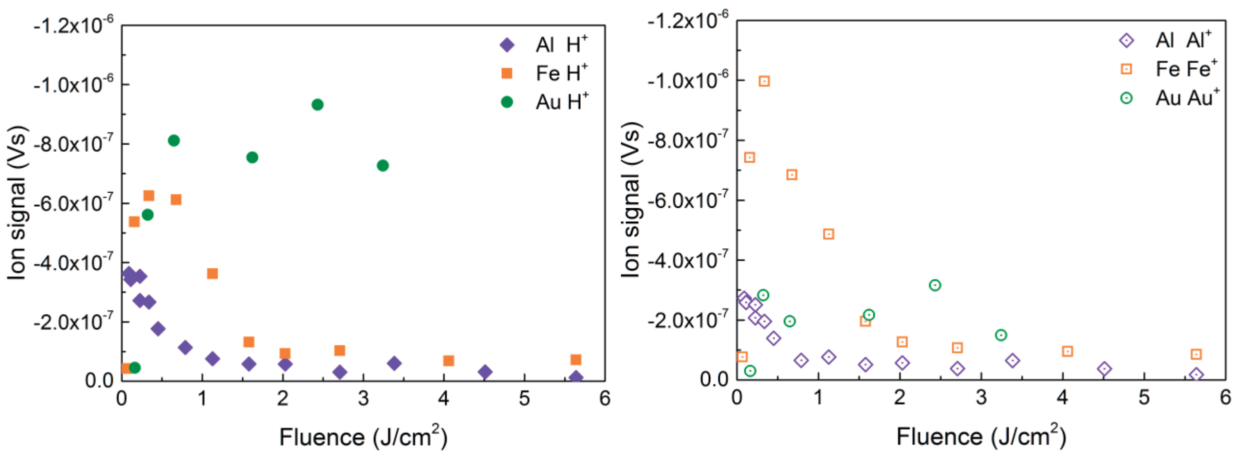


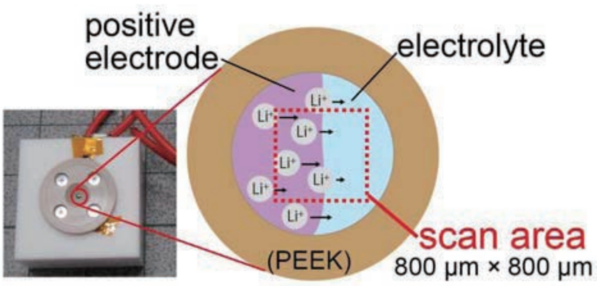
図２　種々の金属に照射して得られた水素イオン（左図）及び金属イオン（右図）の照射レーザー（飛散・除去用）フルーエンス依存性

レーザー加速陽子を用いたリチウム電池の診断

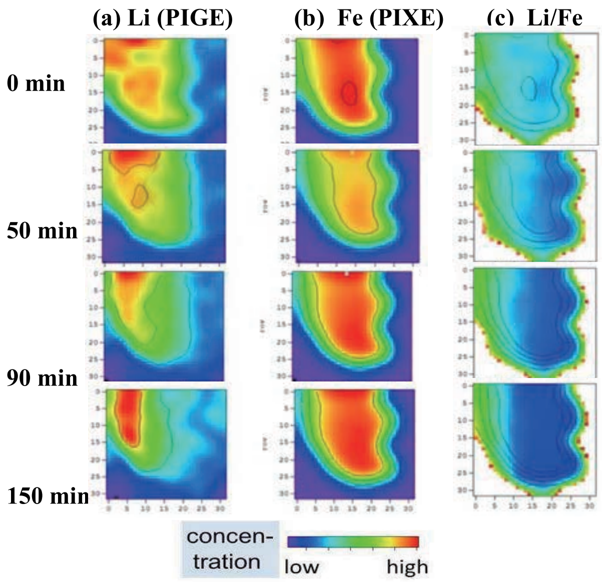
加藤義章・光産業創成大学院大学

目的

平成２６年度に引き続き、リチウムイオン電池(LIB)の充放電時の動作状態を明らかにするため、LIB 電極に陽子ビームを照射し、リチウムイオンや活物質の分布を計測する新たな手法の開発おこなう。その一環として、レーザー生成イオンビームにより LIB 充放電時の活物質中のリチウムイオンの挙動を計測することを目指している。本課題は、日本(JST)－スペイン(MICINN)研究交流事業(H23-26)の支援を得て、光産創大、京大（人間環境科学 内本嘉晴教授、化研 阪部周二教授)、原子力機構、筑波大学、豊田中研、スペインマドリッド工科大間の共同研究で実施した。現在、静電加速器陽子ビーム（原子力機構高崎量子応用研究所 TIARA）を用い、LIB 電極の充放電時のリチウムの挙動をイメージングする「その場測定」をすすめている。平成２６年度、２７年度には、PIGE(Particle Induced Gamma Emission)及び NRA(Nuclear Reaction Analysis)により、リチウムイオンの電極内深さ分布の時間変化を計測することに成功し,その成果を[1-3]に出版した。測定結果の例を図１に示す。



(a)



(b)

図 3 静電加速器の陽子ビームを用いた LiFePO$_4$ 正極中のリチウム分布計測
(a) 照射サンプルの写真（左図)、リチウムイオン電池正極/電解質界面と陽子ビーム走査範囲（右図)。(b)ガンマ線・X線シグナルの時間変化：(左) リチウム、(中央) 鉄、(右) リチウムと鉄（活物質）の比。リチウムが電解質中に抜け出す（デインターカレーション）ことにより、リチウム濃度の低い領域（青い部分）が電極内に侵入していく様子が捉えられている。

これらの成果を基盤とし、レーザー生成陽子ビームによる電極内リチウムイオンの分析手法を開発しつつある。現在、化研の超高強度レーザー装置 T6 を使用して生成したレーザー陽子ビームの特性を明らかにしつつある。

実験方法

T6 レーザーを用いて生成した高エネルギー陽子ビーム（0.5MeV 以上の高指向性プロトンビーム）を LIB サンプルに照射し、イオンビーム分析技術(Ion Beam Analysis: IBA、特に核反応分析:NRA)よる LIB 電極診断の可能性を実証する。

化研 T6 レーザーは、超高強度・高コントラストを有する世界最先端のレーザーであり、高エネルギーイオン生成に極めて適している。現在使用している静電加速器連続イオン源に代わり、本研究ではレーザー生成パルスイオン源を用いることを目指しており、パルスイオン源に適した TOF イオンエネルギースペクトル計測を用いるリチウムイオン分析手法を開発する。本研究に必要な真空容器や計測装置等の実験機器を、京大化研共同研究に加え、日西研究交流事業及びトヨタ自動車電池研究部との共同研究により光産創大で作成し、T6 レーザー実験棟に設置している。実験は光産創大のメンバー（加藤、三間、藤田他）が化研に滞在し、阪部研の協力を得て実施した。

研究成果

阪部研究室井上助教の協力を得て、レーザー生成イオンビーム特性評価のための計測器の高精度校正実験を２６年度に実施した。また、T6 レーザー生成陽子ビームを LIB 模擬サンプル（LiF 結晶）に照射し、Li(p, α)He 核反応によるアルファ粒子のエネルギースペクトルを測定するための計測器の開発を進めた。

結果の検討と今後の予定

CR39 に代るアルファ線実時間計測器の開発として、バックグランドとなる陽子を除去するアルファ粒子のスペクトル計測を引き続き行なう。計測器に使用するシンチレータの効率の校正を筑波大学加速器により継続する。アルファ粒子とともに、中性子やガンマ／X 線の計測を平行して進める。

成果報告

［1］K. Mima, R. Gonzalez-Arrabal, H. Azuma, A. Yamazaki, C. Okuda, Y. Ukyo, H.Sawada, K. Fujita, Y. Kato, J. M. Perlado, and S. Nakai, NIMB Phys. Res. **B290** (2012) 79

［2］A. Yamasaki, et al.. International Conference on Ion Beam Analysis (IBA2015), June 14-19, 2015, Croatia

[3] R. Gonzalez-Arrabal, M. Panizo-Laiz, K. Fujita, K. Mima, A. Yamazaki, T. Kamiya, Y. Orikasa, Y. Uchimoto, H. Sawada, C. Okuda, Y. Kato, and J. M. Perlado, Journal of Power Sources, 299, 587-595, 20 December 2015.

ミューオン g-2/EDM 精密測定に関するミドルβ直線型加速器の開発

三部勉・高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所

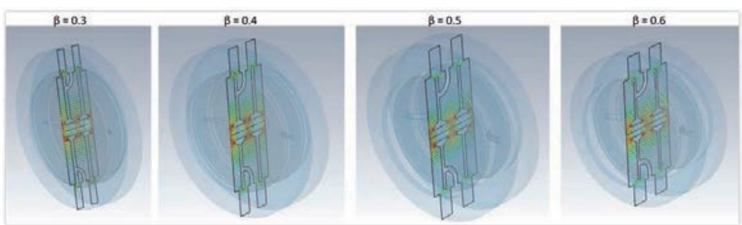
目的

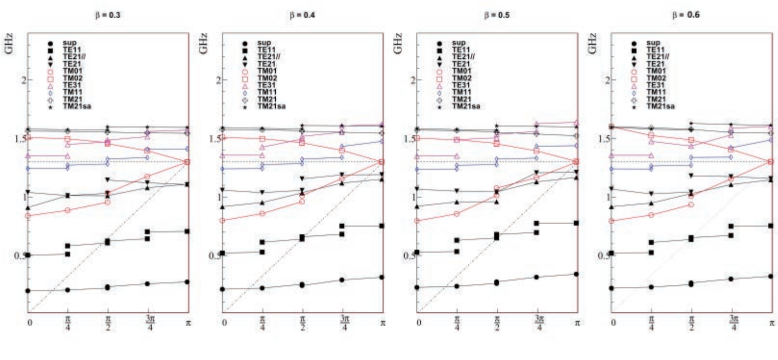
ミューオンの異常磁気能率、いわゆる g-2 は、CERN で 10 ppm 程度まで測定され、その後 BNL で、0.54 ppm までの精度で測定された。その結果は標準模型から誤差の３倍以上の違いが顕在化している。標準模型はほぼ全ての素粒子反応現象を説明する堅牢な枠組みである為に、このズレは、新しい物理過程の存在を示唆する可能性がある。また、電気双極子モーメント(EDM)についても重要な制限がついている。我々は従来とは全く異なる方式でミューオン g-2 および EDM の精密測定を行う研究を行っている。この計画にはミューオンの加速器が必要であり、本研究課題ではミドルβ領域の直線型加速器の設計に関する研究を行う。これまで直線型加速器の開発で実績がある岩下准教授の着想に基づき、実現可能な設計を得ることが目的である。

方法

ミドルβ領域(β=0.3~0.7)の加速には，結合型加速空洞の一種である disk and washer(DAW)を用いることで高効率加速を実現する。DAW が加速空洞として運転するためには，加速モードと結合モードの共振周波数が運転周波数(1.3GHz)に一致している必要がある。また，速度に応じてセル長を変える必要があり，特に DAW をβ<0.4 の領域で使用した前例がないため,ミューオン加速に特化した空洞形状の最適化が必要となる。そこで，CST MW STUDIO に代表される電磁界計算ソフトウェアなどを利用して各速度領域での最適化空洞を決定する。岩下氏はこれまで電子加速用 DAW の開発経験があり，各種最適化アルゴリズムに精通している。本研究では，岩下氏の開発した 2 次元 DAW 空洞設計アルゴリズムを発展させ, CST MW STUDIO 及び ROOT を駆使した 3 次元 DAW 空洞設計アルゴリズムを開発し，各速度領域(β=0.3, 0.4, 0.5, 0.6)で空洞最適化を行った。

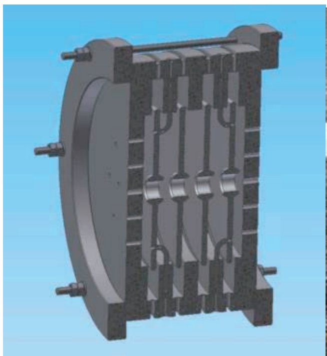
結果・考察





右図は各速度領域で最適化した DAW 空洞での加速モード電場分布と，分散曲線である。加速モード(TM02π)と結合モード(TM01π)は運転周波数 1.3GHz で一致しており，要求のひとつであった confluent 条件を満たしていることが分かる。また，1.3GHz 付近に存在していた TM11 モードに関しても，空洞形状を最適化

することでπ/2のストップバンドを利用することで加速モードのQ値から予想されるバンド幅以上でモードを分離することに成功した。以上からミューオン用 DAW の設計を完了し，国内・国際学会で発表を行っている (成果報告 2, 4, 6, 7, 8, 9)。さらに，DAW 空洞の設計で培った加速空洞設計の技術を活かして低速領域(β=0.01~0.3)加速空洞 IH の設計まで完了しており(成果報告 3, 5)，本研究は当初の計画より大幅に進捗したといえる。これらの成果は各種学会・研究会でも高く評価され，いくつかの章を受賞していることを言及しておく(成果報告 10, 11)。



既に最適化設計に基づき試作器を製作しており(成果報告 1，右図は 3 次元設計図と実際に製作したワッシャー部品)，今後試験を進めていく予定である。試作機試験に関しても岩下氏が過去に電子用 DAW で培った経験を活かして研究を早急に進め，世界に先駆けてミューオン線型加速器の開発を完了することが望まれる。

成果報告

1. (口頭発表、査読無)，○**大谷将士** 他 J-PARC g-2/EDM 実験コラボレーション
「ミュオン異常磁気能率精密測定(J-PARC E34)を目指したミュオン線型加速器の開発」
日本物理学会第 71 回年次大会，2015 年 9 月 25 日～28 日，東北学院大学　泉キャンパス
2. (ポスター発表、査読無)，○**大谷将士**　他 J-PARC g-2/EDM 実験コラボレーション
「Design of a bi-periodic DAW for Muon linac」，2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ，茨城県，2016 年 3 月 15 日～16 日
3. (ポスター発表、査読無)，○**大谷将士**　他 J-PARC g-2/EDM 実験コラボレーション
「Simulation Design of an APF IH-DTL for Muon linac」，
2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ，茨城県，2016 年 3 月 15 日～16 日
4. (ポスター発表、査読無) ○**M. Otani**, for the J-PARC E34 collaboration, “Design of a bi-periodic DAW for Muon linac”, Interplay between LHC and Flavor Physics, Nogoya University, 14-15, March 2016
5. (ポスター発表、査読無) ○**M. Otani**, for the J-PARC E34 collaboration, “Simulation Design of an APF IH-DTL for Muon linac”, Interplay between LHC and Flavor Physics, Nogoya University, 14-15, March 2016
6. (招待講演), ○**M. Otani** for the J-PARC E34 collaboration, “The world’s first muon linac towards the muon g-2/EDM experiment at J-PARC”, Storage Rings and Test of Fundamental Symmetries
7. ○**大谷将士**，北村遼，岩下芳久，三部勉，近藤恭弘，吉田光宏，齊藤直人
「J-PARC E34 実験ミューオン線型加速器の原理実証実験及び空洞設計」，
Proceedings of the 12th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, PASJ2015-WEOM02，査読無
8. ○**M. Otani**, for the E34 collaboration
“Development of Muon LINAC for the Muon g-2/EDM Experiment at J-PARC”, Proceedings of NuFact15, Rio de Janeiro, August 2015, to be published，査読無
9. ○**M. Otani**, T. Mibe, Y. Fukao, N. Saito, M. Yoshida, R. Kitamura, Y. Kondo, Y. Iwashita, “DEVELOPMENT OF MUON LINAC FOR THE MUON G-2/EDM EXPERIMENT AT J-PARC”, Proceedings of 6th International Particle Accelerator Conference, WEPWA023，査読無
10. (受賞) **大谷 将士**　第 5 回超異分野学会,2016,2016 年 3 月 12-13 日,学会特別賞
11. (受賞) **大谷 将士**　ビーム物理研究会 2015 2015,2015 年 11 月 26-28 日,若手奨励賞

パルスイオン源におけるガスロード低減法の開発

市川　雅浩・日本原子力研究開発機構

従来の大強度 H^+イオン源においてはガスを大量に導入して真空排気系への負担となっている。また、大強度の加速器では空間電荷効果の影響を減らすため、イオン源と後段の高周波四重極線形加速器（RFQ）などの加速器との距離が短くなるように設計される。そのためイオン源から流出する多量の中性ガスは後段の加速器でのガス圧の上昇にもつながりビーム品質の低下や機器の破損にもつながる。そこでパルスに併せて十分な量のガスを供給し、それ以外のタイミングではガスを遮断するようパルス運転に同期してガスをチョップするパルスガス弁を開発することでこのガスロードの低減を目指した。

現在 25 Hz（繰り返し 40 ms）で動作する永久磁石型小型 H^+ ECR イオン源を開発しており、その中でこのイオン源において後段の RFQ へのガス流入を低減するためのガス弁を開発している。ガス弁の動作はイオン源のパルスの繰り返し 40 ms よりも十分に短い必要がある。ガス流入の時定数を短くするにはガス弁をプラズマチェンバーに近づける必要があるが、多くの大強度イオン源では電子閉じ込めのために磁場を用いており、電磁弁は適用することができない。そこで磁場に影響されず、高速で開閉を切り替えられるピエゾ素子を使用したガス弁を開発した。パルスガス弁には図１に示す京セラ製のピエゾ素子「KBS-27DA-5A」を使用した。この素子は金属土台部分の直径が 27 mm、素子部分の直径が 20 mm であり、その他の仕様については表１に示す。このピエゾ素子に±100 V の電圧を印加したときにその変位量は図２に示すように約 50 μm である。このピエゾ素子

図１ ：KBS-27DA-5A

表１ ：ピエゾ素子の仕様

金属基盤直径（mm）	27.0 ± 0.1
ピエゾ素子直径（mm）	20.2 ± 0.1
総厚さ（mm）	0.53 ± 0.1
金属基盤の厚さ（mm）	0.25 ± 0.03
共振周波数（kHz）	4.6 ± 0.5
電気容量（nF）	20 ± 0.3

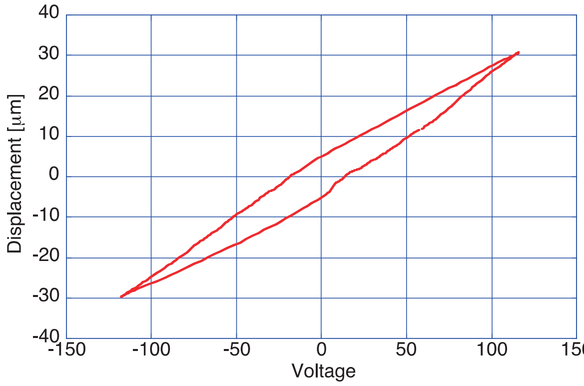


図２：ピエゾ素子変位量のヒステリシス曲線

を用いたパルスガス弁の原理を図３に示す。

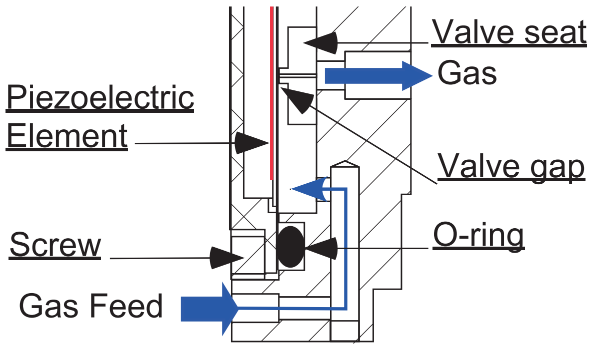


図３：ガス弁動作原理

このガス弁を用いたときのガス弁の直下でのガス圧変化を図４に示すイオンゲージを製作して測定した。測定されたガス圧変化を図５に示す。立ち上がり部は２つの指数関数的増加の積でフィッティングでき、それらの時定数は 1 ms と 2.6 ms である。立ち下り部も２つの指数関数的減少でフィッティングでき、それらの時定数は 2 ms と 12 ms である。立ち上がり、立ち下りとも早い変化についてはピエゾバルブの開閉の反応時間である。遅い成分についてはプラズマチェンバーの体積と引出穴を通した排気速度から決まる時定数に相当している。

立ち上がり、立下り合わせて約 15 ms となるが、動作時にガス圧が定常状態になるまで待つ必要ないことから、使用時のガス流入量は必要なビーム引出パルス幅 1 ms が確保出来る程度まで減らすことが出来、25 Hz のパルス運転（繰り返し 40 ms）に対し十分に小さく出来る。今後、このガス弁をイオン源に組み込み、下流ガス圧を抑制しながらビームの大強度化を目指すとともに、チェンバーの体積、引き出し穴サイズを検討し、よりビーム強度を向上しながらガスロードを低減できる構造を探求する。

本研究の成果発表については以下の通りである。

- 査読論文

  Y. Iwashita, H. Tongu, Y. Fuwa and M. Ichikawa, “Compact Permanent magnet H+ ECR ion source with pulse gas valve”, Rev. Sci. Instru. 87(2016) 02A718

- 国際会議

  International conference on Ion Source 2015, ポスター発表

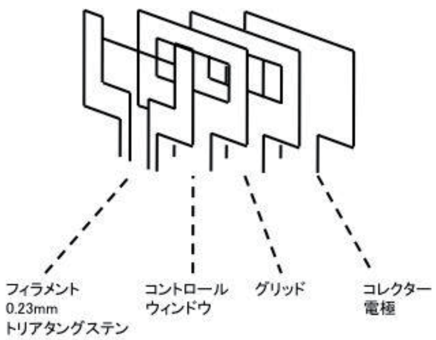


図４：イオンゲージ構造

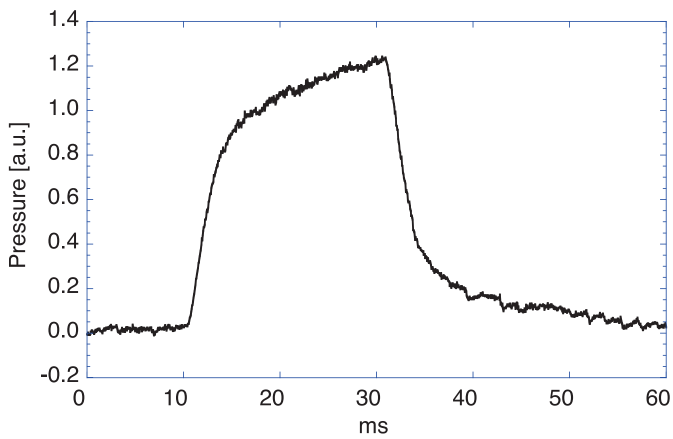


図５：ガス圧変化

J-PARC/MLF BL06(VIN ROSE)のための中性子共鳴スピンフリッパー開発

日野正裕・京都大学原子炉実験所

中性子はナノ構造の時間—空間領域の両方をプローブ出来る希有な粒子であり、中性子スピンエコー法は空間スケールで0.1～100nmの空間領域をピコ秒～サブマイクロ秒をカバーできる。現在、京大—KEK連携の元、J-PARC/MLF BL06ビームラインに中性子共鳴スピンエコー装置群:VIN ROSE(The VIllage of Neutron ResOnance Spin Echo spectrometers)を建設中である。VIN ROSEはMIEZE型とNRSE型という2つ特徴の異なるスピンエコー分光器を持ち、磁性体から生体高分子までの様々な試料のダイナミックス研究に利用する。ここで集光型NRSEは生体蛋白質等の動的構造解明のため、微少試料に対応した世界でも唯一の高分解能かつパルス中性子対応スピンエコー装置として、開発を進めている。そこでは、キーデバイスとして回転楕円体中性子集光ミラーとその軌跡に対応した共鳴スピンフリッパー(RSF)の開発がある。我々は世界で唯一スピンエコー装置用に、電磁石の静磁場を用いた高周波RSFの開発に成功している。しかしそれは、集光ミラーを用いない軌跡によるものであり、現在集光ミラーの開発と並列して、RSFの設計を詰める必要がある。化所の岩下ビーム科学グループの優れた電磁場設計技術や電磁デバイス開発技術によって、このRSFの設計を検証、さらに共同で評価を行うことで、低速中性子スピン制御手法のさらなる向上とVIN ROSEの集光型NRSEの高度化を目指している。

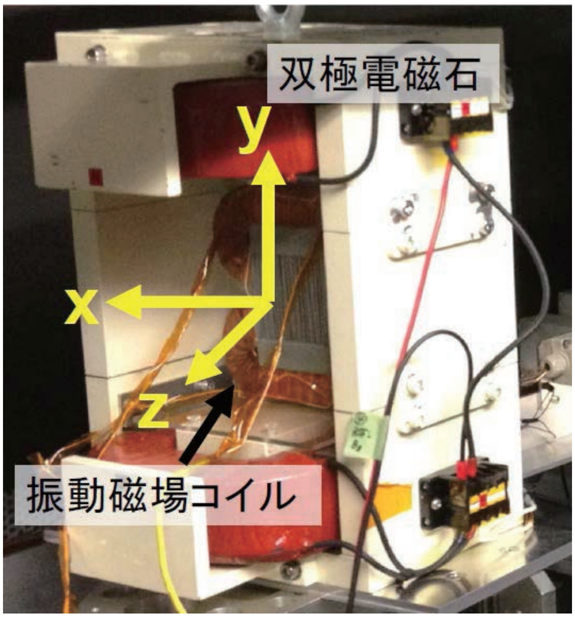


図 1 共鳴中性子スピンエコーシグナルの取得に成功した電磁石を用いたRSF

図1に示されるようにRSFは静磁場と振動磁場の2つで構成される。中性子スピンの精密制御には、まず静磁場の分布の精密計算が重要である。京大炉では、3次元電磁場計算ソフトウエア(ELF/MAGIC)等を用いて、シミュレーションを行い現場に即した設計を詰めている。しかし、ポールピースや磁気シールドは材質や形状によりこちらの計算とずれることがある。そこで岩下氏を中心とする化研グループにより、加速器の建設等で実績のある電磁場計算ソフトウエアOPERA/TOSCAを用いて、構造の再評価及び設計補助を行った。

図 2 に RSF の電磁石の OPERA による磁場計算と 3 次元磁場測定器による実測値を示す。

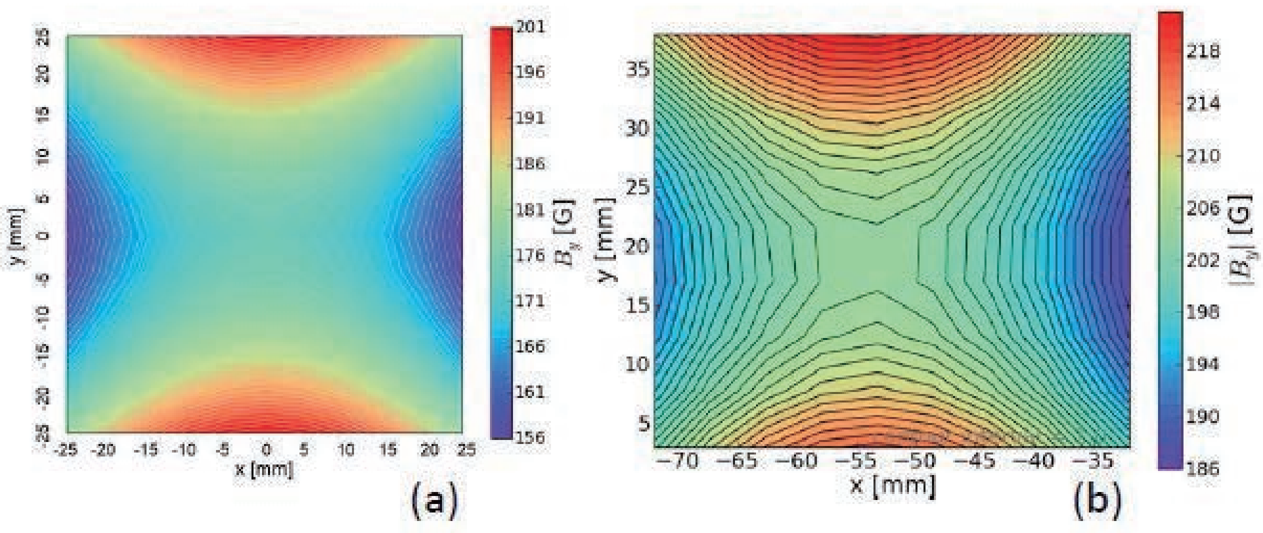


図２電磁石断面の磁場分布(a) (a)OPERA による計算 (b)3D ガウスメーターによる実

ここで z をビーム進行方向、電磁石の磁場の方向は y 方向をとった。図 2(b)の中心がずれているのはの位置の取り方であり、また実測空間分解能が計算よりも粗いためがたついているが、磁場強度分布の傾向は良く再現されている。図 3 に電磁石計算における ELF/MAGIC と OPERA の比較例を示す。磁場分布の傾向は同じだが、中心からずれると違

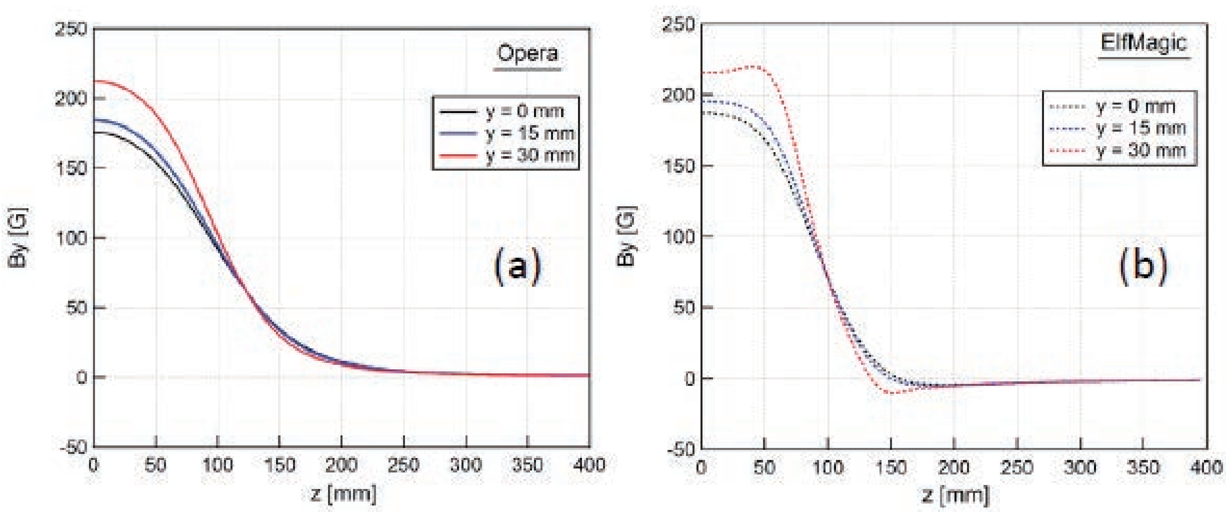


図３ (a)OPERA と (b)ELF/MAGIC による電磁石のビーム進行方向の磁場強度

いが大きくなる。2015 年度の VIN ROSE は、MIEZE 型の調整及び集光ミラー開発に重点をおき、さらに研究用原子炉の京大炉や JRR-3 の停止だけでなく、J-PARC/MLF の利用運転が大変少なかったこともあり、この違いを検証するための評価実験が遅れている。今後、この違いの原因を確認し、より精度を高くポールピースや磁気シールドの形状設計に利用し、集光ミラーに対応した RSF 設計をはじめとする、低速中性子精密スピン制御に活かしていく。

ＩＬＣ推進に向けた将来加速器技術開発

早野仁司・高エネルギー加速器研究機構加速器研究施設

高分解能内面検査カメラによる超伝導空胴の非破壊内表面検査によって発見される欠陥を補修するための局所研磨器は既に開発済みであるが（図１にその設計製作済モデルの透視図と実機の透明モデル空洞内での動作の様子を示す。）、今年度は操作性改善や各種問題点の改良を行った。具体的には、研磨位置特定用のカメラの高分解能化及びその照明の強化、研磨圧を設定するシーケンスの改良、そして研磨器移動における空胴内壁への不用意な接触を回避するための近接センサーの変更である。

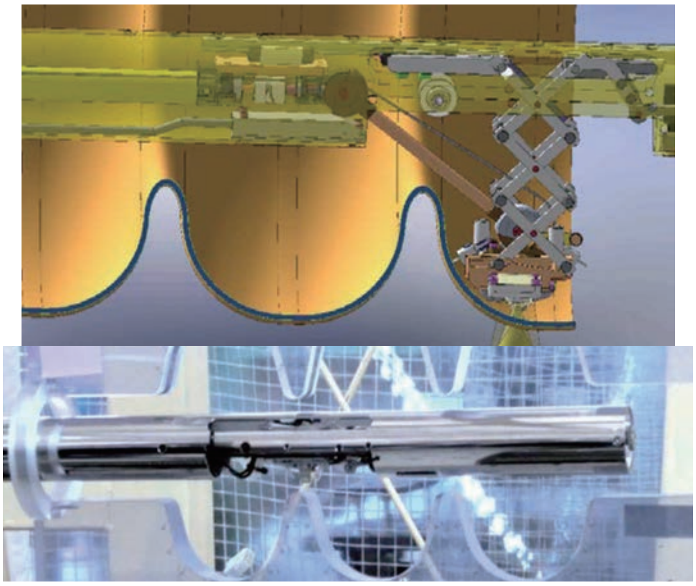


図１　局所研磨機：　透視設計図（上）と改修を行った実機（下）

図２にカメラと照明の改良後の取得像を示す。空洞内面が鏡のように研磨ヘッドを反射して撮像の邪魔となるが、改造により分解能及び視認性が上がり、非常に小さな欠陥を捉えてその研磨位置の特定をすることが容易になった。研磨ヘッドの空洞壁への近接センサーに関しては、簡便さから光学反射式を実装してあったが、内面が鏡面であるため、研磨ヘッドと壁面との距離の検出に問題があった。今回、その検出を確実に行うため、磁気式のものに変更することにしたが、市販品には実装できるサイズのものがなかったので、

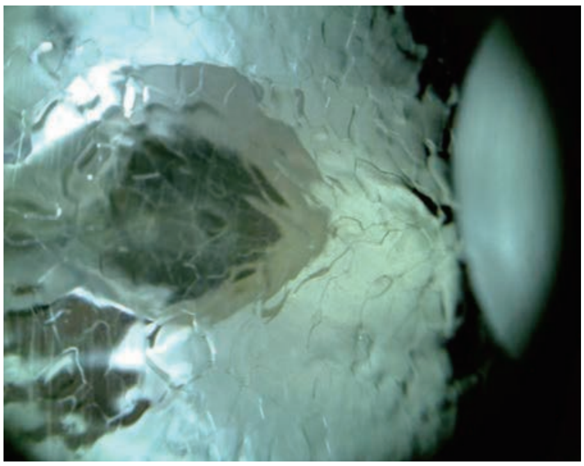


図２　カメラ改良後の取得像

新たに開発した。これは軸上に並べたコイルを３つ使うもので、中央のコイルで励磁し、前後の差動コイルで磁場の変化を検出する仕掛で、５ｍｍ程度の距離で導体面を検知できるようになり、安全な操作が可能になった（図３）。

図３　新規開発した近接センサー

一方ではダンベル電子ビーム溶接（ＥＢＷ）の治具の動作不安定となる不具合の整備と改修を行い、ＥＢＷ真空室中での動作をより確実なものとし、超伝導空胴の量産化に向けて準備を進めた。（図４）

図４　ダンベルＥＢＷ治具

超伝導空洞の縦測定に於ける超伝導空胴の表面温度やＸ線の検出のマッピングを行うシステムに関しては、ハードウェアは完成していたが、今年度はコンピュータに取り込んでデータの可視化を行うソフトウェアの製作に着手し、データの取り込みと表示および保存が自動で可能になった。（図５）

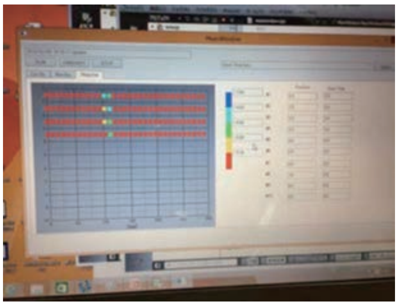


図５　マッピングの可視化ソフト

薄膜超伝導体塗布によるニオブ超伝導空胴の更なる高電界などを研究するため、薄膜の評価測定用マッシュルーム型空洞の設計について議論をし、試作の準備が進んだ。これは、RF 臨界磁場の高い超伝導体をニオブ空洞内面に薄膜状に塗布し、ニオブ空洞単体より高い RF 臨界磁場を実現して、より高電界な加速空洞を目指すものである。今年度はサンプル測定用のアルミモデル空洞の製作を行った（図６）。また、このモデル空洞内の電磁場評価も行っている。

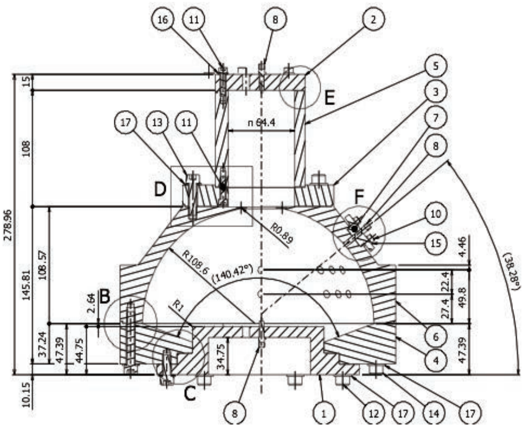


図６電磁場評価用　アルミモデル空洞

中性子基礎物理実験のためのデバイス開発

北口雅暁・名古屋大学・現象解析研究センター

研究目的

中性子は素粒子・基礎物理研究にとって良いプローブである。特に運動エネルギーが約 200neV 以下の超冷中性子は、物質表面で全反射し容器に蓄積できる・運動エネルギーが重力ポテンシャルと同程度でその影響が大きく現れる、など、顕著な性質を持っている。これを利用して様々な基礎物理実験、例えば中性子の電気双極子能率の探索実験などが提案・実行されてきた。しかし従来超冷中性子は、原子炉や加速器で発生させた中性子のうちごくわずかの低エネルギー成分のみを利用していたため、強度・密度ともに極めて小さかった。本研究課題では超冷中性子を制御するデバイスを開発・高度化することを目的とする。

実験

超冷中性子集束装置「リバンチャー」[1]の改良・実験を、J-PARC 物質生命科学実験施設（MLF）にて行うための準備を行ってきた。しかし、J-PARC 中性子源の相次ぐトラブルにより、平成 27 年度は中性子ビームを用いた実験の機会が得られなかった。平成 28 年度のビーム利用の申請は採択されており、実験に向けて引き続き準備を進めている。

図１：改良した Rebuncher 共振回路と RF コイル

リバンチャーは、勾配を持つ静磁場中にその磁場と共鳴条件を満たす高周波磁場を印加し、その中を通過する超冷中性子の運動エネルギーを制御する装置である。本年はまず、超冷中性子が通過する高周波コイルの断面積を従来の 1.7 倍に大型化した。これにより輸送できる超冷中性子の数を増加させることができる。また高周波コイル基部の接続方法を改良してインダクタンスを増やし、共振周波数の最大値を 30MHz 以下に下げた。これによって外部静磁場との共鳴条件を満たす周波数に効率的に電力を供給できるようになった。さらに電力ケーブルの接続方法を見直し、使用する周波数 10-30MHz の範囲で反射波によるロスを低減(電圧定在波比が 2 以下）させることができた。リバンチャーはパルス状に発生した超冷中性子の到来時刻に応じて周波数を掃引する必要があり、高周波の位相同期をする必要

がある。改良したフェイズロック回路が正常に動作することを確認した。

減速される中性子の割合は高周波磁場のパワーに依存しており、従来の 1kW から 3kW に増強する準備も整っている。

実験はJ-PARCの中性子基礎物理ビームライン BL05 NOP[2]で行う。このビームラインには、冷中性子を回転鏡による反射によって UCN に減速させる装置「ドップラーシフター」を設置している。この UCN 源は 8.33Hz のパルス状の中性子を発生させる世界でも類を見ないものであり、本研究でも整備を進めている。本年度はこれまでの上流光学系を含めたスタディをまとめ、論文を出版した[3]。

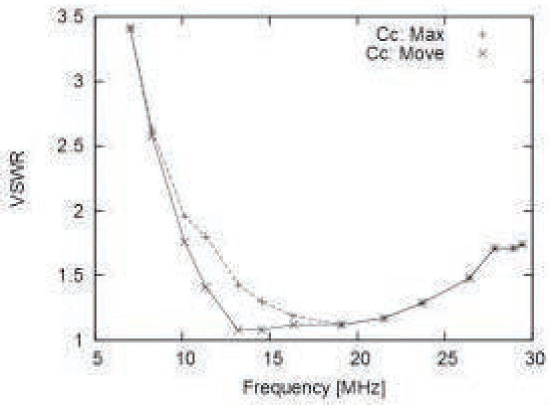


図 2 ：周波数と電圧定在波比（VSWR）の測定結果。

このドップラーシフターから得られるパルス UCN ビームは、我々の Rebuncher のテスト実験だけでなく、UCN 蓄積による物質表面の調査など、すでに利用が開始されている。

参考文献

[1] Y. Arimoto, et., al., Phys. Rev. A 86, 023843 (2012).
[2] Y. Arimoto, et., al., Prog. Theor. Exp. Phys. (2012) 02B007.
[3] S. Imajo, et. al., Prog. Theor. Exp. Phys. (2016) 013C02.

成果報告

"超冷中性子リバンチャーの改良 III", 今城想平 他, 第 12 回日本加速器学会年会, プラザ萬象 (福井県), 2015 年 8 月.

"J-PARC MLF での中性子ドップラーシフターを用いた超冷中性子リバンチャーの開発" 今城想平 他, 日本物理学会 第 71 回年次大会, 東北学院大学 (宮城県), 2016 年 3 月.

リチウムイオン二次電池の電極材内の充放電反応可視化を目的とした、六極磁石によるパルス中性子透過イメージ拡大の研究

木野 幸一・北海道大学大学院工学研究院

目的

蓄電容量の増加や充放電劣化の抑制が望まれているリチウムイオン二次電池(LIB)では、厚さ約100μmの電極材料の厚さ方向でのリチウムイオンの動きを実用LIBで観察することが重要である。そこで我々は、パルス中性子ビーム透過法を用いて波長依存の透過率の２次元イメージングを行い、透過率スペクトルに現れる電極材料のブラッグエッジを分析する事により電極材内の充放電反応可視化を目指す。しかしながら一般にパルス中性子ビームに対応したカウンティングタイプの中性子二次元検出器の空間分解能は、100μm内でイメージングするには不十分である。そこで、化学研究所のもつ磁気レンズの技術および装置を用いて透過イメージを拡大し、充放電反応可視化を可能にすることを最終目標としている。今回の研究では、その基礎研究として、パルス中性子ビームと六極磁場を用いた１倍のイメージを得る実証を目的とする。

実験方法

実験は北海道大学電子線形加速器施設にて行った。実験体系を図１に示す。中性子源であるモデレータから発せられた20Hz のパルス中性子ビームは 1m 下流のオブジェクトを通り、さらに 3.3m 下流の変調六極磁石に入る。ここで磁場によって集束され、さらに 3.3m 下流の中性子検出器の位置で１倍のオブジェクトの像を結ぶ。オブジェクトとして、縦方向に中心間距離 5mm で直径 3mm の２つの孔が開けられた 0.8mm 厚さのカドミウム板を用いた。変調六極磁石は同軸上に配置された二重リング状永久六極磁石の外輪の磁石を回転させることにより変調磁場を作るが、今回は基礎実験であるため最も六極磁場強度が高い状態に固定して測定した。中性子検出器には、GEM 型二次元検出器を用いた。その空間分解能は 0.8mm である。中性子の検出位置とともに、検出時刻が計測され、飛行時間法により､個々の中性子の波長も得られる。測定時間は 4.5 時間であった。

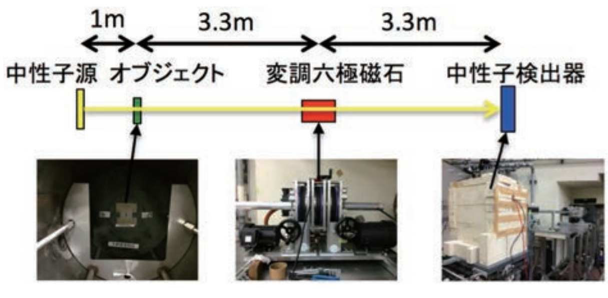


図１　実験体系。オブジェクト−変調六極磁石−中性子検出器の間隔は 3.3m で、１倍の像を結ぶ。

実験結果と考察

図２に、実験で得られた中性子二次元分布を示す。中性子束が限られているため、統計を上げるため波長 10～15Åの幅の事象を選択している。X 軸が水平方向、Y 軸が鉛直方向で、中性子ビーム下流から見た画像である。X=約 50mm に、縦方向に事象の集中

が２つ見られ、オブジェクトの２つの孔を通過した中性子が画像となって現れたと考えられる。図２を X 軸と Y 軸に射影した（図３）。図３(a)のように、X 軸の射影に見える１つのピークは幅が約 5mm であった。オブジェクトの孔の直径 3mm より 2mm 大きい。図３(b)のように Y 軸に射影した分布には明瞭に２つのピークが見られ、オブジェクトの２つの孔を反映している。２つのピークの間隔は 5.5mm であり、オブジェクトの孔の間隔 5mm とほぼ整合している。また、ピークの幅は 3.5mm と 5.0mm であった。前者は直径 3mm の期待値とほぼ整合している一方で、後者は期待値よりも 2mm 大きい。集束強度固定のまま波長幅を広く取っているため光軸からの距離の違いによる像サイズの増大も考えられるが、統計量が多くないため有意性は定かではない。いずれにしても、オブジェクトの孔形状が等倍で画像になっていると考えられるが、今後高統計な実験が必要である。図４に中性子波長と X,Y 軸の射影との相関をプロットした。短波長域では X,Y ともに大きく広がっているが、六極磁場から推測される結像波長 10Å以上では X は１つの Y は２つのラインに収束している。このことは、図２と３で示された分布が、確かに六極磁場によって作られていることを示している。

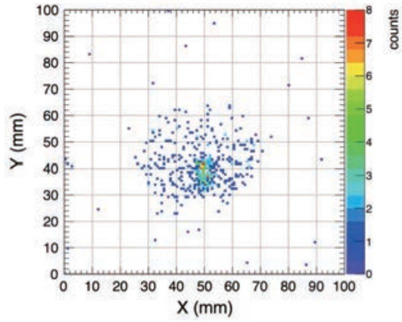


図２　中性子の二次元分布。
波長 10〜15Åの事象を選択した。

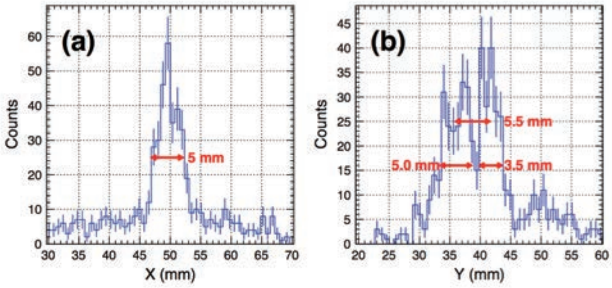


図３　図２の X,Y 軸への射影。(a)X 軸への射影。(b)Y 軸への射影。(b)では２つのピークになっている。

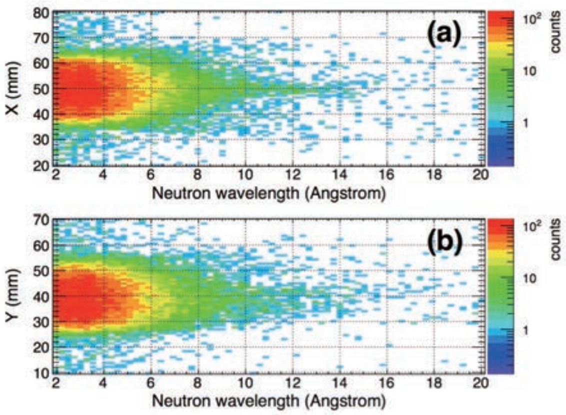


図４　中性子波長と２次元分布の X,Y 軸への射影との相関。(a)X 軸への射影。(b)Y 軸への射影。

まとめと今後の課題

本研究の実験により、世界で始めて、変調永久六極磁石レンズとパルス中性子源ビームを組み合わせた時間情報のある画像生成に成功した。ただし今回は、中性子強度の低さから六極磁場の変調試行にはいたらず、また等倍の画像であった。今後、中性子透過イメージの拡大を実証するには、実験体系の改良や J-PARC などの大強度中性子ビームを用いる等の工夫が必要と考えられる。また、リチウムイオン二次電池に適用するには、磁石レンズ数を増やす等の改良を行い、より短波長（7Å近傍）の画像拡大を可能にする事が必要である。

成果報告

該当なし。

レゾルシノールモノオキシゲナーゼの構造—機能に関するＸ線構造解析

老川　典夫・関西大学化学生命工学部

【研究目的】　微生物は無機化合物や有機化合物を代謝によって分解し、生存に必要な炭素源を獲得している。微生物の中には難分解性の芳香族化合物を代謝するものが存在しており、代謝過程では多くの酵素が秩序立って作用している。その同一微生物由来代謝酵素の諸性質を理解するために、これまで根粒菌 *Rhizobium* 由来代謝酵素の立体構造を組織的に決定し、その構造—活性相関について研究してきた。本研究では、根粒菌 *Rhizobium* のレゾルシノール代謝系酵素群（GraA～GraD）の構造研究の一環として、本代謝系の初段階で機能してレゾルシノールをヒドロキシキノールに変換するレゾルシノールヒドロキシラーゼのモノオキシゲナーゼ成分（GraA）を対象に、その酵素自身および補酵素や基質との複合体の立体構造をＸ線結晶解析により原子レベルで構造決定し、構造と機能の関係について明らかとすることを目的とし研究を行った。

モノオキシゲナーゼは一個の酸素原子を取り込んで芳香族化合物好気代謝の初段階を触媒する酵素である。*Rhizobium* sp. strain MTP-10005 由来モノオキシゲナーゼ（GraA）はフラビンリダクターゼ（GraD）と共にレゾルシノールをヒドロキシキノールに変換する二成分酵素レゾルシノール ヒドロキシラーゼの一成分である。GraD によってFADが還元されてできた$FADH_2$と酸素分子を用いてレゾルシノールの水酸化を触媒する。ポリペプチド鎖１本は409 アミノ酸残基で出来ていて、その質量は 43,305Da である。幾つかの類似酵素の構造が決定されていて、それらは四量体分子を形成している。このモノオキシゲナーゼは TC-FDM(two-component flavin-diffusible monooxygenase)ファミリーに分類される。従って、GraA および GraD の立体構造の解明は、TC-FDM ファミリーにおける還元型フラビンの授受機構の解明に重要なだけでなく、このファミリー酵素の利用に関する研究にも寄与すると期待される。これまでに、GraA のアポ体について、Ｘ線結晶構造解析による立体構造の決定に成功している。

本研究では、GraA-FAD 複合体の結晶化、Ｘ線回折強度測定、分子置換法による位相決定を行い、GraA-FAD 複合体の結晶構造解析に成功した。この研究を行うにあたり、実績ある京都大学化学研究所の構造分子生物科学研究領域のグループとの共同研究として進めることで研究のより一層の発展を期した。

【実験方法】　GraA の大腸菌内での大量発現および精製は確立された方法で行った。FAD を結合したホロ体結晶を得るための結晶化条件スクリーニングを行った。結晶化はシッティングドロップ蒸気拡散法で行った。最終的に、20%(w/v) PEG3350、0.2M KNO_3 の沈殿剤溶液１μl と１mM FAD を含む 10 mg/ml タンパク質溶液(50 mM Tris-HCl、pH8.0)1 μl を混合して調製した 2 μl の液滴を 500 μl 沈殿剤溶液に対して 20℃で蒸気平衡化させることで、数日で解析可能な結晶を得た。この結晶は黄色く、黄色に呈色する FAD を結合していることが期待された。この結晶を用いてつくばにある PF のビームライン BL-5A において 100K で X 線回折データを収集した。結晶から 420 mm の処に CCD 検出器をセットし、1 フレームあたり回転角 1° 分を露出時間 10 秒で 180 フレーム回折像を検出器に記録させ、プログラム *iMOSFLM* と *SCALA* で処理することで 3.2Å分解能のデータを得た。このデータを用いてプログラム *MOLREF* で分子置換法による構造決定を試みた。既に構造決定済みであるアポ体GraAの座標を初期構造モデルとして計算に用いた。この分子置換法の計算によって明瞭な解を得ることができた。

【結果と考察】 His-タグ付き GraA を大量発現させて均一になるまで精製した試料を用いて結晶化条件スクリーニングを行い、FAD を結合したホロ型 GraA の解析可能な結晶を得た。この結晶は 3.2Å分解能までのデータ収集を可能にした。結晶の空間群は $P3_221$、格子定数は $a=b=204.4$、$c=299.9$ Åであった。分子置換法により、非対称単位中に 4 量体分子が 4 分子存在していることが判明した。続いてモデル構造をプログラム *REFMAC5* で剛体型精密化および束縛型精密化し、モデル構築と精密化を繰り返したところ R 値および R_{free} 値がそれぞれ 0.186 および 0.279 となった。

GraA のサブユニットは主に逆平行αヘリックスからなる N 末端ドメイン、二枚のβシートが重なった中央ドメイン、長い４本の逆平行αヘリックスからなる C 末端ドメインの３つのドメインで構成されている。GraA 分子は四量体を形成しているが、C 末端ドメイン間相互作用がその形成に関与している。ホロ体結晶では、非対称単位中に四量体が４分子存在し、各サブユニットに FAD が結合していた。隣接した別サブユニットの C 末端ドメインから伸びたループが FAD を部分的に覆うように配置していた。このループ（残基番号 271～283）は、FAD を結合していないアポ体構造ではディスオーダーしており電子密度が観察されなかった。FAD とループの折り返し箇所（残基番号 277-279）の間に結晶化試薬に含まれる硝酸イオンと思われる電子密度の塊が観察され、FAD および硝酸イオンの結合が、フレキシブルなループの固定をしたと考えられる。この硝酸イオンが結合している箇所は、基質であるレゾルシノールが入ることが可能な大きさの空間となっており、ループの折り返し箇所が基質結合部位の一部を形成することが示唆された。

【成果報告】 GraAに関する成果は、2016年3月下旬に開催される日本農芸化学会2016年度大会においてポスター発表を予定している。また、本報告書の内容に基づいた論文も作成中である。

好冷性アスパラギン酸ラセマーゼの環境適応性に関するX線構造研究

松井　大亮・富山県立大学工学部生物工学科および生物工学研究センター

【研究目的】　地球上には無数の微生物がそれぞれの環境条件に適したタンパク質を産生して生息している。例えば、深海、高山、北極や南極などの寒冷地には好冷微生物が、また温泉や火山地などの高温地帯には好温微生物が、それぞれの温度環境で生育するのに適したタンパク質を産生して環境に適応し生息している。これらの微生物が生産するタンパク質は、極限環境に適応するために常温微生物のものと異なる特徴を持った立体構造をとっている。本研究は、常温～低温環境に生息する乳酸菌 *Lactobacillus sakei* NBRC 15893 株由来アスパラギン酸ラセマーゼ（LsAspR）の立体構造をX線結晶解析し、別途解析中の超高温環境に生息する古細菌 *Thermococcus litoralis* DSM 5473 株由来の同酵素（TlAspR）の構造と比較することで酵素の低温環境適応戦略を明らかにすると共にこれらの酵素の工業利用への可能性を追求する目的でX線結晶構造研究を行った。

本乳酸菌 *Lactobacillus sakei* NBRC 15893 は日本酒古来の醸造過程で出来る「きもと」から単離された自然にいる乳酸菌の一種である。日本酒の旨みは中に含まれている D-Asp、D-Glu、D-Ala、D-Lys の濃度が関係しているが、これらの D-アミノ酸は乳酸菌によって作られる。それには *Lactobacillus sakei* NBRC 15893 などの乳酸菌由来アミノ酸ラセマーゼが関与して L-アミノ酸から作られると考えられている。アミノ酸ラセマーゼはアミノ酸のラセミ化を触媒する酵素で、PLP-依存型と非依存型の二つのグループに分けられる。本研究で対象とするアスパラギン酸ラセマーゼ（AspR）は PLP-非依存型アミノ酸ラセマーゼに分類される。これまでの酵素化学的研究から、アスパラギン酸ラセマーゼの反応機構について二個のシステインを酸・塩基共役触媒残基とし、基質の絶対構造に依存してその役割をスイッチすることで L-Asp から D-Asp へのみならず逆方向への反応も触媒するとされてきた。しかし、超好熱古細菌 *Pyrococcus horikoshii* OT3 由来アスパラギナーゼ（PhAspR）の結晶構造が解析されて、二つのシステインは役割を固定しているという説が提案された。したがって、LsAspR の立体構造を決定し、構造に基づいて反応メカニズムを詳細に検討することは PLP-非依存型アミノ酸ラセマーゼの反応機構を明らかにするうえで重要である。更に、未だに低温性タンパク質の構造と酵素科学的性質について情報は少ないので、本研究は研究例の蓄積にも役立つものと期待される。

本X線構造解析研究を行ううえで、京都大学化学研究所の構造分子生物科学研究領域（畑研究室）との共同研究が必要で、前年度の成果を踏まえて研究を更に発展させるために本共同研究を行った。

【実験方法】　*Lactobacillus sakei* NBRC 15893 株由来アスパラギン酸ラセマーゼ（LsAspR）の 0.35 x 0.06 x 0.03 mm の単結晶を PF-AR のビームライン NE-3A で 100K の窒素気流中で急速冷却して波長 1.000Åの X 線で収集した分解能 2.54Åの回折強度データを用いて分子置換法での位相決定を試みた。既に構造解析されている超好熱性古細菌 *Pyrococcus horikoshii* OT3 由来アスパラギン酸ラセマーゼ（PhAspR）の構造を PDB から抽出して初期構造モデルとし、プログラム *MOLREP* を用いて空間群 $P3_121$ について計算したところ、非対称単位中で二量体を形成している二本のポリペプチド鎖の存在を示す一つの解が得られた。この解を基に、プログラム *Refmac5* を用いて剛体での精密化（Rigid Body Refinement）と束縛条件下の精密化（Restrained Refinement）を行い、得られた構造モデルを初期位相計算に用いた。続いて、プログラム *ARP/wARP* を用いて分子モデル構造の自動構築を行なった。電子密度図の計算・解釈、分子モデルの構築・修正、*Refmac5* による精密化の一連の行程を繰り返すことにより、分解能 2.54Åでの精密化後の R_{factor} が 0.187、R_{free} が 0.255 の構造を得た。

一方、超高熱古細菌 *Thermococcus litoralis* DSM 5473 株由来アスパラギン酸ラセマーゼ（TlAspR）は LsAspR と同様の方法で、分解能 1.56Åで R_{factor} が 0.193、R_{free} が 0.240 の構造を得た。このようにして得られた LsAspR と TlAspR の構造を最小二乗法による重ね合わせ等による構造比較を行い、両構造の相違から環境適応性を反映する構造因子を抽出した。

【結果と考察】　AspR は分子内二回回転軸で関係づけられる２個のサブユニットからなるホモダイマー構造をとっている。本研究では、LsAspR について残基番号 1-169, 173-233 の A 鎖と残基番号 1-163, 175-233 の B 鎖、TlAspR について残基番号 2-228 の A 鎖と残基番号 1-163, 167-228 の B 鎖からなる立体構造を決定することができた。AspR のサブユニットの構造は二つのドメインからなり、各ドメインは一枚の平行 β-シートを数本の α-ヘリックスが囲む構造から出来ていて、N-末端 α-ヘリックス同士が逆平行に重なってダイマーを形成している。アミノ酸残基の保存性と構造解析の結果から、LsAspR(或いは TlAspR)において Cys84(Cys83)と Cys196(Cys194)が活性残基として酵素反応に関与し、Arg48(Arg49)と Lys168(Lys165)が基質認識に関与していると考えられる。

LsAspR と TlAspR の構造を比較することで AspR の温度環境への適応戦略の一端が明らかになった。LsAspR 分子は TlAspR より大きくて疎で柔らかい構造である。二量体界面では、TlAspR は N-末端 α-ヘリックス間で強い疎水性相互作用とより多くのイオン対形成で強固なダイマーを形成しているのに、LsAspR は TlAspR ほどの強固な相互作用はしていない。

【成果報告】　LsAspR の結晶化および結晶学的研究に関する成果は *Acta Cryst.* **F71**, 1012-1016 (2015)に発表した。構造解析の成果についての論文を作成中である。

X線解析による *T. litoralis* 由来L-アスパラギナーゼの構造―機能相関研究

加藤　志郎・関西大学先端科学技術推進機構

【研究目的】アスパラギナーゼはアスパラギンからアスパラギン酸への加水分解を触媒する酵素で、抗腫瘍効果を発揮することから急性リンパ性白血病の治療薬として、また食品製造時に食品中のアスパラギンに由来する猛毒アクリルアミドの発生を抑える抑制剤として応用されている。本研究では、80℃以上で生育可能な超好熱性古細菌 *Thermococcus litoralis* DSM 5473 由来アスパラギナーゼ相同体 (*Tl*ASNase) を対象に、構造と機能の関係について構造―活性相関研究を行った。*Tl*ASNase は L-Asn, D-Asn の両異性体に作用する二量体分子であるが、機能や詳細な酵素化学的性質および立体構造は不明であり、本酵素の活性発現機構が解明されれば、本酵素を急性リンパ性白血病の治療薬として投与した際に起こり得る副作用のより少ない薬剤の開発や副作用緩和剤の開発に役立つものと期待される。そこで、酵素自身および基質類似物や阻害剤との複合体の立体構造を X 線構造解析により原子レベルで決定し、構造情報に基づいて機能・物性発現機構を詳細に検討し解明することを目的に、京都大学化学研究所の構造分子生物科学研究領域のグループとの共同研究を行った。

【実験方法】昨年度収集したデータセットから得られた初期構造モデルについて、*COOT* と *Refmac5* を用いて構造モデルの修正と精密化を繰り返し行うことで *Tl*ASNase の粗構造を得た。また、*Tl*ASNase はこれまでに報告されているアスパラギナーゼと比較して D-Asn に対する酵素活性が高い点に特徴があることから、本酵素の基質結合様式と詳細な反応機構を解明するために基質類似物との複合体結晶の構造解析を目的として実験を行った。現在行っている結晶化条件は沈殿剤溶液に高濃度の揮発性アルコールを含むことから、作成した結晶を取り出して基質を含有する溶液に浸漬する浸漬法での複合体結晶の調製は困難であるため、共結晶化での複合体結晶の調製を試みた。基質類似物である L-Asp、D-Asp、コハク酸を用いて結晶化条件のスクリーニングを行った。

【結果と考察】①***Tl*ASNase の構造**：*Tl*ASNase は結晶中で同一のサブユニットからなる二量体を形成しており、これはゲル濾過クロマトグラフィによる分子量測定の結果と一致している。各サブユニットは大きい N 末端ドメインと小さい C 末端ドメインの二つの α/β ドメインに分かれ、これらが Asn185―Glu204 の 20 アミノ酸残基からなるリンカーによって連結されていた。184 アミノ酸残基からなる N 末端ドメインは 4 本の α－ヘリックス（Nα1－Nα4）と 12 本の β－ストランド（Nβ1―Nβ12）で構成されており、8 本の β－ストランド（Nβ1, Nβ4―Nβ8, Nβ11―Nβ12）と 4 本の α－ヘリッ

クスがドメインの基本骨格を形成し、フェレドキシン様にフォールディングしていた。また、$\beta-\alpha-\beta$モチーフはほとんどのタンパク質で右巻きであることが知られているが、Pro106—Phe145の間ではNβ6—Nα4—Nβ7が左巻きにフォールディングしており、これはタンパク質のフォールディングとしては珍しい構造である。127アミノ酸残基からなるC末端側ドメインは5本の $\alpha-$ヘリックス（Cα1—Cα5）と4本の $\beta-$ストランド（Cβ1—Cβ4）からなる平行$\beta-$シートで構成されており、C末端の二本の$\alpha-$ヘリックス（Cα4—Cα5）がドメイン間に、残りの$\alpha-$ヘリックス（Cα1—Cα3）がシートを挟んで反対側に配置していた。

二量体を形成する二つのサブユニット間では Cβ1同士が会合することで8本の$\beta-$ストランドからなる大きなシートが二量体間にまたがって形成され、主にC末端ドメインにおける相互作用によって三日月型の二量体を形成していた。I型大腸菌アスパラギナーゼやII型アスパラギナーゼはdimer of dimersと呼ばれるタイプの、二つの二量体からなる四量体構造を形成しているが、*Tl*ASNaseの二量体構造はこれらの二量体部分の構造と類似している。しかしながら、I型大腸菌アスパラギナーゼはアロステリック酵素であるなど活性発現機構の点では大きな差異があり、これらを比較検討するにはより高分解能での構造解析が必要であると考えられる。

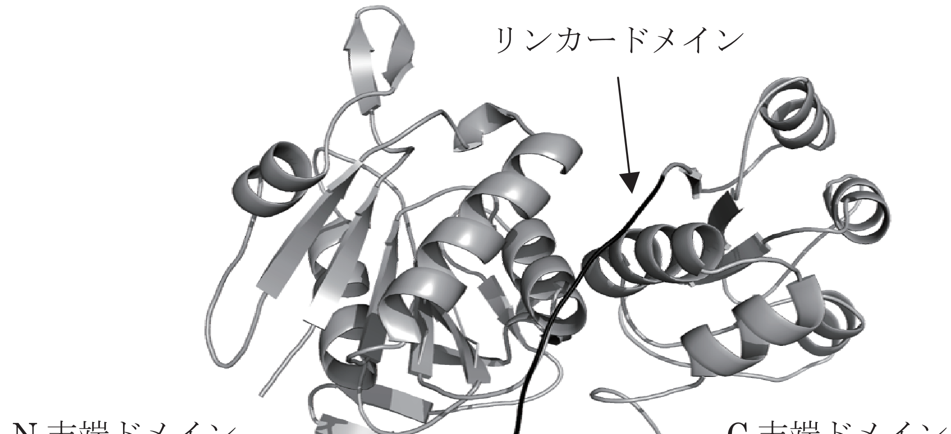


図　*Tl*ASNaseのサブユニット構造

②基質類似物との複合体結晶の調製：基質類似物との共結晶化条件のスクリーニングの結果、これまでに*Tl*ASNase単体で結晶が得られている条件とは異なる数種類の結晶化条件で結晶を得ることができた。得られた結晶について、高エネルギー加速器研究機構 放射光科学研究施設 PFにてX線回折実験を行ったが、解析可能な回折データを得るには至らなかった。適した結晶を得るため、結晶化条件の最適化を実施中である。

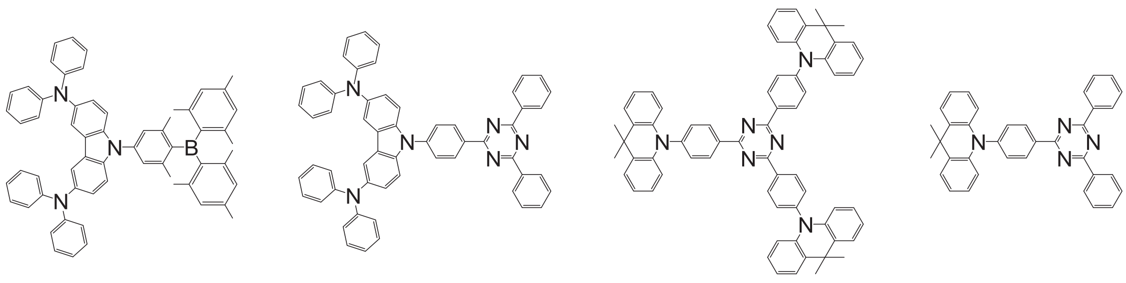
【成果報告】　2016年3月下旬に開催される日本農芸化学会2016年度大会において、ポスター発表を予定している。

熱活性型遅延蛍光を利用した有機 EL 材料の設計・合成と素子化

安達千波矢・九州大学　最先端有機光エレクトロニクス研究センター

【目的】

熱活性型遅延蛍光（Thermally Activated Delayed Fluorescence, TADF）材料は、有機 EL 素子中で生じる一重項および三重項励起状態を 100%の効率で光に変換できるという特長を有しているため、有機 EL の次世代発光材料として注目を集めている。本研究では、高い発光効率を示す TADF 材料（Scheme 1）を設計・合成し、さらに、これらを発光材料として用いることで、高効率な有機 EL 素子を実現した。



Scheme 1. TADF 材料の分子構造

【理論の結果と考察】

TADF 材料の発光効率を向上させるためには、発光に関与する一重項および三重項励起状態のエネルギー差（ΔE_{ST})を小さくする必要がある。ΔE_{ST} の大きさは、発光材料の HOMO と LUMO を占有する電子間に働く交換相互作用の大きさと関係し、一般に、HOMO と LUMO の空間分布が分離されているほど、ΔE_{ST} は小さくなることが知られている。本研究では、量子化学計算により得られた ΔE_{ST} ならびに HOMO、LUMO 分布を相対比較することで、小さな ΔE_{ST} を有する発光材料を探索した。その結果、Scheme 1 に示すようなドナー－アクセプター型構造にすることで、HOMO、LUMO の分布が適度に分離され、小さな ΔE_{ST} を実現できることを見出した。

【実験方法】

Scheme 1 の TADF 材料について、希薄トルエン溶液中での UV-Vis 吸収スペクトル、発光スペクトル、過渡 PL 減衰測定を測定した。また、TADF 材料をホスト薄膜中に分散させたドープ薄膜を作製し、同様の光物性測定を行った、TADF の発光効率は過渡 PL 減衰曲線から見積もった。真空蒸着法ならびにスピンコート法を用いて、TADF 材料を発光材料とした有機 EL 素子を作製し、評価した。

【結果と考察】

DPEPO ホスト薄膜中に 16 wt%の濃度で分散させることで、2DAC-Mes_3B はほぼ 100%

の発光量子収率を示した。2DAC-Mes_3Bを発光材料とした有機EL素子(素子構造ITO(50 nm)/TAPC (70 nm)/16 wt% 2DAC-Mes_3B:DPEPO (30 nm)/BmPyPhB (40 nm)/Liq (1 nm)/Al (80 nm))は21.6%という高い外部量子効率を示した。

CBPホスト薄膜中に9 wt%の濃度で分散させることで、DACT-IIはほぼ100%の発光量子収率を示した。DACT-IIを発光材料とした有機EL素子(素子構造ITO (50 nm)/TAPC (100 nm)/9 wt% DACT-II:CBP (40 nm)/BAlq (30 nm)/Liq (1 nm)/Al (80 nm))は29.6%という極めて高い外部量子効率を示した。

CBPホスト薄膜中に16 wt%の濃度で分散させることで、3ACR-TRZ は98%という高い発光量子収率を示した。3ACR-TRZ を発光材料として、塗布型有機 EL 素子(素子構造ITO (50 nm)/PEDOT:PSS (35 nm)/16 wt% 3ACR-TRZ:CBP (45 nm)/BmPyPhB (30 nm)/Liq (1 nm)/Al (80 nm))を作製した。ホール輸送層(PEDOT:PSS)および発光層(16 wt% 3ACR-TRZ:CBP)は塗布プロセスにより成膜し、電子輸送層(BmPyPhB)、電子注入層(Liq)および陰極(Al)は真空蒸着法により成膜した。上記の方法で作製した有機EL素子の外部量子効率は最大で18.6%であった。この値はTADF材料を用いた塗布型EL素子の中では高い値である。

DMAC-TRZのニート薄膜は84%と高い発光量子収率を示した。そこで、DMAC-TRZのニート薄膜を発光層として用いることで、ホストフリーな塗布型有機EL素子の実現をできると考え、素子構造ITO (50 nm)/PEDOT:PSS (40 nm)/DMAC-TRZ (70 nm)/BmPyPhB or B4PyMPM (X nm)/Liq (1 nm)/Al (80 nm)の有機EL素子を作製した。PEDOT:PSS層および発光層(DMAC-TRZニート膜)は塗布プロセスにより成膜し、電子輸送層(BmPyPhB)、電子注入層(Liq)および陰極(Al)は真空蒸着法により成膜した。この方法で作製した塗布型有機EL素子は、最大で17.6%の高い外部量子効率を示した。本研究の結果、TADF 材料はホストフリーな塗布型有機 EL 素子の発光材料としても有用であることが示された。

【成果報告】

- K. Suzuki, S. Kubo, K. Shizu, T. Fukushima, A. Wakamiya, Y. Murata, C. Adachi, and H. Kaji, Angew. Chem. 127, 15446 (2015)
- H. Kaji, H. Suzuki, T. Fukushima, K. Shizu, K. Suzuki, S. Kubo, T. Komino, H. Oiwa, F. Suzuki, A. Wakamiya, Y. Murata, and C. Adachi, Nat. Commun. 6, 8476 (2015).
- Y. Wada, K. Shizu, S. Kubo, K. Suzuki, H. Tanaka, C. Adachi, and H. Kaji, Appl. Phys. Lett. 107, 183303 (2015)
- Y. Wada, K. Shizu, S. Kubo, T. Fukushima, T. Miwa, H. Tanaka, C. Adachi, and H. Kaji, Appl. Phys. Exp. 9, 032102 (2016)
- 2015年9月、第64回高分子討論会、「アクリダンおよびトリアジンからなる新規TADF材料を用いた塗布型OLEDの開発」他3件

高歪み環状アセチレンに対する鉄触媒ジボリル化反応による新規π共役分子素子の創製

折田　明浩・岡山理大　工学部

【目的】

高歪み環状アセチレンは，その特異な電子状態に由来する電子物性に加えて，高い歪みエネルギーに由来する高反応性を示す事から，Click 反応を利用した生体標識化合物の合成や種々のπ共役分子の合成に応用されている。申請者らは，これまでにホルミルスルホンの Wittig-Horner 型の反応と引き続くスルホニル基の二重脱離反応を用いて，種々の置換基を有する高歪み環状アセチレン（Sondheimer-Wong ジイン）の合成に成功しており（Figure 1a），さらにこれらの化合物の物性を実験的および計算化学的解析手法を用いて明らかにしてきた[1]。また，この高歪み環状アセチレンを原料に用いることで，ペンタレン誘導体の合成など新たなπ拡張化合物の創製も行っている[1b,2]。

一方で，中村らは Figure 1b に示すように，鉄触媒の存在下種々のアルキン類のジボリル化，カルボボリル化およびカルボシリル化が効率良く進行することを見出している（Figure 1b）[3]。これらの反応で導入可能なホウ素またはケイ素官能基はさらなるπ共役系の拡張や官能基変換に繋がる。そこで，本研究では，鉄触媒によるアルキン変換反応を，高歪み環状アセチレンに適用し，新規π拡張分子合成素子として期待されるπ共役化合物類の合成を検討した。

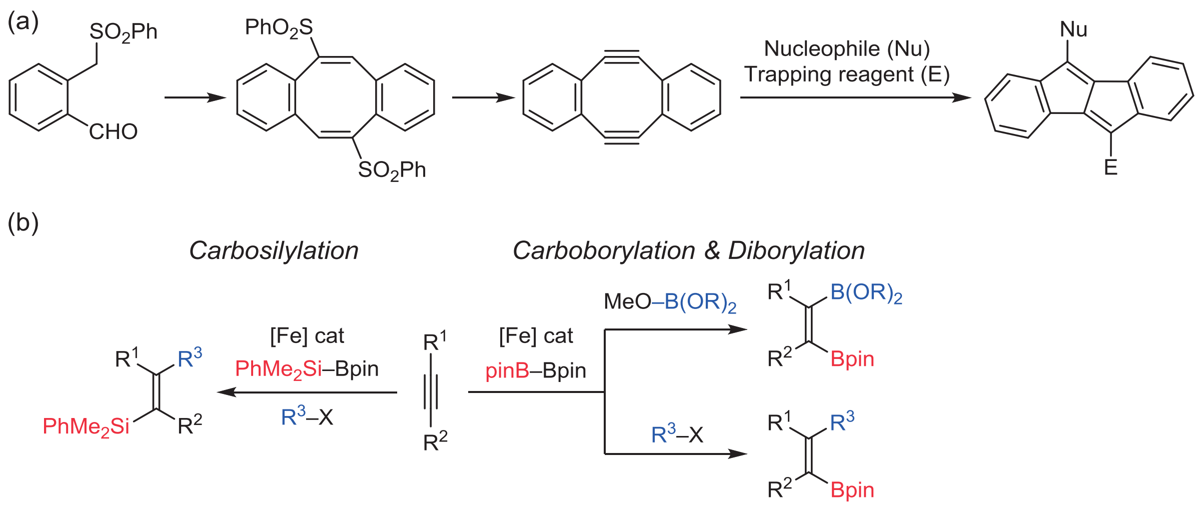


Figure 1. (a) Protocol for synthesis of Sondheimer-Wong diyne and pentalene derivatives (b) Iron-catalyzed silylation and boration of alkynes

【実験結果】

はじめに，鉄触媒カルボシリル化反応の検討を行った（Figure 2a）[3b]。本反応では，カルボボリル化およびジボリル化反応とは異なり，trans 付加型の反応が進行する。このカルボシリル化に特徴的な立体選択性を利用することで，渡環型のカルボシリル化が進行し，ペンタレン誘導体合成に繋がると期待した。

アルゴン雰囲気下 10 mol %の鉄塩と dppe（1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane），リチウムメトキシドを THF 中還流条件下で加熱撹拌し，触媒を調製した後に，Sondheimer-Wong ジインと塩化ベンジル，最後にシリルボランを加え，さらに 60 °C で加熱撹拌を行った。原料のジインは反応条件下 8 時間で消失した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーや GPC による精製を試みたが, 生成物の単離，同定には至らなかった。GPC による解析から，保持時間 45−80 min の間にブロードなシグナルが観測され（Figure 2b），高分子量生成物の混合物が得られていることが示唆された。これは，望みのカルボシリル化反応に加えて，LiOMe によるジインへの求核反応などが起こり，複雑な生成物を与えたものと考えている。現在，分子量測定などの詳細な解析を行っているとともに，今後は量論量の塩基が不必要なジボリル化を検討する予定である。

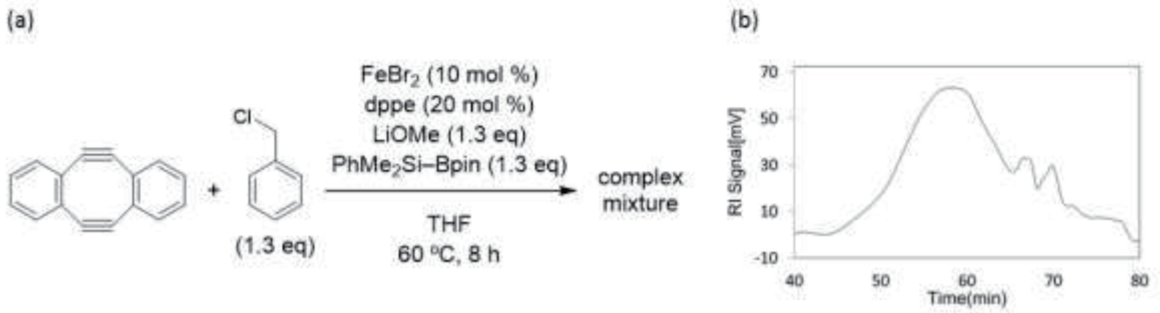


Figure 2. (a) Iron-catalyzed carbosilylation of Sondheimer-Wong diyne (b) GPC profile of the crude product

【参考文献】

1. (a) Orita, A.; Hasegawa, D.; Nakano, T.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2012,** *8,* 2000. (b) Xu, F.; Peng, L.; Shinohara, K.; Yoshida, S.; Hosoya, T.; Orita, A.; Otera, J. *J. Org. Lett.* **2014,** *79,* 11592.

2. (a) Babu, G.; Orita, A.; Otera, J. *Chem. Lett.* **2008,** *37,* 1296. (b) Xu, F.; Peng, L.; Orita, A.; Otera, J. *Org. Lett.* **2012,** *14,* 3970.

3. (a) Nakagawa, N.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Chem. Eur. J.* **2015,** *21,* 4257. (b) Nishikori, T.; Nakagawa, N.; Iwamoto, T.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *93th CSJ Annual Meeting*, **2015,** 2E6-50.

リグニン親和性を有するメタル化ペプチド触媒の開発と木質バイオマス精密酸化分解反応への応用

渡辺　隆司・京都大学・生存圏研究所

【背景と目的】

炭素は地殻含有量が 0.4%しかない希少資源であり，元素戦略的な観点から化石資源に依存した有機化学工業を脱却し, 再生可能なバイオマスを炭素化学資源とする技術体系への移行が急務となっている. 生存圏渡辺研究室と化研中村研グループによって実施された本共同研究課題では，木質リグニンを炭素資源として有用化学物質を生産する「バイオリファイナリー」技術の開発を目的として，フェニルプロパノイド由来の不定形芳香族高分子であるリグニンの選択的分解を可能とする触媒の開発研究を行った.

リグニンを基盤とするバイオリファイナリーでは, 分子骨格中に豊富に含まれる芳香環を選択的に抽出し, それらを付加価値の高い芳香族性有機化合物群として利用可能な形で高効率・高選択的に生産できる新しい分子変換技術の確立が求められる．そのために，不定形高分子であるリグニンを選択的に認識するペプチド部位を組み込んだ新しい分子触媒の開発を創案した．本共同研究期間中，まずリグニン認識能を示すペプチドの探索を行い，新規の 12 残基ペプチドを発見した．続いてこれらペプチドと種々のメタル化アミノ酸触媒を結合したリグニン分解触媒の開発に取り組んだので, これらの結果について報告する.

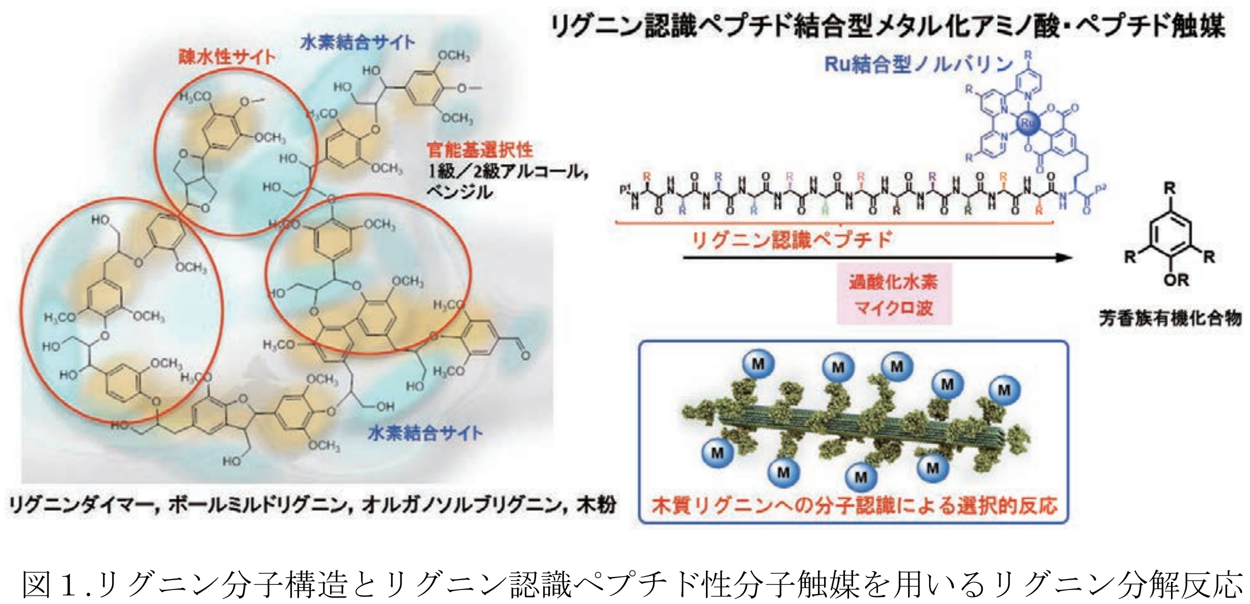


図１.リグニン分子構造とリグニン認識ペプチド性分子触媒を用いるリグニン分解反応

【結果と考察】

申請者らは平成 25，26 年度に採択された萌芽的研究課題において密接な共同研究を実施し，その過程においてミルドウッドリグニン（MWL）や木粉の過酸化水素酸化に高い活性を示し，低分子量の芳香族化合物やキノン類を与えるルテニウム触媒結合型アミノ酸触媒の開発に成功した[1].

このルテニウム触媒結合型アミノ酸触媒とリグニン認識能を有するペプチドと結合させれば，MWL や木粉からの高活性，高選択的なバイオリファイナリーが可能になると考えた．そこで，図 2 に示す様に標的物質として MWL を用いたファージディスプレイ法を利用してリグニン認識能を有する 12 残基のペプチドを見出だすことに成功した[2]．詳細は省くが，現在までのところスギ由来 MWL に対して 1.3 X 10^{-4}，ユーカリ由来に対しては 8.9 X10^{-5} の解離定数を示すペプチドが得られている．

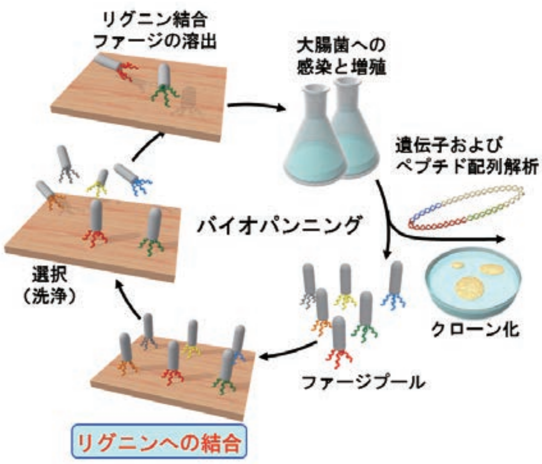


図2. ファージディスプレイ法による
リグニン親和性ペプチドの探索

続いて我々は, 図 3 に示す様な固相合成をベースにした手法を用いて得られたリグニン認識ペプチドとルテニウム結合型ノルバリンの連結を試みた．その結果，FT-ICR-MALDI 分析によって N 末端へのルテニウムノルバリンの導入が確認され，目的とするリグニン認識ペプチド—メタル化アミノ酸触媒の複合体を得ることに成功した．今後，これらの切り出し，ペプチド部位の脱保護，触媒能の評価を進める予定である．

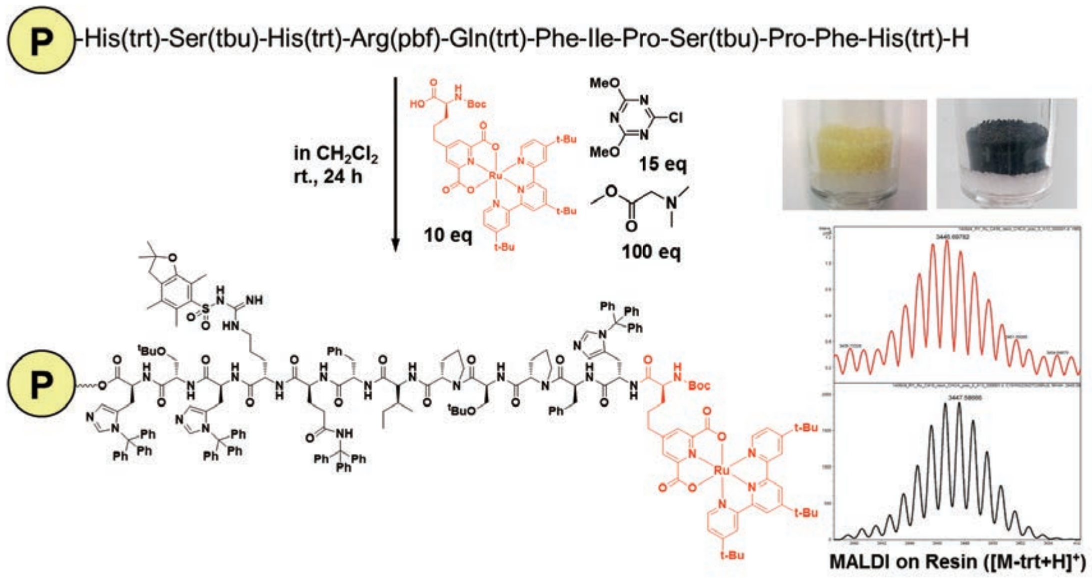


図 3. リグニン認識ペプチドとルテニウムノルバリン触媒の結合

【成果文献】

1. Isozaki, K.; Yokoi, T.; Yoshida, R.; Ogata, K.; Hashizume, D.; Yasuda, N.; Sadakane, K.; Takaya, H.; Nakamura, M. *in press,* DOI: 10.1002/asia.201600045View/save citation
2. Yamaguchi, A.; Isozaki, K.; Nakamura, M.; Takaya, H.; Watanabe, T. *Sci. Rep.* **6,** 21833 (2016), DOI:10.1038/srep21833.

金ナノ粒子二次元配列固定化触媒を用いたシランのアルコホリシス反応の開発

三木　一司・物質・材料研究機構

【目的】

金ナノ粒子は 1987 年に春田らによる触媒活性の発見以降，世界中で盛んに研究が行われ，水素化反応や酸化反応という工業的に重要な反応を始めとして，種々の反応に対する高い触媒活性が報告されている。しかし，そのほとんどは従来と同様の担持型の不均一系触媒であり，担体との接合界面と清浄触媒表面を利用するものであった。近年，高分子などの有機分子で表面を覆うことで金ナノ粒子を安定化させた触媒の開発も進みつつあるが，ナノ粒子界面の構造は不明瞭であり，触媒活性を向上するための具体的な設計指針は未だ得られていない状況にある。我々は金ナノ粒子二次元配列固定化基板（図 1）を利用した反応開発を行う過程で，金ナノ粒子表面のアルカンチオール自己組織化単分子膜（SAM）が分子間相互作用により基質を分子認識して有機界面に取り込むことで，シランの金触媒アルコホリシス反応に対して非常に高い触媒活性を示すことを見出した[1]。この現象は，表面被覆は触媒毒として触媒活性を低減するという従来の常識に反するものであり，新たな不均一系触媒設計の概念として注目されている。我々はこれまでの研究により配列固定化した金ナノ粒子がシランのアルコホリシス反応に対する触媒として効率よく作用することを見出しているが，粒径の大きな金ナノ粒子を用いて同様の触媒構造を作製することは単純な自己組織化手法では困難であった。しかし，平成 26 年度の化学研究所との共同研究により，粒径の大きな金

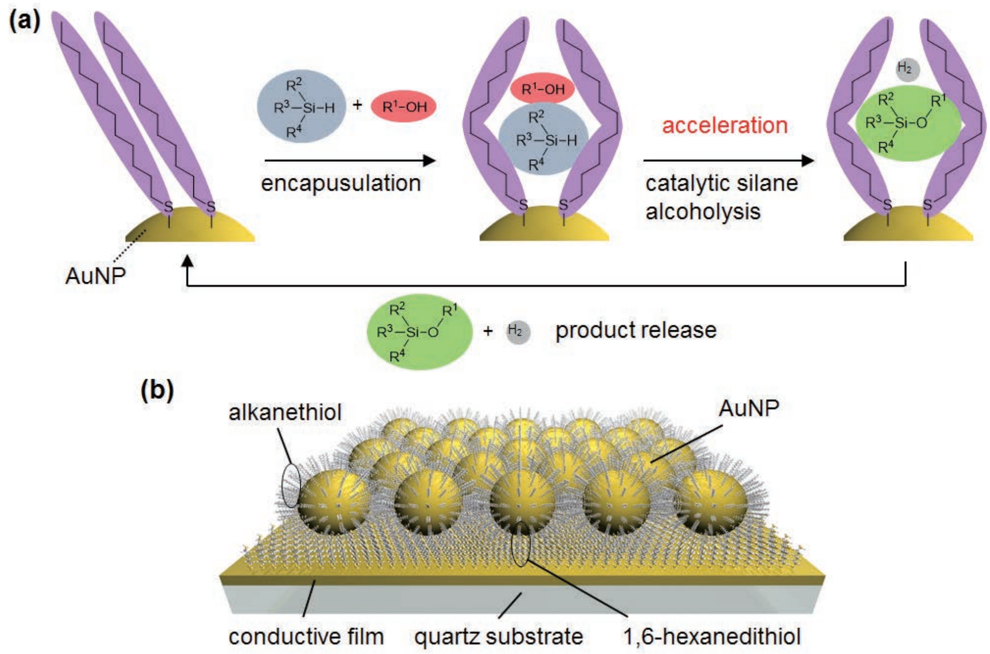


Figure 1. (a) Schematic illustration of enhanced catalytic effect of AuNPs with alkanethiolate-SAM. (b) Schematic illustration of alkanethiolate-SAM-capped AuNP 2D-array.

ナノ粒子を用いて同様の二次元配列固定化基板を作製する技術を確立することに成功した[2]。そこで，本研究では，より高活性な触媒創製を目指し，緊密に配列固定化した金ナノ粒子を触媒として用いたシランのアルコホリシス反応における触媒構造と反応活性との相関関係を解明することを目的として研究を行った。

【実験結果】

二次元配列固定化金ナノ粒子触媒の触媒活性と触媒構造との相関関係を明らかにするために，種々の構造を有する触媒を作製した。基板上の金ナノ粒子の被覆率を変えて触媒反応を行った結果，触媒活性は被覆率に対して一次に比例するものの，高密度化に伴い，約 70%で変曲点を示すことを見出した。また，固定化層となる導電性膜を比較した結果，触媒活性が金属及び導電性材料の仕事関数におおよそ比例する結果が得られたことから，金ナノ粒子と導電性薄膜間の電子的相互作用が触媒活性に寄与していることが明らかとなった。前年度の共同研究の知見を活かし，種々の粒径の金ナノ粒子二次元配列固定化基板を作製して触媒活性を評価した結果，従来の金ナノ粒子触媒のサイズ依存性とは異なり，中程度の直径 20 nm 付近に不連続に触媒活性が高くなる点が存在することを見出した。このサイズ依存性はアルカンチオラート SAM が反応場として作用することで得られる SAM 被覆金属ナノ粒子特有のサイズ効果であり，今後の表面修飾金属ナノ粒子触媒における重要な設計指針を提供するものと考えられる。

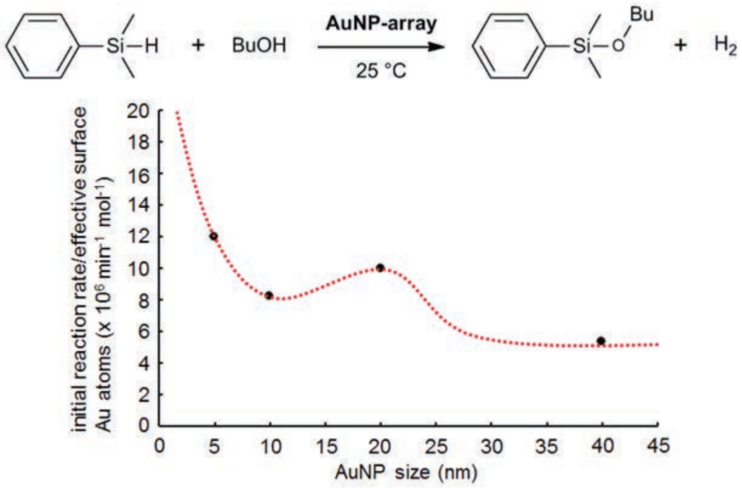


Figure 1. Size dependence of catalytic activity of 2D-arrayed alkanethiolated AuNPs towards silane alcoholysis reaction.

【まとめ】

金ナノ粒子二次元配列固定化触媒の種々の構造要素を変えて触媒を作製し，その触媒活性評価を行うことで，触媒構造と触媒活性の間の相関関係を明らかにした。その結果，アルカンチオラートで表面修飾された金ナノ粒子の触媒活性は従来の金ナノ粒子触媒とは異なるサイズ依存性を示すことを見出した。

【参考文献】

1. Taguchi, T.; Isozaki, K.; Miki, K. *Adv. Mater.* **2012,** *24,* 6462–6467.

2. Ochiai, T.; Isozaki, K.; Nishiyama, S.; Miki, K. *Appl. Phys. Express* **2014,** *7,* 065001.

Mechanistic Studies of C–H Bond Functionalization Reactions Using Iron and Related Base Metal Catalysts

Naohiko Yoshikai (Nanyang Technological University)

Introduction

Homogeneous catalysis using first-row transition metal complexes has gained increasing interest in the recent years because of their potential as cost-effective and environmentally benign alternatives to precious transition metal catalysts. Among notable examples in this area of research are low-valent cobalt-catalyzed C–H bond functionalization reactions developed by Yoshikai group.[1] Regardless of the synthetic utility, the nature of catalytically active species in these reactions have not been clarified, as is often the case with first-row transition metal catalysis. Given the recent success of Nakamura group at ICR, Kyoto University in the mechanistic study of iron-catalyzed cross-coupling reactions with the aid of solution-phase synchrotron X-ray absorption spectroscopy (XAS),[2] we sought to combine the expertise of both the research groups to gain insight into the active cobalt catalysts for C–H bond functionalization.

Results and Discussion

Our present study was focused on a cobalt catalyst for ortho-alkenylation of aryl imines with alkynes, which is generated from $CoBr_2$, $P(3\text{-}ClC_6H_4)_3$, pyridine, and *t*-$BuCH_2MgBr$.[3] On the basis of a series of qualitative experimental observations, we hypothesized that a low-valent cobalt species, presumably in the Co(0) oxidation state, is responsible for the catalytic activity. In order to test this hypothesis and to gain deeper insight into the nature of the active cobalt species, we performed Co and Br K-edge XANES and EXAFS analysis of solutions prepared from $CoBr_2$ (1 equiv), $P(3\text{-}ClC_6H_4)_3$ (2 equiv), pyridine (4 equiv), and varying amounts (0, 1, 2, 4, or 10 equiv) of *t*-$BuCH_2MgBr$ in THF at BL14B2 beamline of SPring-8 synchrotron facility.

Figure 1a shows an overlay of a series of Co K-edge XANES spectra measured for the above samples. A clear shift of the pre-edge peak is observed along with the addition of *t*-$BuCH_2MgBr$, indicating the change of the oxidation state of cobalt from +2 (precatalyst) to a lower-valent state. Comparison with XANES spectra of Co(0) foil and $CoCl(PPh_3)_3$ suggests that the formal oxidation state of the cobalt species generated using a large excess (10 equiv) *t*-$BuCH_2MgBr$ is closer to Co(0) rather than to Co(I). Note that a similar process of reduction of a Co(II) precatalyst to a low-valent Co species was also observed for a catalytic system comprising $CoBr_2$, $P(4\text{-}FC_6H_4)_3$, and CyMgBr (Figure 1b), which was developed for branch-selective ortho-alkylation of aryl imines with styrenes. In addition to these Co K-edge XANES spectra, Br K-edge EXAFS spectra clearly indicated loss of Br atom from the coordination sphere of Co along with the addition of *t*-$BuCH_2MgBr$.

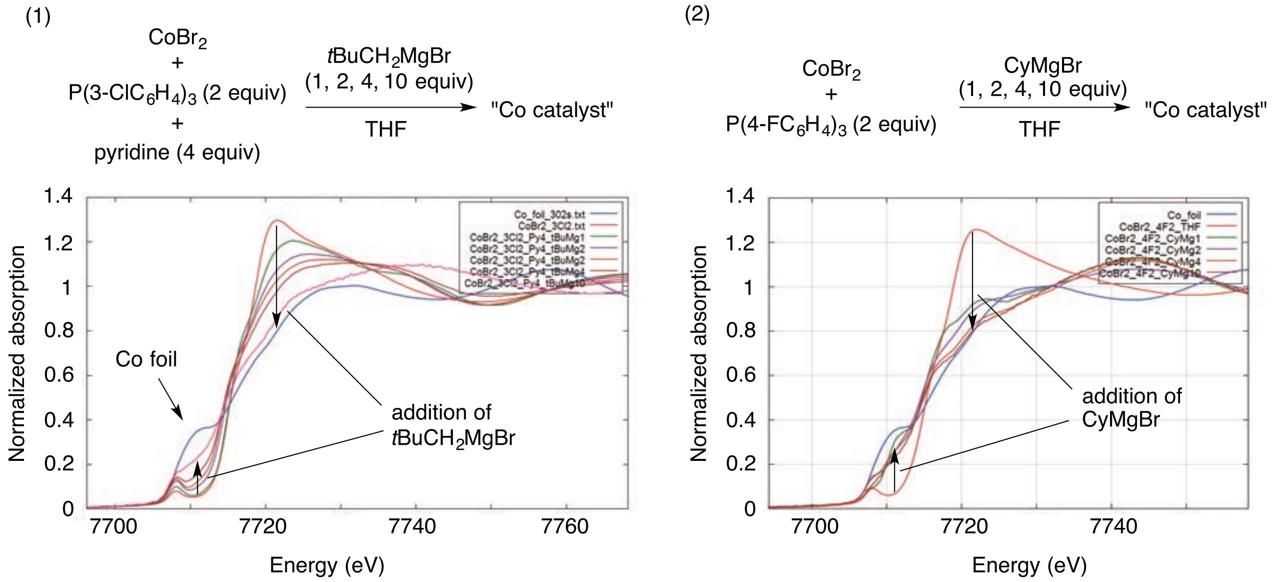


Fig. 1. XANES spectra of low-valent cobalt catalysts generated from Co(II) salt, ligand, and Grignard reagent.

To validate the presence of a zerovalent, halide-free Co species, we performed fitting simulation analysis of the Co K-edge EXAFS spectrum of the cobalt species using atomic coordinates of a series of model cobalt–phosphine complexes optimized by DFT calculations. As a result, fitting simulation using a zerovalent 17-electron complex [$Co(PPh_3)_4$] gave a modest R factor of 4.89%, demonstrating reasonable agreement between the experimental EXAFS spectrum and the one expected for the tetrahedral cobalt–phosphine complex.

Conclusion

In summary, with the aid of solution-phase XAS analysis, we have gained insight into the process of reduction of the cobalt(II) precatalyst with the Grignard reagent as well as the nature of the thus-formed low-valent cobalt species reactive toward C–H activation. Taken together, the XANES and EXAFS data and other experimental observations suggest that a neutral and halide-free zerovalent cobalt–phosphine complex represents, if not completely, the nature of the elusive low-valent cobalt species under the catalytic conditions. While there still remains feasibility of other types of cobalt species, this implication would be helpful for further exploration of improved catalytic systems for the ortho C–H alkenylation and other related C–H functionalizations.

References

(1) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208.

(2) H. Takaya, S. Nakajima, N. Nakagawa, K. Isozaki, T. Iwamoto, R. Imayoshi, N. J. Gower, L. Adak, T. Hatakeyama, T. Honma, M. Takagaki, Y. Sunada, H. Nagashima, D. Hashizume, O. Takahashi, M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 410.

(3) P.-S. Lee, T. Fujita, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17283.

環状π共役分子の合成と物性

鈴木 敏泰・自然科学研究機構・分子科学研究所

目的

歪んだ骨格を持つ環状π共役分子は、新しい有機半導体の基本骨格となることが期待される。特に、分子の軌道順位などの重要な物性を、環の歪みにより微細に調整できる可能性があることから大変興味深い。本研究では、環状π共役分子であるシクロパラフェニレンにヘテロ元素置換基を導入することで、環の歪みとともにヘテロ元素の効果によって、電荷移動材料の特性を変化させる可能性について検討する。また、材料の実際の物性は、分子構造とともに固体状態のバルク構造の制御も重要である。ヘテロ原子置換基導入により発生する双極子は、分子間π－π相互作用を実現するのに有効な方法である。シクロパラフェニレンにヘテロ元素置換基を導入することにより分子間相互作用をコントロールし、有機半導体として機能するような固体構造を可能としたい。

実験方法

共同研究者である化学研究所の山子は、シクロパラフェニレンの有効な合成法を確立している。分子科学研究所の鈴木・阪元は、ヘテロ置換シクロパラフェニレンの設計および合成を担当する。生成物を化研・山子の協力の元に、GPC 装置による精製および X 線装置による構造解析を行った。

実験結果

テトラシクロカルバゾールの NMR

フラーレン類やカーボンナノチューブの芳香族性は未だよく理解されておらず、理論家の間でも議論の対象となっている。実験的には、NMR の遮蔽効果が環電流の合計としての情報を与える。C_{60} の場合、He や Xe 原子、水素や水分子を中心に置いた内包フラーレンが知られており、それらの NMR が溶液中で測定されている。例えば、$H_2@C_{60}$ の ^{1}H NMR では、−1.44 ppm にシングレットが観測されているが、これは溶液中の水素分子と比較して 5.98 ppm も高磁場シフトしている。［*n*］シクロパラフェニレン（CPP）はナノフープと呼ばれ、アームチェアー型カーボンナノチューブの最小モデルであり、C_{60} には[5]CPP の構造が含ま

れている。CPP の環中心における遮蔽効果は、CPP の芳香族性を判断するよい指標となりうる。フラーレンと異なり、CPP 環内に原子や小さな分子をとどめておくことは困難である。そのため、環中心近くに共有結合によってつながれたグループをもつ誘導体を設計する必要がある。この目的のために、[8]CPP の誘導体である 3 種のテトラシクロ（2,7-カルバゾール）合成した。一つの化合物は、隣り合ったアンチ型カルバゾールの間に 5,5-ジメチルノナンが架橋されており、共有結合によりつながれたメタンプローブとして利用することができる。環中心近くに固定されたメチル基は、ローカル環電流によって強く遮蔽されており、^{1}H NMR で-2.70 ppm にシングレットを示した。次に DFT の NMR 計算によって得られた nucleus-independent chemical shift（NICS）値を用い、ローカル環電流とナノフープ全体を巡るグローバル環電流をそれぞれ可視化した。ローカル環電流によりナノフープ環内は完全にジアトロピックとなり、パラトロピック領域は環外のみに存在する。また、[5]CPP から[7]CPP ではパラトロピックのグローバル環電流が生じ、[8]CPP 以上ではほとんど発生しないことが分かった。

考察

今後、テトラシクロ（2,7-カルバゾール）の有機トランジスタを作製し、p 型半導体としての可能性を探っていきたい。

成果報告

(1) Kayahara, R. Qu, M. Kojima, T. Iwamoto, T. Suzuki, S. Yamago, Ligand-Controlled Synthesis of [3]- and [4]Cyclo-9,9-dimethyl-2,7-fluorenes through Triangle- and Square-Shaped Platinum Intermediates. *Chem. Eur. J.* **21**, 18939-18943 (2015).

シクロパラフェニレンの電子構造の解明と物質創製

内山 真伸・東京大学大学院薬学系研究科

【目的】

シクロパラフェニレンはアームチェア型カーボンナノチューブの最小構成単位であり、ベンゼン環に囲まれた空間によってゲストを取り込むホストとして働くなど様々な機能創発が期待されている。本研究ではシクロパラフェニレン（中性種、ラジカルカチオン、ジカチオン）の電子構造を分光学的手法・計算化学的手法を用いて明らかにし、機能性物質を開発するための指針を得ることを目的とした。これまでの共同研究によって、８つのベンゼン環から構成されるシクロパラフェニレン ジカチオン（$[8]CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$）は基底状態において 30π 芳香族性、中性シクロパラフェニレン（[8]CPP）では 32π 非芳香族性を示すことが見出された（*J. Am. Chem. Soc.,* **2015**, *137*, 82-85.）。本研究では、シクロパラフェニレンの励起状態（$[8]CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$ の発光スペクトル、[6]CPP の三重項状態の面内芳香族性）について調べた。

【実験方法】

$[8]CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$ は共同研究者が開発した方法（S. Yamago, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13722.）に従い調製した。分光蛍光光度計を用いて得られたジカチオンのジクロロメタン溶液の発光スペクトルをアルゴン雰囲気下で測定した。密度汎関数法を用いて理論スペクトル計算、 NICS 計算を行った。

【結果と考察】

（１）シクロパラフェニレン ジカチオン（$[8]CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$）の発光スペクトル

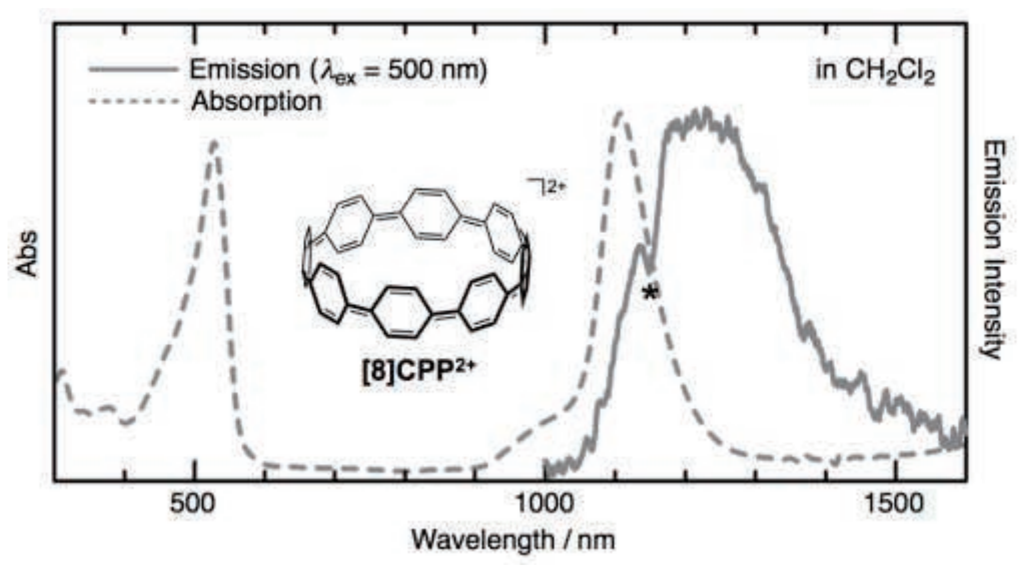


図１． $[8]CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$ の電子吸収・発光スペクトル． * は溶媒の吸収に由来する．

図１に得られた発光スペクトルを示す。[8]CPP の中性種は緑色の蛍光を発することが知られているが、[8]$CPP^{2+}(SbF_6^-)_2$ は 500 nm の光で励起すると強度は弱いものの 1000-1500 nm の近赤外領域にブロードな発光を示した。ジカチオンでは S_0-S_1 間の電子遷移が双極子許容遷移であること、ジカチオンの蛍光励起スペクトルの形状が吸収スペクトルと似ていたことから、この近赤外発光はジカチオンの S_1 状態からの蛍光と帰属した。

（２）シクロパラフェニレン中性種（[6]CPP）の三重項状態の面内芳香族性

これまでの研究において、シクロパラフェニレンの基底状態（S_0 状態）はベンゼン環の数に関わらず、中性種は $4n\pi$ 電子構造を有する非芳香族性、ジカチオンとジアニオンでは $(4n+2)\pi$ 電子構造を有する面内芳香族性を示すことが計算されている。1972 年に Baird は $4n\pi$ 電子系アヌレンの最低三重項状態（T_1 状態）は芳香族性となることを理論的に示した。６つのベンゼン環から構成されるシクロパラフェニレン中性種（[6]CPP）の T_1 状態について構造最適化を行い、環中心の NICS 値を計算した。図２に示すように、T_1 状態の中性種の NICS 値は面内芳香族性を示すジカチオン、ジアニオンと同程度の大きな負の値を示し、C-C 結合距離もジカチオン、ジアニオンと近い値となった。以上のことから、[6]CPP 中性種は T_1 状態において面内芳香族性を示すことが強く示唆される。

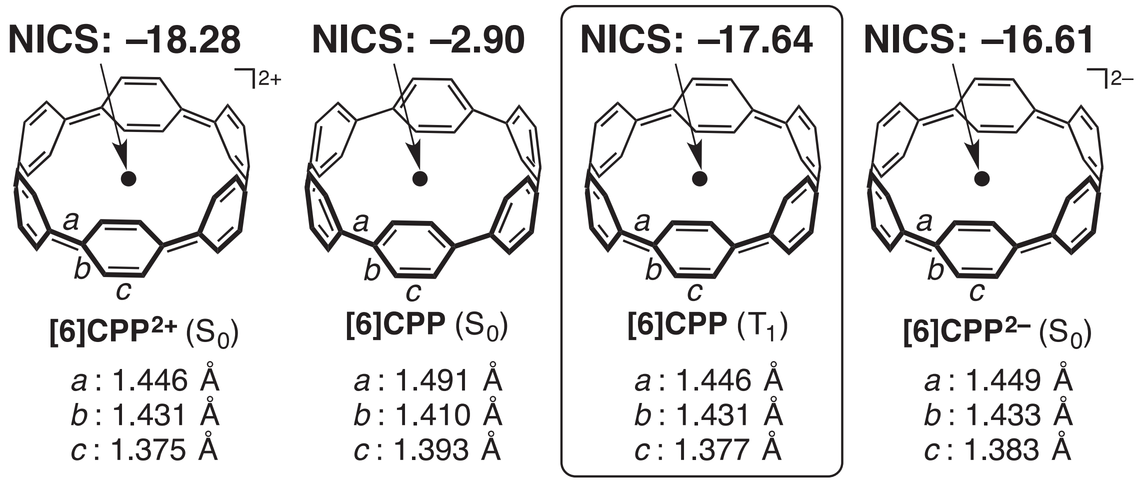


図２. [6]CPP ジカチオン、中性種、ジアニオンの NICS 値（ppm, B3LYP/6-31+G(d)）と結合距離（Å）.

【成果報告】

・学会発表

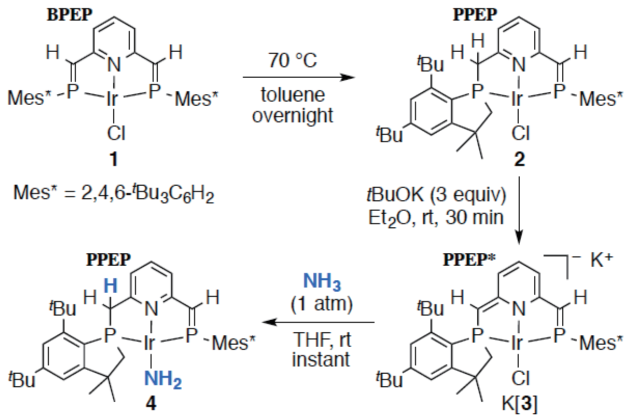
(1) “In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study”, A. Muranaka, N. Toriumi, E. Kayahara, S. Yamago, M. Uchiyama, PACIFICHEM2015, December 15-20, 2015, Hawaii, USA.

新奇なピンサー型ホスファアルケン配位子の開発と触媒反応への応用

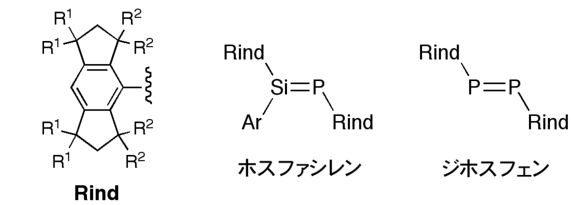
松尾　司・近畿大学理工学部応用化学科

本研究では、京都大学化学研究所の小澤文幸教授、竹内勝彦助教との連携により『新奇なピンサー型ホスファアルケン配位子の開発と触媒反応への応用』に取り組み、元素科学分野における先端的な研究成果を格段に発展させることを目的とした。

リン－炭素二重結合化学種「ホスファアルケン」は、エネルギー準位の低いπ*軌道とリン孤立電子対を併せもつ。小澤教授らは、高活性な金属反応場を構築する上で、ホスファアルケンがσ供与とπ逆供与の相乗効果により優れた触媒配位子として機能することを明らかにしてきた。最近、リン上にかさ高い 2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニル基（Mes*基）が置換した PNP ピンサー型三座配位子を有するイリジウム錯体を用いて、アンモニアの N-H 結合の切断活性化に成功している（*JACS* 2013）。



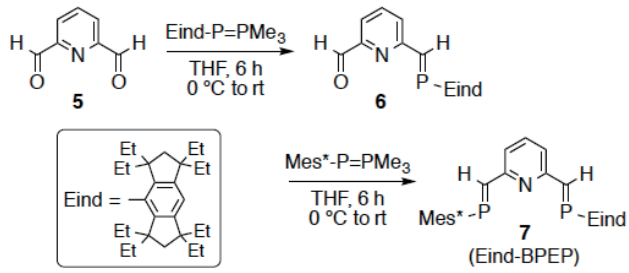
研究代表者らは、かさ高い縮環型立体保護基「Rind 基」（*BCSJ* 2011）を用いてリン－ケイ素二重結合化学種「ホスファシレン」（*JACS* 2009）やリン－リン二重結合化学種「ジホスフェン」（*Heteroat. Chem.* 2014）などのリン不飽和化合物の研究を行ってきた。Rind 基は剛直な縮環構造に基づきオルト位の置換基が回転しないため、オルト位の *t*-ブチル基が回転する Mes*基よりも化学的安定性に優れている。



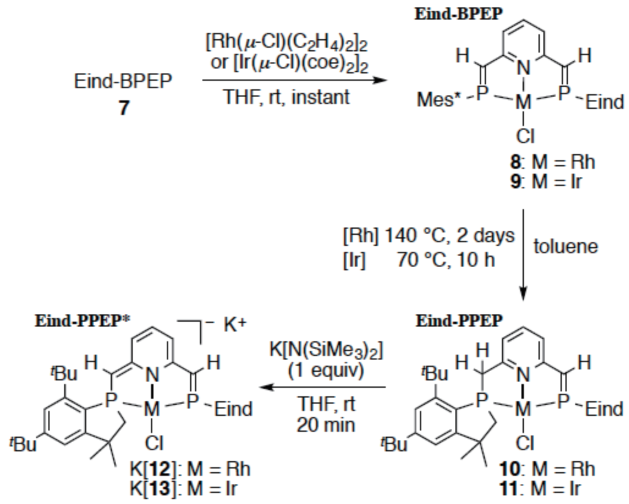
EMind: R^1 = Et, R^2 = Me
Eind: R^1 = R^2 = Et

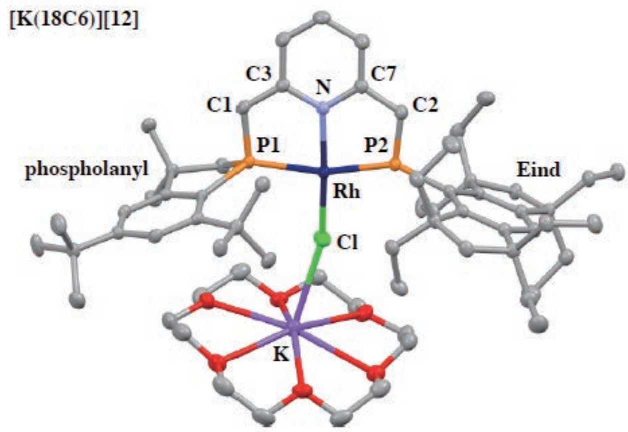
このような研究背景の下、本研究では、２つの研究グループにおいて独自に見いだされた先駆的知見を共通のプラットホームにして、リン上にかさ高い Rind 基をもつ新奇な PNP ピンサー型ホスファアルケン配位子を開発し、学術的にも価値の高い「元素相乗系錯体」を創り出して、二酸化炭素のヒドロシリル化などの触媒反応に応用することを目的とした。環境負荷の低減につながる高機能触媒を錯体分子レベルで精密に設計・構築することにより、先端的な元素科学研究を飛躍的に発展させることを目標にした。

はじめに、かさ高いMes*基とEind基を有する非対称PNPピンサー型ホスファアルケン配位子を開発した。2,6-ピリジンジカルボキシアルデヒド(5)を出発原料としてPhospha-Wittig反応を順次行うことで、Mes*基とEind基が置換したホスファアルケンユニットを有するEind-BPEP(7)を合成した。

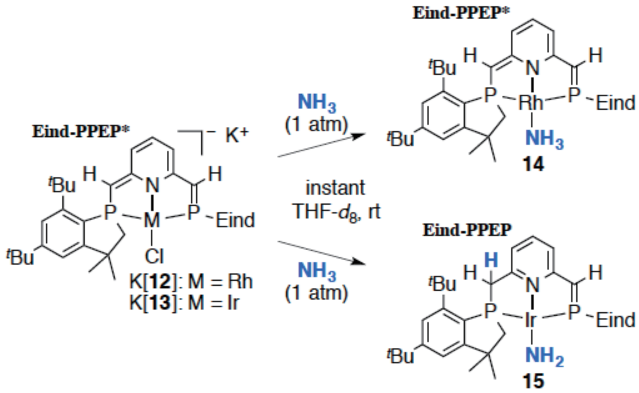


次に、Eind-BPEPを用いてロジウム錯体(8)とイリジウム錯体(9)を合成し、分子構造をX線結晶構造解析により決定した。どちらの錯体も平面四配位構造であり、Eind-BPEP三座配位子はmeridionalに配位している。これらの錯体を加熱することで、Mes*基のC–H結合のみがホスファアルケン部位に付加環化した錯体10および錯体11が定量的に生成した。さらに、$K[N(SiMe_3)_2]$との反応によりベンジル位の水素を脱プロトン化することで、ピリジン環が脱芳香族化した錯体K[12]および錯体K[13]に合成変換した。また、18-クラウン-6（18C6）の存在下、錯体10と錯体11にt-BuOKを作用させることで、[K(18C6)][12]および[K(18C6)][13]を合成し、分子構造をX線結晶構造解析により決定した。





合成した錯体K[12]および錯体K[13]とアンモニアとの反応を調査した。ロジウム錯体K[12]では、アンモニアが金属に配位したアンミン錯体14が生成し、ピリジン部位は脱芳香族化されたままであった。一方、イリジウム錯体K[13]では、アンモニアのN-H結合の切断が生じ、芳香族化されたピリジン環を有するアミド錯体15が生成した。



高スピン金属錯体の創製と触媒への応用

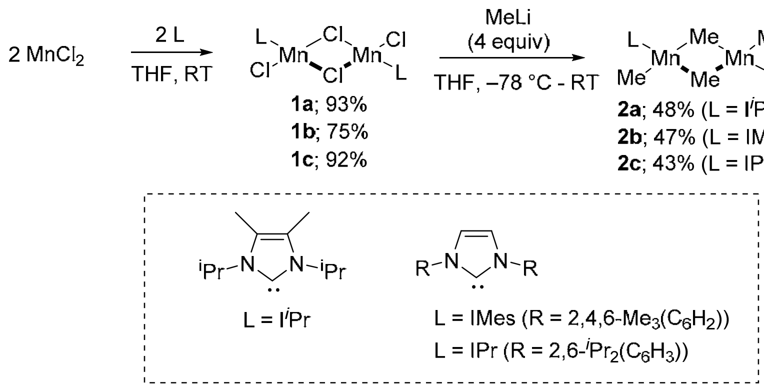
中島裕美子・国立研究開発法人産業技術総合研究所

目的

高スピン金属錯体は、その特異な電子状態を反映して、独自の反応性を示すことが知られているものの、分析および取り扱いの困難さからその詳細はあまり明らかでない。本研究では、マンガン(II)を中心金属とする新たな有機遷移金属錯体を創製し、それら反応性に関する研究をもとに新たな反応の開発に取り組む。半閉殻構造を取ることで高スピン状態を安定とするマンガン(II)錯体を用いれば、高スピン金属種を取り扱う際、困難の最大の理由となるスピン反転の可能性が排除され、比較的容易に高スピン型金属種の反応化学が展開可能となるものと期待した。

実験結果および考察

まず、マンガン(II)ジアルキル錯体の合成に取り組んだ。マンガン(II)ジアルキル錯体は、熱的に不安定なことから、これを安定に単離した研究例は、あまり報告例がない。一方で、本研究では*N*-ヘテロ環状カルベンを支持配位子として用いることで、種々のマンガン(II)ジメチル錯体の合成に成功した(Scheme 1)。合成した錯体は常磁性を示すことから、元素分析により同定した。また、X 線構造解析により錯体 **2a-c** の構造を確認した(Figure 1)。



Scheme 1. Synthesis of **2a-c**.

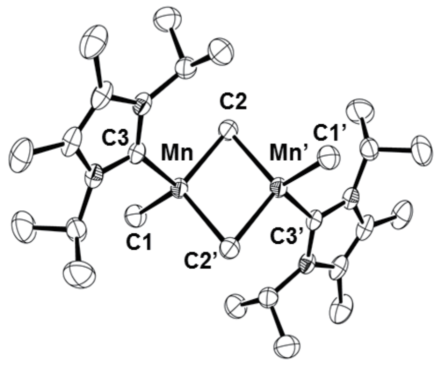
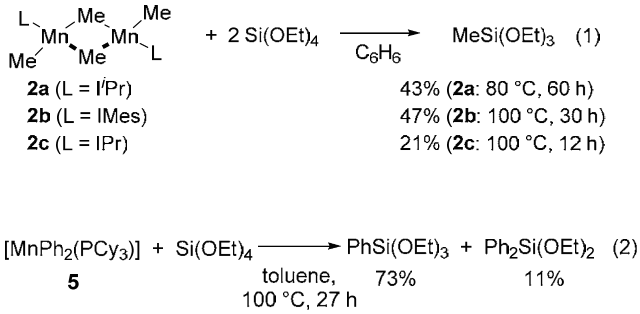


Fig. 1 Molecular structure of **2a** with 50% probability ellipsoids.

錯体 **2a-c** は、テトラエトキシシランの求核置換反応に活性を示すことを見出した。錯体 **2a-c** のベンゼン溶液に、マンガン当たり等モル量の $Si(OEt)_4$ を作用させ、加熱条件下撹拌すると $MeSi(OEt)_3$ がそれぞれ収率 43%、47%、21%で得られた(式 1)。このような、アルコキシシランへの有機基導入反応は、シリコーン材料の合成手法として工業的に重

要な反応として知られる。本反応には、強固な Si–O 結合切断を伴うため、これまで有機リチウムおよびマグネシウム試薬など、極めて反応性の高い求核試薬を用いた量論反応が用いられてきた。そのため、本反応では多段階のアルキル／アリール化がすばやく進行し、基質の選択的アルキル／アリール化が困難であった。これに対し、式 1 に示す反応では、選択的モノメチル化が進行した点は興味深い。これは、半前周期金属としてのマンガンを中心金属とすることで、錯体 **2a-c** が適度な求核性を示すことによるものと考えられる。本反応性と錯体のスピン状態との相関は非常に興味深く、今後明らかにするべき課題と言える。



錯体 **2a-c** と同様に、ホスフィン配位子を有するマンガンフェニル錯体$[MnPh_2(PCy_3)]_2$ (**3**)を用いることで、$Si(OEt)_4$ のフェニル化が達成された(式 2)。本反応は 100℃で進行し、27 時間後に $SiPh(OEt)_3$ および $SiPh_2(OEt)_2$ がそれぞれ収率 73%、11%で得られた(式 2)。

反応の詳細を理解するために、錯体 **3** を用いた $Si(OEt)_4$ のフェニル化反応に関して速度論的解析を行った。その結果、本反応は擬一次反応の条件を満たし、また速度定数が錯体 **3** および $Si(OEt)_4$ の濃度にそれぞれ一次に依存することがわかった(Figure 2)。

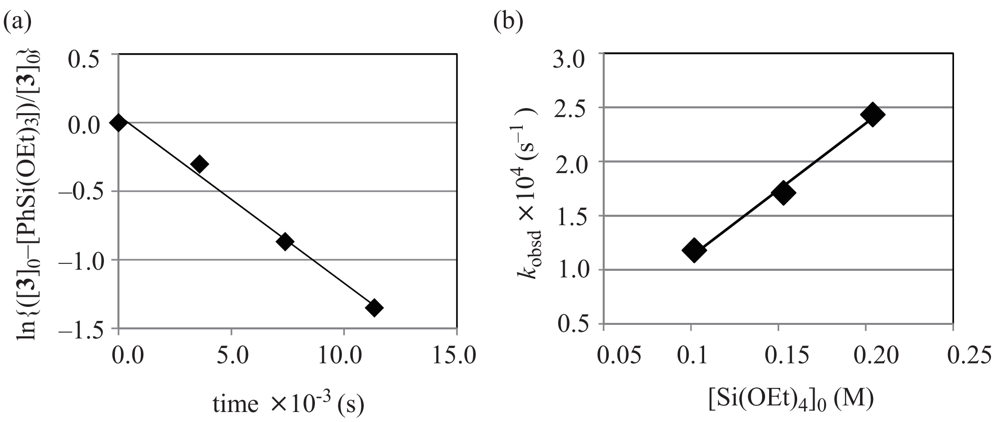
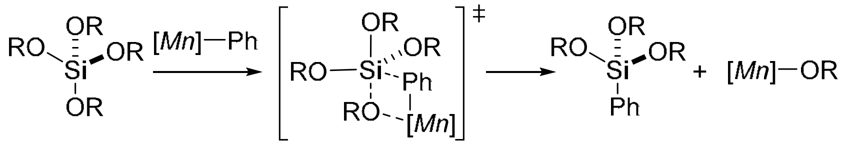


Figure 2. (a) First-order plot of the reaction of **5** (0.005 M) with $Si(OEt)_4$ (0.204 M) in toluene at 80 °C. (b) Plot of first-order rate constants (k_{obsd}) against the initial concentrations of $Si(OEt)_4$ in toluene.

さらに、Eyring plot を行うことで活性化パラメータを算出すると、活性化エントロピー($\Delta S^{\ddagger}$)が–153.4 $Jmol^{-1}$ と負に大きな値であることから、反応は会合的に進行することが示された(Scheme 2)。



Scheme 2. Phenylation of alkoxysilane via S_{Ni} mechanism.

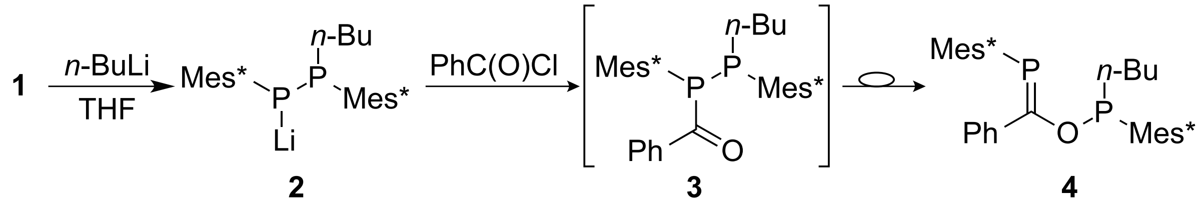
ジホスフェン化学に基づく新規低配位ホスフィン–金属錯体触媒の開発

伊藤 繁和・東京工業大学大学院理工学研究科

かさ高い Mes*（= 2,4,6-t-$Bu_3C_6H_2$）基で速度論的に安定化されたジホスフェン（Mes*P=PMes*, **1**）は、1981 年に吉藤・稲本らによって合成単離と構造決定がなされた化合物であり [1]、高周期典型元素多重結合の化学の発展をもたらした研究成果のひとつとなっている。その後、**1** の詳細な構造研究とともに化学変換が種々検討され、幅広い分野において応用可能と期待される、特徴ある構造のリン化合物が合成されている。また一方では、様々な安定化基を導入したジホスフェンが数多く報告されており、現在でも活発に研究されている [2]。

以前我々は、**1** と有機リチウム試薬から発生させたアニオン **2** に塩化アシルを反応させると、比較的低温下でジホスファン中間体 **3** の P–P 結合が切断されると同時に P–O 結合が形成され、メタセシス型の生成物であるホスファアルケン **4** が空気中安定な化合物として得られることを見出している（Scheme 1）[3]。**4** は sp^2 リン原子と sp^3 ホスファノキシ基が共存する構造であることから、ふたつの非等価なリン原子を活用すれば、ユニークな金属錯体が開発できると考えられる。我々は最近、P=C 二重結合のパイ受容性を活かせる機能性として金触媒反応に注目し、独自に開発した低配位ホスフィンを金触媒研究に利用することを試みている。このことを踏まえて本研究では、**4** を配位子とした金錯体の合成と構造解析および触媒活性に関する検討をおこなうこととした。

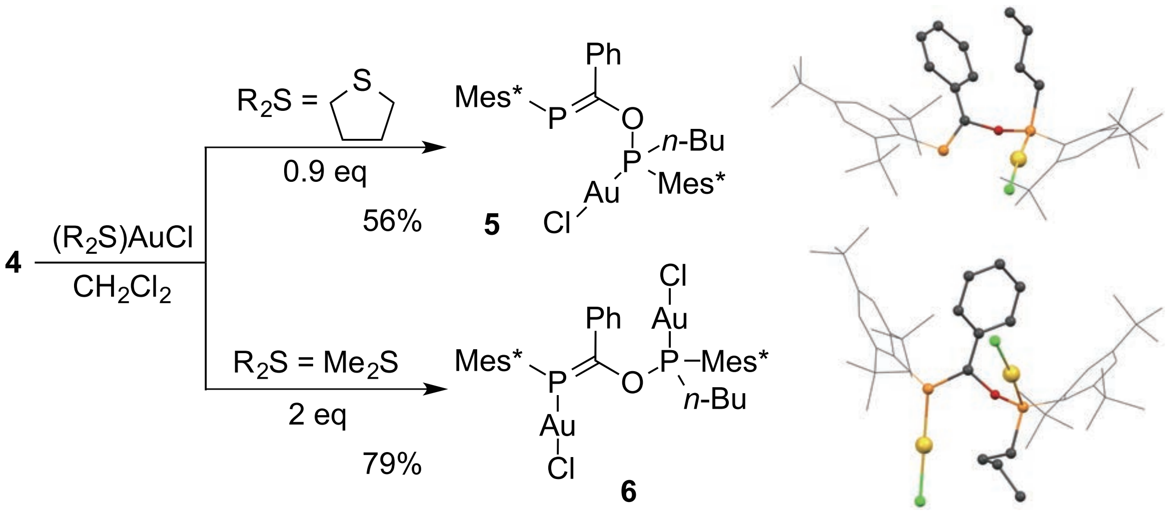
Scheme 1



Scheme 2 に示すように、**4** にほぼ 1 当量の (tht)AuCl (tht = tetrahydrothiophene) を室温で反応させたところ、sp^3 ホスファノキシ基に選択的に金が配位した単核錯体 **5** が得られた。**5** の構造は最終的に X 線構造解析により確定し、金原子に sp^2 リンの配位効果がほとんど及んでいないことがわかった。**4** の sp^3 リン原子が優先して金属原子に配位する特性は、sp^2 および sp^3 リン原子を有する 1,3-ジホスファプロペン [4] と同様である。**5** は 1,6-エンインの活性化を起点とする分子変換反応において触媒活性を示さなかっ

たことから、ホスファノキシ基のパイ受容性は LAuCl のルイス酸性を誘起するには不十分であることが示唆された。続いて、**4** に２当量の塩化金試薬を反応させたところ、ふたつのリン原子両方に金が配位した二核錯体 **6** を単離することができた。**6** のＸ線構造解析の結果、1,3-ジホスファプロペンの二核塩化金錯体[4]とは異なり、ふたつの金原子の間には相互作用が存在しないことがわかった（Au···Au 5.66 Å）。また、sp^3 リン原子に結合したブチル基が、ジグザグ型（anti）とらせん型（gauche）の二種類のコンホメーションを結晶中でとっていることも明らかとなった（Scheme 2 はらせん型のみを示している）。**6** は 1,6-エンインの活性化を起点とする分子変換反応において触媒活性を示したことから、P=C 骨格の π*軌道に由来するパイ受容性が、助触媒を必要としない「塩化金触媒」において重要であることがわかった。

Scheme 2



以上、本研究ではジホスフェン **1** から誘導されるホスファアルケン **4** を配位子とした金錯体を合成し、構造および触媒特性について知見を得た。**4** には特性の異なるふたつのリン原子が存在しており、段階的に金属原子を導入できる。現在、低配位ホスフィンを活かした新規な触媒の開発を目的として、**4** を配位子とするヘテロ金属分子錯体の合成に取り組んでいる。

[参考文献]

1. M. Yoshifuji, I. Shima, N. Inamoto, K. Hirotsu, T. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4587; **1982**, *104*, 6167.
2. M. Yoshifuji, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 607.
3. S. Ito, S. Okabe, Y. Ueta, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9204.
4. S. Ito, L. Zhai, K. Mikami, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 3077.

ハライド系ペロブスカイト太陽電池の光電変換メカニズムの解明

山田泰裕・千葉大学

ハライド系ペロブスカイト半導体 $MAPbX_3$[MA: CH_3NH_3, X: Cl, Br, I]は、安価な作製コスト・高いフレキシビリティー・高変換効率を兼ね備えた次世代太陽電池材料として近年注目を集めている。ペロブスカイト太陽電池の効率向上を目指した熾烈な研究開発競争が世界中で行われており、その光電変換効率は20%を超えるまでに急激に改善されている。また最近では、ペロブスカイト半導体は発光・受光素子材料としても優れた性質が報告されている。このようなペロブスカイト半導体の優れた特性を活かした次世代デバイスの開発には、その基礎的な性質を完全に理解することが必要不可欠である。我々はこれまでに、ハライド系ペロブスカイト $MAPbI_3$ 薄膜において、レーザー分光の手法を駆使してその基礎的な光学特性や光キャリア再結合ダイナミクスを明らかにしてきた[1-5]。しかし、太陽電池や光トランジスタなどのデバイス内部における光励起キャリアの電荷分離や光キャリア再結合過程の詳細については未だ十分な理解が得られていない。そこで本研究では、時間分解発光分光により $CH_3NH_3PbI_3$ を用いたデバイスの電荷分離・再結合過程の研究を行った。特に、実際の太陽電池動作下に対応する低強度レーザー励起下でのキャリア緩和過程を調べた。

本研究では3種類の試料（$MAPbI_3/SiO_2$, $MAPbI_3/TiO_2$, Spiro-OMeTAD/$MAPbI_3$）を対象として研究を行った（試料作製は、化学研究所・若宮淳志准教授）。はじめに SiO_2 ガラス基板上にスピンコーティング法により作製した $MAPbI_3$ 薄膜に対して、低強度励起下での発光ダイナミクスの測定を行った。1 nJ/cm^2 以下の弱励起下では、発光ダイナミクスには100ps以下の速い緩和成分と数ns以上の遅い緩和成分が観測された。速い緩和成分は励起光強度の増大とともに消滅し、1nJ/cm^2 以上では遅い緩和成分のみが観測される。このような励起光強度に依存した発光ダイナミクスは、我々がこれまでに報告してきた二体輻射再結合に由来するものとは振る舞いが全く異なっており、別のメカニズムを考慮する必要がある。

我々は、弱励起下で現れる励起光強度依存性の起源として有限個の浅いトラップ準位への緩和と再励起について考察した。弱励起では光励起キャリアは浅いトラップ準位へ速やかに緩和するために速い緩和を示す一方、強励起下では有限個のトラップ準位が光キャリアに占有されるため、光キャリアの再結合が緩和寿命を決定する。上述のモデルを基にシミュレーションを行ったところ、実験結果がよく再現されることを確認した。

弱励起下での速い発光緩和が浅いトラップ準位への緩和に対応することから、発光寿命から $MAPbI_3$ 中のトラップ準位の密度を見積もることができる。これを利用して、時間分解発光分光を用いて $MAPbI_3/TiO_2$ および $MAPbI_3$/Spiro-OMeTAD 界面におけるト

ラップ密度を比較した。TiO_2 および Spiro-OMeTAD はペロブスカイト太陽電池に用いられる電子・正孔輸送層である。ペロブスカイト太陽電池では光励起によって生成した電子が TiO_2 へ、正孔が Spiro-OMeTAD へ移動することで光起電力が発生する。界面には欠陥が形成されやすく、TiO_2 および Spiro-OMeTAD 界面でのトラップ密度は光電変換効率を決定する重要な要因である。

$MAPbI_3/TiO_2$ 界面においては､弱励起下での発光寿命は $MAPbI_3$ 薄膜とほぼ一致した。このことから、TiO_2 との界面では欠陥がほとんど形成されていないことがわかる。一方で、$MAPbI_3$/Spiro-OMeTAD 界面においては、$MAPbI_3$ 薄膜や $MAPbI_3/TiO_2$ 界面と比べて弱励起下での寿命が短かった。このことから、$MAPbI_3$/Spiro-OMeTAD 界面には欠陥が形成されやすいと結論することができる。したがって、ペロブスカイト太陽電池の効率改善には、正孔輸送層である Spiro-OMeTAD との界面状態の制御が重要であることが示唆される。

本共同研究の成果として、Advanced Electronic Materials [6]に学術論文を発表した。また、上述した研究成果は Materials Research Society 2016 spring meeting において発表予定であるほか、論文誌への投稿を準備中である。

[参考文献]

[1] Y. Yamada, *et al*., “Near-band-edge optical properties of organic-inorganic hybrid perovskite $CH_3NH_3PbI_3$ on meso-porous TiO_2 electrodes.” *Appl. Phys. Express* **7**, 032302 (2014).

[2] Y. Yamada, *et al*., “Photocarrier recombination dynamics in $CH_3NH_3PbI_3$ for solar cell application.” *J. Am. Chem. Soc*. **136**, 11610-11613 (2014).

[3] Y. Yamada, *et al*., “Photoelectronic responses in solution-processed perovskite $CH_3NH_3PbI_3$ solar cells studied by photoluminescence and photoabsorption spectroscopy.” *IEEE J. Photovolt*. **5**, 401-405 (2015).

[4] Y. Yamada, *et al*., “Spontaneous Defect Annihilation in $CH_3NH_3PbI_3$ Thin Films at Room Temperature Revealed by Time-Resolved Photoluminescence Spectroscopy.” *J. Phys. Chem. Lett*. **6**, 482-486 (2015).

[5] Y. Yamada, *et al*, “Dynamic Optical Properties of $CH_3NH_3PbI_3$ Single Crystals As Revealed by One- and Two-Photon Excited Photoluminescence Measurements.” *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 10456–10459 (2015).

[6] T. Yamada, *et al.*, “Fast free-carrier diffusion in $CH_3NH_3PbI_3$ single crystals revealed by time-resolved one- and two-photon excitation photoluminescence spectroscopy.” *Adv. Electron. Mater*. **2**, 1500290 (2016).

半導体の誘電関数と励起子束縛エネルギー

鈴浦 秀勝・北海道大学

1. 本研究の目的

半導体のバンド間遷移による光学吸収端は，電子と正孔がクーロン相互作用により束縛した励起子準位による離散スペクトルとなるが，電子正孔間の引力は物質の誘電性に強く依存するため，励起子状態が安定に存在するかどうかは非自明な問題である．近年，静的誘電率が７０にも達するような強誘電体材料における励起子状態が注目されており[1]，共同研究者の金光グループは室温において励起子束縛エネルギーを 6meV 程度と同定した[2]．しかし，実験データから得られる励起子束縛エネルギーは様々な値が報告されており，そのオーダーさえ一致していない．その原因として，励起子束縛エネルギーを議論する 1meV 程度のエネルギーに対応する周波数領域では低周波数極限と比較して１０分の１程度に抑制されるという，誘電関数の周波数依存性が考えられる[1]．誘電率を定数とすると励起子束縛エネルギーは誘電率に反比例しており，どの周波数における値を採用するかで，理論的にも，結果に１０倍もの違いが生じることになる．本研究では，誘電関数の周波数依存性を考慮した励起子束縛エネルギーについて理論的に議論する．

2. 研究方法

誘電関数の周波数依存性は実時間領域における相互作用の遅延効果を表すが，遅延効果を厳密に考慮した励起子状態の導出は非常に複雑な問題である．本研究では，現象論的な有効模型として，励起子束縛状態を束縛エネルギーで振動する振動子とみなし，電子・正孔間相互作用の遮蔽を記述する誘電関数の周波数を束縛エネルギーに対応する振動数に置き換えることにより，励起子準位を決定する．具体的には，励起子束縛エネルギーをE_B，誘電関数を１とした場合の束縛エネルギーをE_0，周波数ωに依存した誘電関数を$\varepsilon(\omega)$と表すと，$E_B = E_0/\varepsilon(E_B/\hbar)$の関係があり，束縛エネルギーについての非線形方程式が得られる．この解を求めることにより励起子状態に対する強誘電性の効果を明らかにする．

誘電関数の周波数依存性についても現象論的に二種類の関数形を取り扱う．静的誘電率の値をκ_0，高周波極限の値をκ_1として，第一に，時定数τによる誘電緩和を記述する以下の関数形を考えると

$$\varepsilon_a(\omega) = \kappa_1 - (\kappa_1 - \kappa_0)\frac{1/\tau^2}{\omega^2 + 1/\tau^2} = \frac{\kappa_1(\omega\tau)^2 + \kappa_0}{(\omega\tau)^2 + 1}$$

となる．第二に，有限の周波数ω_0を持つアインシュタインフォノンの分極により

$$\varepsilon_b(\omega) = \kappa_1 + (\kappa_1 - \kappa_0)\frac{\omega_0^2}{\omega^2 - \omega_0^2} = \frac{\kappa_1\omega^2 - \kappa_0\omega_0^2}{\omega^2 - \omega_0^2}$$

と記述される場合を考える．

3．結果及び考察

強誘電体に対して$r = \kappa_0/\kappa_1 >> 1$と仮定しこの比を固定する．遮蔽が弱い極限の励起子束縛エネルギーE_0/κ_1をエネルギースケールに選ぶと，$x = \kappa_1 E_B/E_0$を変数とした非線形方程式が得られ，前節で想定したどちらの場合も三次の代数方程式となる．

時定数τによる誘電緩和を表す誘電関数$\varepsilon_a(\omega)$を用いた場合，$x_0 = \kappa_1\hbar/E_0\tau$として，$x^3 - x^2 + rx_0^2 x - x_0^2 = 0$が得られる．この方程式は，$r > 9$において$x_0$の狭い領域で三つの異なる正の解を持つ場合を除けば，実数解を一つのみ有し，束縛エネルギーは一意に定まる．典型例として，$r = 9$，$x_0^2 = 1/27$の場合の三重解$x = 1/3$（$E_B = E_0/3\kappa_1$）は遮蔽の弱い極限と強い極限の中間領域を表す．時定数の短い極限$x_0^2 >> 1/27$では，$x = 1/r$（$E_B = E_0/r\kappa_1 = E_0/\kappa_0$）となり，時間遅れなく相互作用が遮蔽され，静的極限の遮蔽が強い場合の小さな束縛エネルギーが解となる．逆に時定数が長い極限$x_0^2 << 1/27$では，$x = 1$（$E_B = E_0/\kappa_1$）が解となり，これは誘電応答が電子・正孔の振動に追従できず，大きな束縛エネルギーが維持されると解釈できる．

フォノンによる分極を考慮した誘電関数$\varepsilon_b(\omega)$を用いた場合，$x_0 = \kappa_1\hbar\omega_0/E_0$として，三次方程式$x^3 - x^2 - rx_0^2 x + x_0^2 = 0$が得られる．この方程式は任意のパラメータに対して相異なる三つの実数解を持ち，負の実数解は非物理的な解であるので捨てると，典型的には，E_0/κ_0とE_0/κ_1のオーダーを持つ二個の解が得られる．つまり，遮蔽が強い場合と弱い場合の両方が解として実現する．この有効模型の範囲ではどちらの解も排除する理由はないが，光学遷移においては束縛が強い状態の振動子強度が大きくなるため，大きな束縛エネルギーを持つ状態が支配的となると考えられる．

本研究の結果から，半導体における励起子束縛エネルギーの振る舞いは，誘電関数の周波数依存性に強く依存することが明らかになった．誘電緩和型の遮蔽効果を示す物質に対しては，束縛エネルギーの遮蔽効果依存性が一意的に決まる有効模型を構築できたことから，今後は，共同研究の実験グループと協力し，現実の物質に適用することにより模型の妥当性を立証すれば，新規物質群に対する指針が得られるだろう．

参考文献:

[1] Q Lin, A Armin, RCR Nagiri, PL Burn, and P Meredith, Nature Photonics **9**, 106 (2014).

[2] Y Yamada, T Nakamura, M Endo, A. Wakamiya, and Y Kanemitsu, IEEE J. of Photovoltaics **5**, 401 (2015).

顕微発光寿命測定を用いた自己組織化ペプチドと半導体２次元ナノ材料の相互作用評価

早水　裕平・東京工業大学

＜研究の目的＞

本研究では、単一ナノ粒子などの微小な発光を測定する技術を有する金光教授グループとの共同研究を通して、ペプチドが吸着した MoS_2 の顕微発光寿命測定を行うことによって、ペプチドによって MoS_2 内の準粒子発生がどのように変調されるかを明らかにする。

＜研究の背景＞

申請者は、固体表面に吸着し、超分子構造を自己形成するペプチドの開発を行っており、近年、種々の２次元ナノ材料上でナノワイヤー構造を形成するペプチドの開発に世界で初めて成功した。その後、２次元ナノ材料とペプチドの相互作用に関する基礎的な理解を進めている。申請者の最近の研究から、半導体２次元ナノ材料として注目を集めている単一層二硫化モリブデン（MoS_2）にペプチドが吸着した際、自由励起子の発光が減少する一方、荷電励起子の発光はあまり変化しないという現象を室温・ペプチド水溶液中での発光スペクトルから観測した。MoS_2 内の励起子・荷電励起子は、コロンビア大学の Tony Heintz のグループによって初めて観測され、電界によって MoS_2 内の電子濃度を変調すると、荷電励起子と自由励起子の発光が変化することを報告している。一方で、１次元ナノ材料を代表する半導体のカーボンナノチューブでは、表面に吸着物がついたときに、発光効率が減少するという報告もあり、発光の変化の原因は明らかにされていない。

＜実験方法＞

上記のペプチドによる MoS_2 の発光効率の変化の原因を理解するため、ストリークカメラを使用した MoS_2 の顕微発光寿命測定を行った。昨年度は剥離法によってシリコン基板表面に作製した単層 MoS_2 を使用したが、本年度は熱化学気相合成法（CVD）によってシリコン基板に直接合成した単結晶の単層 MoS_2 を、新たに

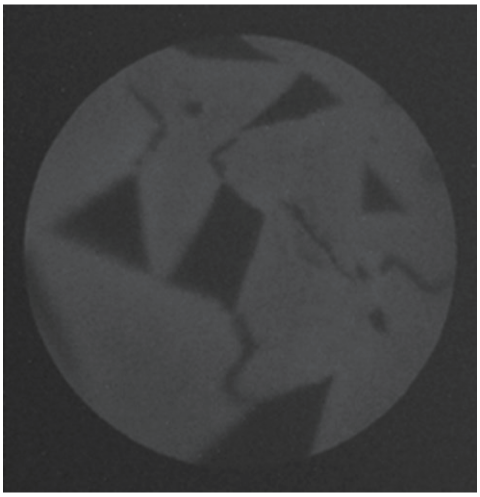


図１：カバーガラス上にポリスチレン薄膜で転写された MoS_2 の蛍光イメージ。明るい部分に複数の単結晶ドメインが観測されている。

開発した試料作製法を用いてポリスチレン支持膜によってカバーガラスに MoS_2 を転写した。これにより、油浸レンズを使用した顕微蛍光測定が可能となり、昨年度に比して飛躍的に S/N 比を向上させることに成功した。この MoS_2 基板に対して、MoS2 に吸着するよう開発されたペプチドおよびランダムに固体表面に吸着するタンパク質として知られているウシ血清蛋白質（BSA）を使用し、上記の MoS_2 試料の発光寿命に対して、どのような効果があるかを観測した。測定はすべてリン酸緩衝液中で行った。

顕微蛍光寿命測定は、化学研究所の金光研究室において、井原助教のご協力の下、実験を行った。測定には高い時間分解能が必要であったため、フェムト秒パルスレーザーとストリークカメラを用いた。また、高い検出効率が必要であったため、油浸レンズを使用した顕微分光システムを組み合わせて利用した。

＜実験結果と考察＞

図１にポリスチレンンを使用してカバーらガス状に転写した単層 MoS_2 試料の蛍光イメージを示す。既報と同じように、単層の MoS_2 試料からは良好な発光が観測された。図２(上)にリン酸緩衝液のみを滴下した際の単層 MoS_2 の発光減衰曲線を示す。波長 650nm 付近に発光ピークが存在し、数百ピコ秒オーダーの発光寿命が観測された（図２黄線)。こちらも先行研究において報告されている MoS_2 試料内の自由励起子の発光寿命とよく一致する結果である。

これに対して、負の電荷を有するペプチドを吸着させた際の発光寿命は数十ピコ秒の非常に短い発光寿命となった（図２下)。図 3 にはこれらの減衰曲線を規格化し、緩和速度が比較しやすいようにした。これよりペプチドの吸着により発光寿命が明らかに減少していることが解る。昨年度の乾燥した雰囲気における測定結果とこの傾向は一致している。さらに BSA を用いた同様の実験でも類似の結果が得られた。

今回の研究において得られた重要な知見は、ポリスチレンなどの支持膜を使用しても発光寿命に大きな影響は与えないが、ペプチドなどの吸着生体分子には敏感に反応することである。また、MoS_2 試料によっては、液中と空気中で緩和時間に差異が生じるが、試料に液滴を滴下してから一定時間を置くと緩和時間が空気中と同様の値に変化することが解った。これらの液中測定結果も新規性が高いことを申し添える。

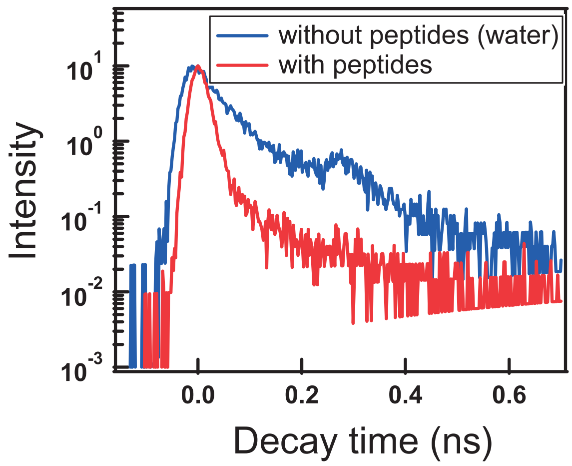


図２：発光強度の時間依存測定結果、ペプチドなし(青)とペプチドあり（赤)

メガウイルスファミリー特異的なアンプリコン解析のための PCR プライマー設計

吉田　天士・京都大学農学研究科

１．目的

Megaviridae 科に属する大型ウイルスは、海洋環境において宿主である植物プランクトンを主とする真核微生物の生態と進化に大きな影響を及ぼすと考えられている。しかし、環境からの DNA サンプルを用いて、Megaviridae 科ウイルスに対して特異的な遺伝子断片を増幅し、本ウイルスの多様性や地域分布を調べるためのツール（プライマー）は存在しない。本研究では、国際海洋メタゲノムプロジェクト Tara Oceans のショットガンメタゲノムデータを利用することにより、Megaviridae 科のマーカー遺伝子（DNA polymerase, RNA polymerase）に特異的な PCR プライマー対を複数設計する。設計されたプライマーを用いて、日本沿岸で採取された微生物画分からの DNA を鋳型として、マーカー遺伝子断片を増幅し、当研究室が所有する次世代シークエンサー (Illumina, MiSeq)によりアンプリコン解析を行うための条件を検討する。プライマーの設計および新規配列データの解析は共同研究者（化学研究所）と共同で行う。

２．実験方法

Megaviridae に由来するマーカー遺伝子(B-type DNA pol, PolB)を Tara Oceans メタゲノム配列データ（xx 配列）から抽出し、塩基配列レベルでアライメントを行い、系統樹を作成して、配列のグループ化を行った(共同研究者：緒方、研究協力者：三原)。系統樹のグルーピングに基づきプライマーを設計した（研究代表者：吉田、研究協力者：三原)。平成 27 年 11 月大阪湾で採取した海水をフィルターでろ過することにより微生物画分（3.0-0.2 µm）を調製した。本画分から抽出した DNA を鋳型として、作成したプライマーを用いて、マーカー遺伝子断片を PCR 増幅し、増幅産物を高感度電気泳動装置（Agilent Technologies, Agilent 2100 バイオアナライザ）で可視化した（研究代表者：吉田、研究協力者：綿井)。

３．実験結果

Megaviridae 科ウイルス由来のマーカー遺伝子（PolB）を 923 配列抽出したが、すべての配列に保存される領域は認められなかった。そこで系統樹を作成してグルーピングを行い、各グループに特異的な計 82 のプライマーセットを設計した（図１）。本プライマーセットを Tara Oceans メタゲノムに対して検索したところ、97.4%の MegaviridaePolB 配列を検出可能であった。次に、82 プライマーセットのうち、メタゲノム中における配列頻度が異なるグループ（8.68%～0.03%）を標的とする 20 セットを選抜し、大阪湾より抽出した DNA を鋳型として PCR を行った。しかし、いずれのプ

ライマーセットにおいても遺伝子断片の増幅は確認されなかった。そこで配列頻度が高いグループを標的とした 3 セットを用いて、さらに PCR 条件を検討したところ、初期鋳型量を 0.1 ng から 10 ng へ、増幅サイクル数を 25 回から 38 回へ増やすことで、いずれのプライマーセットにおいても増幅サイズと合致した塩基長の遺伝子断片を得ることに成功した（図 2）。

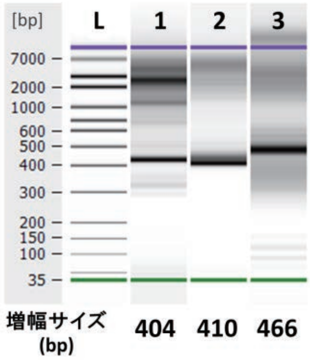


図2. 配列頻度の高いプライマー（1～3）を用いたPCRで得られた遺伝子断片の電気泳動像。L: Ladder

４．考察

Tara Oceans プロジェクトにおけるサンプリングは、大西洋、地中海、インド洋などを中心に行われ太平洋西岸、特に日本近海の試料は含まれていない。しかし本研究では、他海域に由来するメタゲノムデータから設計したプライマーが、大阪湾の微生物画分に適用可能であることを示した。この結果は、本プライマーセットが世界中の海洋で Megaviridae 科ウイルスの多様性や生態を網羅的に調べるためのツールとして応用可能であることを強く示唆している。

今後、実験条件をさらに改善して、最終的には世界初の包括的な Megaviridae アンプリコン解析の基盤を整える。さらに、日本各地の海域より海水試料を入手し、微生物画分のみならず様々なサイズ画分の DNA を包括的アンプリコン解析に供し、Megaviridae 科ウイルスの網羅的な多様性解析を行う。このような研究努力を経て、海洋における本ウイルスの多様性や生態が解明され、海洋の物質循環過程への理解が進むものと期待される。

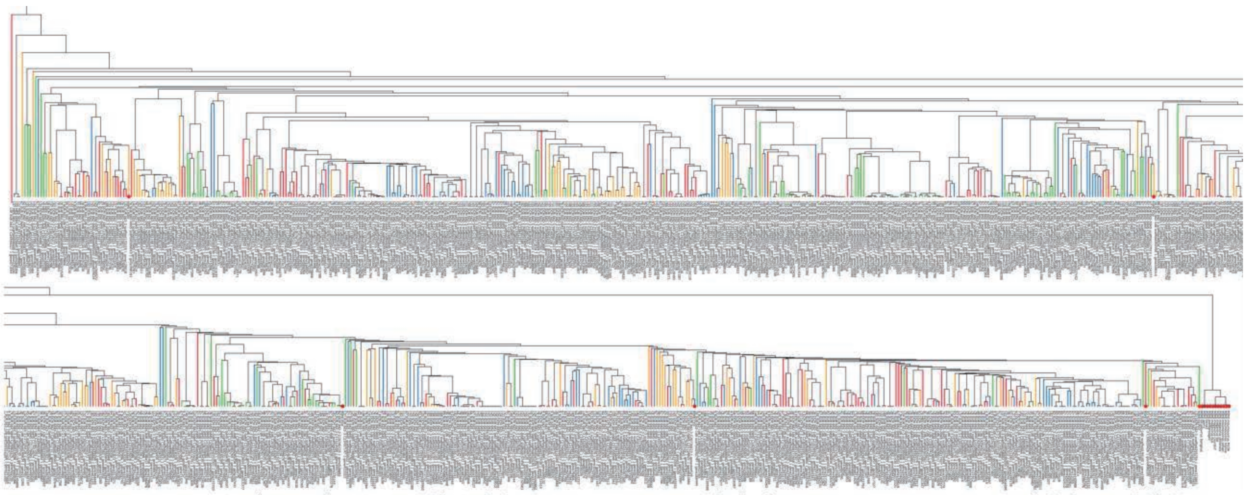


図1. Tara Oceansメタゲノムデータから抽出されたMegaviridaeに由来するPolBの923配列で形成された系統樹
近傍の系統が同色の場合、それらの配列が同一のプライマーセットの対象であることを示す

ヒト腸内細菌叢代謝経路データベースの構築

山田拓司・東京工業大学

目的：

本共同研究の目的はヒト腸内環境の代謝反応経路データベースの構築である。ヒト腸内には多種多様な微生物が共生している。近年になりヒト糞便から直接DNAを抽出し、その配列を決定するメタゲノム解析により、ヒト腸内環境中の新規微生物やその遺伝子配列が明らかになってきた。しかしながら、腸内細菌の遺伝子機能に関してはその多くが未解明である上に、既知の事実に関してもデータ化が十分になされていない。本共同研究においてこれまで、①文献情報からの既知の反応経路情報の抽出によるヒト腸内環境に特化した代謝機能データベースの構築、及び、②公共メタゲノムデータからの酵素反応系予測法を軸とした遺伝子機能アノテーションパイプラインの構築を行ってきた。本年度はこれらの代謝機能データベース構築の継続に加え、公開されている外部データとの対応付け、さらに、遺伝子機能アノテーションパイプラインの実データへの適用を目的とした。

方法：

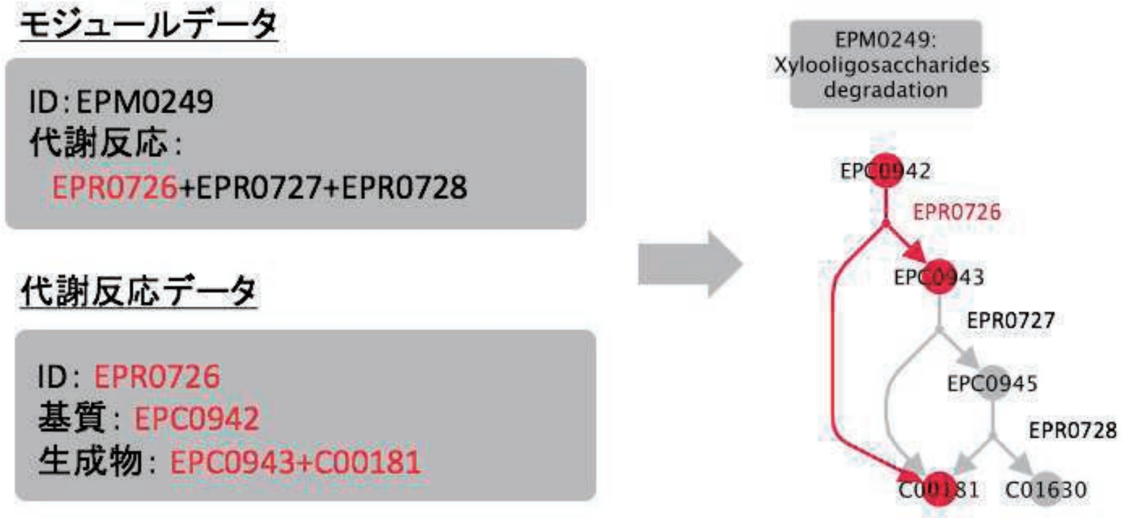
①文献からのデータ抽出: これまでに報告されているヒト腸内における細菌代謝経路のデータ化を継続して行った。単一種による代謝経路のみならず、異なる細菌種が共同で行う反応経路なども統合的に扱うことにより、腸内環境としての代謝経路のデータ化を行った。

②アノテーションパイプラインの実データへの適用：前年度に開発した遺伝子機能アノテーションパイプラインを利用し、公開メタゲノムデータの機能アノテーション及び解析を行った。

③データベースの構築：①、②の成果及び既存のデータベースを統合することにより網羅的な腸内環境代謝経路データベースを構築した。前年度に構築したウェブアクセス可能なデータベースシステムを継続して整備した。

結果：

構築した菌叢代謝経路は662の代謝反応、545の化合物、259の反応経路モジュールで構成されている。KEGGデータベースなどの既存のデータベースに蓄積されている反応経路情報を加え、3302の代謝反応、2963の化合物、476の反応モジュールを格納しており、これらの経路を可視化したツールを作成、既存のメタゲノムデータをマップすることを可能にした。



図：構築したデータベースのエントリ例。腸内細菌により代謝される化合物(compounds)、酵素反応(reactions)、及び連続した反応経路（modules）により構成される。

考察：

本年度の共同研究により、目的としたデータベース開発及び遺伝子予測パイプラインの構築を行うこと、また論文報告を行った。また、web ベースのツールとして内部利用を行っており、メタゲノムデータのマッピングも実装済みである。現在本データベースの論文報告を進めている。

発表論文：

1. Identification of Enzyme Genes Using Chemical Structure Alignments of Substrate-Product Pairs: Moriya Y, Yamada T, Okuda S, Nakagawa Z, Kotera M, Tokimatsu T, Kanehisa M, Goto S.: J Chem Inf Model. 2016 Feb 17.

学会発表：

1. 演題：ヒト腸内細菌代謝経路データベースの構築、第 366 回 CBI 学会講演会、グランフロント大阪、2015 年 11 月 5 日（招待講演）
2. 演題：ヒト腸内細菌代謝機能データベースの構築、第 15 回日本抗加齢医学会総会、福岡国際会議場、2015 年 5 月 29 日- 31 日（招待講演）
3. 演題：ヒト腸内細菌代謝機能データベースの構築、第 88 回日本細菌学会総会 、長良川国際会議場、2015 年 3 月 26 日- 28 日（招待講演）
4. 演題：ヒト腸内細菌代謝経路データベース、第１８回腸内細菌学会、東京大学「伊藤国際学術研究センター」、2014 年 6 月 11 日-12 日（招待講演）
5. 演題：ヒト腸内細菌代謝経路データベースの構築、第 17 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会、東京慈恵会医科大学（西新橋キャンパス）、2014 年 10 月 4 日（招待講演）

パルマ藻と珪藻の比較ゲノミクス

桑田晃・水産総合研究センター東北区水産研究所

目的

シリカの殻を持つ「珪藻類」は、海洋生態系における主要一次生産者として、熱帯雨林に匹敵する地球全体の光合成の 20%以上を担う。また、多様性も推定 10 万種以上と最も高く、現在最も繁栄している微細藻類である。その生態学的重要性から、珪藻の繁栄機構・進化過程の解明を目指した研究が近年世界的に盛んとなり、既に珪藻類数種の全ゲノムが解読されている。しかし、これらの研究は、珪藻グループ内での解析に留まっており､珪藻類がどのように出現し、進化し、現在の卓越に到ったのか、その過程は依然として不明である。一方、珪藻と同様のシリカの殻を持ちながら冷水域に限定的に生存するパルマ藻は、発見以来ずっと培養不可能で未知の藻類であったが、近年、我々はパルマ藻の培養系構築に世界で初めて成功し、この藻類が珪藻と共通祖先を持つきわめて近縁な生物グループであることを発見した。これは、パルマ藻が、珪藻の繁栄機構と進化過程を解明する上で格好の比較対象生物であることを意味し、現在我々は、両藻間の詳細なゲノム比較による珪藻の進化過程の解明をめざし、珪藻の進化のカギを握るパルマ藻のゲノム解読を進めている。現在、次世代シーケンサーによるゲノム配列のシーケンシングが終了し、葉緑体・ミトコンドリアゲノムの解読および核ゲノム内の遺伝子推定が終了し、推定された遺伝子のアノテーションの段階に来ている。本研究は、海洋微生物のゲノミクス・メタゲノミクスのエキスパートである京都大学化学研究所の緒方グループとの共同研究により､KEGG システム等の活用によりアノテーション作業を加速し、得られたパルマ藻のゲノム情報と既存の珪藻ゲノム情報との詳細な比較解析を行うことを目的とする。

方法

パルマ藻の単離株(*Triparma laevis*)のゲノム配列データを次世代シーケンサーによるシーケンシングにより取得し、配列データより推定された核ゲノムの機能遺伝子のアミノ酸配列を生命化学情報解析用スーパーコンピューターシステムのKEGGシステムのKAAS（KEGG Automatic Annotation Server）およびMAPLE（Metabolic And Physiological potentiaL Evaluator)によりアノテーションを行った。続いて得られた結果をKEGG Mapperにより代謝経路のマッピングを行い、パルマ藻の主要代謝経路の解析を行った。また、パルマ藻のゲノムのシーケンシングにより得られたリードデータの品質をチェックし、得られたリードデータを既に配列データのアセンブリにより確定した核ゲノムのReference配列にmappingすることにより一塩基多型（SNP）の検索と頻度を解析し、パルマ藻の倍数性を検証した。

結果と考察

１）パルマ藻の代謝経路マップ

本研究により、パルマ藻の主要代謝経路のマップを構築した（図)。既に解読されている珪藻2種（*Thalassiosira pseudona, Phaeodactylum tricornutum* ）のゲノムデータにより得られた主要代謝マップを比較すると、大部分の代謝経路が共通であることが明らかとなった。珪藻は、動物に特異的とされていた尿素回路を完全な形で持つことやSilaffin等シリカの殻形成に重要な役割を持つタンパク質を持つこと等がゲノム解読により明らかとなっており、今後はさらに詳細なパルマ藻の代謝経路の解析を進める予定である。

２）パルマ藻のSNP解析

一塩基多型（SNP）の解析の結果、パルマ藻のSNPは、10000塩基対あたり1個の頻度であることが明らかとなった。近縁の珪藻のSNPの頻度は、1000塩基対あたり１個の頻度で、珪藻に比べ極めて低頻度のSNPであることが 明らかとなった。珪藻が倍数体であることを考慮すると、パルマ藻は半数体である可能性が示唆された。今後はさらにSNP低頻度である現象について、集団の遺伝学的構造の解析から検証していく予定である。

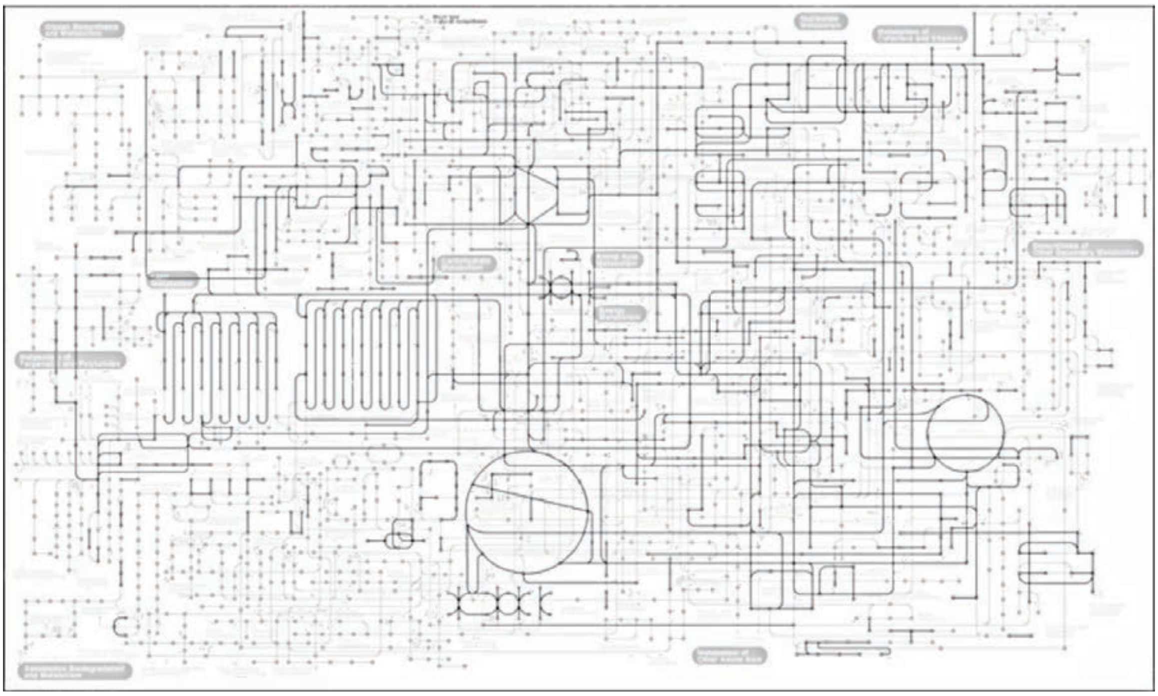


図　パルマ藻の代謝マップ

成果報告

Kuwata A.,” Exploring the evolutionary link between Parmales and the success of diatoms in marine ecosystems” , Gordon Research Conference ″Marine Molecular Ecology″ August 5 2015, Hong Kong, China.

バイオインフォマティクスにおける構造データに対する柔軟かつ高速な検索アルゴリズム

高須　淳宏・国立情報学研究所

研究目的

データベース分野およびバイオインフォマティクス分野の両者において構造データの解析が重要性を増しつつある。実際、多くのデータベースが XML などの木構造データを用いて表現されるようになり、一方、バイオインフォマティクスで扱われる RNA 二次構造、糖鎖構造、血管網などの生物情報データは木構造を用いて表現できる。これらのデータに対して高速な検索を行うには、木構造データや木に類似した構造データに対するパターンマッチング処理を柔軟、かつ、高速に行う事が必要である。これまでにも様々な計算手法が開発されてきたが、その多くは性能や計算時間に理論的保証がないなどの問題があった。また、より柔軟なマッチングを行うには複数回現れる部分構造を変数を用いて表現することも必要である。そこで変数までも含めた柔軟なマッチングや検索について性能や計算時間に理論的保証を持ち、かつ、実際にも高速に動作するアルゴリズムを開発する。

検討内容

木構造に対する柔軟なパターンマッチングのために木の編集距離が広く利用されてきた。子頂点に順序がある順序木の編集距離計算については効率の良いアルゴリズムが知られているが、子頂点に順序がない無順序木の編集距離は本質的に計算困難（NP 困難）であることが知られている。一方、片方の木が他方に含まれるかという木の包含問題は編集距離計算問題の特殊ケースと考えられるが、無順序木の場合は一般には計算困難であるが、出次数（１個の頂点の持つ子頂点の個数）が定数以下の場合、効率良く計算できることが知られている。糖鎖構造などについては出次数が定数で制約されるために、木包含を有効に適用できる可能性がある。しかしながら、「頂点のラベルが完全に一致する必要がある」、「包含するかしないかだけの情報だけしか得られずスコアづけができない」という問題点があり、実際のデータ解析に有効に適用することができなかった。そこで、代表研究者は共同研究者らとともに、これらの問題点を解決し、より柔軟なマッチングや検索が行えるように木包含を拡張することにした。

また、以前より共同で研究を行っていた変数つきの文字列や木構造のパターンマッチング問題（ユニフィケーション問題）についても研究を完成させるべく検討を行うことにした。

結果

木包含は「頂点の挿入操作だけを許して片方から他方へ木を変換できるか」という問題であったが、頂点のラベル置換を許し、かつ、挿入コストを導入することにより問題の拡張を行い、最小コスト木包含問題として定義した。そして、無順序木に対する木包含アルゴリズムを拡張することにより、最小コスト木包含問題に対するアルゴリズムを開発した。開発したアルゴリズムはより複雑なものとなっているが、計算時間については木包含の場合と同じオーダーを達成することに成功した。さらに、より柔軟性を高めたマッチングや検索を可能にするために、定数個の頂点削除を許した場合のアルゴリズムを開発した。そして、糖差構造データや書誌データなどを用いた計算機実験により、提案したアルゴリズムの計算効率や有効性を検証した[1]。

一方、ユニフィケーション問題については、以前の研究において可換則や結合則が成立する場合の計算複雑度を解析し、その結果を国際会議で発表していた。本研究においては、その内容をもとに詳細をつめ新規な結果を追加した Journal 版論文草稿がほぼ完成し、年度内に投稿できる見込みとなった。

今後の課題

無順序木構造の柔軟な検索を可能とするアルゴリズムで理論的保証があり、かつ、実際にも高速に動作するものはこれまでに存在しなかったが、本研究により初めてそれが可能となった。しかしながら、出次数が大きくなるにつれ計算時間が指数的に増加するため、パターン木の出次数が７程度の場合までしか有効に適用できないという問題点がある。そこで、出次数に関してより緩やかに計算時間が増加するようなアルゴリズムの設計が今後の課題となっている。また、頂点削除を許した場合のアルゴリズムの大幅な効率改善も今後の課題となっている。

可換則や結合則が成立する場合のユニフィケーションの計算封雑度に関しては理論的に解決できなかった問題がいくつも残されているので、それらの一部でも解決すること、および、実際のデータ解析に有効に適用できるアルゴリズムの開発が今後の課題となっている。

発表論文

[1] T. Mori, A. Takasu, J. Jansson, J. Hwang, T. Tamura and T. Akutsu, Similar subtree search using extended tree inclusion, IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering, 27, 3360-3373, 2015.

複雑二部ネットワークの解析と制御

ホセ　ナチェル・東邦大学理学部情報科学科

研究目的

代謝ネットワーク、タンパク質相互作用ネットワーク、遺伝子制御ネットワークなどの生体ネットワークの多くはランダムネットワークとは異なり、次数分布のべき乗則（スケールフリー性）という性質を持つと報告されている。タンパク質相互作用ネットワークではタンパク質が頂点に遺伝子制御ネットワークでは遺伝子が頂点に対応するが、代謝ネットワークでは頂点が化合物と化学反応の２種類に分割され、辺はこの２種類の頂点間にのみ存在する、すなわち、二部グラフ構造を持つという特徴がある。また、転写制御ネットワーク、薬剤－疾患ネットワーク、薬剤－タンパク質ネットワークなども二部グラフ構造を持つ。これまで、代表研究者と共同研究者らは二部グラフ構造を持つネットワークを生成する数理モデルやその理論解析、データベース解析などについて共同で研究を行ってきた。また、近年重要性が増している複雑ネットワークの制御についても共同研究を行い、グラフ理論における支配集合を用いたモデル化とその理論解析などの成果を得てきた。本研究ではこれまでの研究に基づき更なる発展を目的として、二部グラフ構造を持つネットワークの性質や制御について、理論解析、シミュレーション解析、データベース解析を行う。

検討内容

近年、タンパク質に翻訳されずに機能を発現する ncRNA（non-coding RNA）の重要性が認識されつつある。しかしながら、その生体内で果たす役割の多くは不明である。そこで、代表研究者と共同研究者らが近年開発してきた最小支配集合（MDS）による解析手法を ncRNA-タンパク質ネットワークという二部構造を持つネットワークの解析に適用することにした。特に昨年度までの共同研究において開発した MDS における必須頂点（critical node）と冗長頂点（redundant node）を適用することにした。しかしながら、それらの計算手法は一様な頂点を持つネットワークに対して開発されたものであったので、本研究において二部ネットワークを対象にそれらを再定義し、さらに整数計画法を用いた計算アルゴリズムを開発し、それをヒトにおける ncRNA-タンパク質ネットワークの解析に適用した[1]。

結果

データ解析に先立ち、必須頂点の分布について理論解析およびデータベース解析を行い、理論解析の結果がデータベース解析の良い下限を与えることを確認した。次に、

MDS および必須頂点の計算アルゴリズムをヒトにおける ncRNA-タンパク質ネットワークの解析に適用した結果、MDS および必須頂点となる ncRNA は疾患と関連性が高く重要な役割を果たす場合が多いことを見出した。さらに、その傾向は必須頂点においてより顕著であることを見出した。また、ncRNA-タンパク質ネットワークが二種類の、かつ、大きく構造が異なる部分ネットワークに分断されることも見出した。

また、本研究と並行して、これまでに共同研究を展開してきた MDS とその生命ネットワーク解析への応用についてまとめた総説論文を執筆した[2]。MDS はグラフ理論において古くより知られている概念であるが、これまでの共同研究において我々は MDS とネットワークの構造的可制御性との関連性を明らかにするとともに、それが生体ネットワーク解析に有効であることを示してきた。さらに、MDS は他の研究者によっても様々な生体ネットワークの解析に応用されつつある。そこで、MDS と構造的可制御性との関連、MDS の拡張、生体ネットワーク解析への応用についてサーベイを行い、それをまとめるとともに今後の展望について議論を行った。この総説論文は今後の関連研究の発展において有用な資料となることが期待できる。

今後の課題

本共同研究により、必須頂点の概念を二部ネットワークに拡張することができ、かつ、それが ncRNA-タンパク質ネットワークの解析において有効であることを示すことができた。なお、ncRNA-タンパク質ネットワークが二種類の異なる構造を持つ部分ネットワークに分断されることを見出したが、そのような構造を持つ理由は十分に解明できておらず今後の課題として残されている。また、必須頂点の計算のためには MDS 計算を数多く反復する必要があり、大規模なネットワークの解析に適用するには困難であるという問題点も存在する。そこで、代表研究者は共同研究者らとともに必須頂点をより高速に計算するための手法を開発しつつある。その研究を完成させ、より多くの生体ネットワーク解析に適用することが課題として残されている。また、以前より検討を行っている副作用などを考慮したネットワークの解析や制御については成果をまとめる段階には至っていないので、やはり今後の課題となっている。

発表論文

[1] H. Kagami, T. Akutsu, S. Maegawa, H. Hosokawa, and J. C. Nacher, Determining associations between human diseases and non-coding RNAs with critical roles in network control analysis, Scientific Reports, 5, 14577, 2015.

[2] J. C. Nacher and T. Akutsu, Minimum dominating set-based methods for analyzing biological networks, Methods, in press.

Biological Data Analysis Based on Statistical Machine Learning Approach

Motoki Shiga, Gifu University

Background

Recent development of DNA sequencing and measurement technologies on molecular biology such as protein structures and metabolites have enabled us to profile each individual patient. Personalized medicine is becoming more real possibility. To achieve this important task, data mining and statistical machine learning methods to find not only common subgroups of patients but also common sub-structures and patterns of genomic-scale structures is essential. Thus a data analysis method to find these patterns simultaneously is necessary. However, due to biological noise, achieving such a task is not easy in general. Against this problem setting, our collaborative work has developed a data analysis method for combining a lot of auxiliary information sources.

Method and Result

On gene expression analysis for each patient or cell line, a dataset is given by a data matrix, in which a column is data of each gene and a row is data of each patient or each cell line. Our research has developed a machine learning method to identify essential low rank matrices from this data matrix, based on a matrix factorization approach shown in Figure 1. Each low rank matrix identified by a matrix factorization is expected to identical to a gene group or a patient group. To perform this task more correctly (robust against noise), we have proposed a new structured sparse penalty term of a non-negative matrix factorization to combine auxiliary group information such as gene function groups and patient groups.

We evaluated the performance of our method using gene expression microarray datasets for yeast cell cycles and human tumor cell lines, shown in Figure 2. The evaluation measure used in our experiments is normalized mutual information (NMI), which indicates good performance when the value is large. We compared our method with existing methods (two NMFs with a graph Laplacian, a basic NMF and k-means) in several cases when auxiliary groups are overlapped, *i.e.* degraded auxiliary information. These figures demonstrate that our method outperforms

(a) Nonnegative matrix factorization (b) Overlapping group information

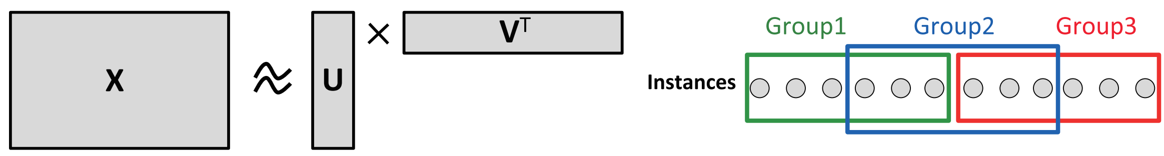


Figure 1: Non-negative matrix factorization with auxiliary groups

(a) Human dataset (b) Yeast dataset

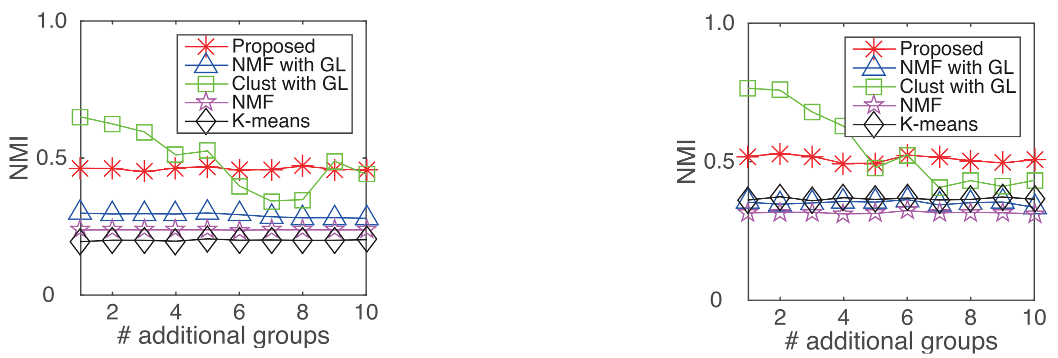


Figure 2: Performance of our developed matrix factorization

other existing methods when the number of additional groups is large, resulting that our method is more robust against noisy information than existing methods. Thus our method is effective for real data analysis where auxiliary information includes noise.

Conclusions

Our research result demonstrated the effectiveness of auxiliary information for machine learning methods. Future work is to reduce the computational cost for analyzing huge datasets by developing a new fast algorithm for structured sparse norm. Another future work is an extension of our model for other applications. For example, predicting drug combination effects for tumor cell lines requires a factorization model with a three-dimensional data matrix (a tensor data). Extending our framework for more general data structure and auxiliary information are important future work.

Publication

Motoki Shiga and Hiroshi Mamitsuka, "Nonnegative Matrix Factorization with Auxiliary Information on Overlapping Groups," *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol.27, no.6, pp.1615-1628, 2015.

離散構造を伴う生命科学データからの知識発見

瀧川一学・北海道大学

研究の目的

計測の高スループット化やデータのオープン化・共有化に伴い，近年の生命科学では現象解明に果たすデータ高度解析の役割が益々高まっている．特に，ゲノム・タンパク質・機能性 RNA 等の配列データ，糖鎖や脂質などの構造データ，タンパク質形状・化合物構造・種々の生物ネットワークなどのグラフ構造データ，といった多様な離散構造を伴うデータが増大している．こうした多量・大規模な離散構造データの法則性の解析は，標準的な統計手法では扱えないため，高効率・高精度な機械学習やデータマイニング手法の開発の要求が高まっている．本研究課題では生命科学のデータ解析を念頭に，配列構造・グラフ構造の解析手法研究を目的とする．特に具体的課題として，以下の３つの課題 (1)ゲノム配列などの大規模配列上の部分配列の繰返し構造解析，(2)多量のグラフ構造データからの統計的法則の発見，(3)遺伝子や代謝反応のネットワーク構造と種々の計測データの関係性の理解，について，(1)は研究代表者に加え馬見塚拓(化学研究所)，中村篤祥(北海道大学)，(2)は研究代表者と馬見塚 拓(化学研究所)，(3)は馬見塚拓・Canh Hao Nguyen(化学研究所)による課題に研究代表者が参加する研究組織で実施した．以下では(1)で得られた結果の概略について述べる．

研究の方法と結果

高等生物のゲノム配列に存在する散在反復配列はヒトゲノムで 2/3 にも及ぶとも言われる．サイズが大きいゲノムにもし一箇所しか遺伝子がコードされてないとするとそれを読み出す化学反応系は非常に高度で精密な制御を迫られることになる．一方で，高等生物のゲノムにはトランスポゾン・転移因子に起因すると見られる，こうした散在反復配列が系統的に見られるため，高度な進化，種差の決定，細かいゲノム機能発現やその安定化のための一つの鍵と見られている．また現在の高速シークエンシングの方式では反復領域は一意的な同定が難しいため，このような反復領域を予めマスクする処理が必要となる．

　このような背景から，与えられたゲノム配列中の反復配列を同定する手法の研究が行われてきた．既知の反復配列データベース Repbase の情報に照らし合わせて反復領域を同定する RepeatMasker は広く用いられているが，データベースに登録されている既存知見に強い依存性を持つ．従って，こうした既知情報を用いずに反復領域を同定する de novo 同定手法が求められてきた．しかし，転移因子は転移した後，ランダム変異を受けるため，厳密なパターンが反復していることはほとんどなく，こうした曖

味なパターンの繰返し構造のde novo同定は計算上も依然challengingな対象である．

本共同研究で開発した手法ESFLOO[1]は,反復領域の境界の曖昧さによって生じる冗長な同定を考慮し局所最適なパターンのみを効率的に同定するアルゴリズムである．さらに，ギャップ制約を考慮して反復領域を同定することができ，従来の厳密マッチベースの手法と比べ，実際の反復の曖昧性に広く対応できるものである．反復配列と入力文字列全体のアライメントで許容するギャップの総数をkとした場合(ESFLOO-kG)は時間計算量 O(k^2n^3)，空間計算量(k^2n^2)で動作し，10,000 文字程度まで処理できる．また，より長いパターンでは生起パターン候補の数が少ないことに着目し，候補をキャッシュして利用する変種版 ESFLOO-kG.C もあわせて開発し,ヒトゲノムの 21 番染色体を用いて評価を行った．RepeatMasker の場合，21 番染色体に対して 60,000 反復配列が同定され,全長の 47%程度を占める．また同定された反復配列のうち,1/5 が Alu 配列であった．ESFLOO が同定した配列のうち何割が RepeatMasker で同定されたかを covered rate，RepeatMasker が同定した配列のうち，何割が ESFLOO で同定されたかを covering rate 呼ぶとすると，ESFLOO-kG.C は covered rate 100%，covering rate 約 10% (k=1,2)であり，厳密な頻出反復配列を適用した場合の covered rate 71.4%，covering rate 1.1%より有意に改善された.対象を Alu 配列だけに限れば,covered rate は 100%，covering rate は 48.8% (k=1)であった．短い固定長配列の生起を統合することで反復領域を特徴づける既存手法 p-clouds 法や出力条件を緩和した ESFLOO では見た目の covering rate はさらに高くできるため，発見された反復構造とアーチファクトの選別や，どのような手法が本質的に意味のある反復構造を同定できるのかの評価のため，反復配列パターンの特徴付けと評価法について更に検討を行っている．

成果報告

[1] Nakamura A, Takigawa I, Tosaka H, Kudo M, Mamitsuka H, Mining approximate patterns with frequent locally optimal occurrences. Discrete Applied Mathematics. 200, pp. 123-152, 2016.

[2] 瀧川一学，多数のグラフからの統計的機械学習．深化する機械学習：技術の進展とその応用特集号，システム/制御/情報, Vol 60, No 3, 2016.

[3] 瀧川一学，データマイニングとしての多重標的相互作用解析．日本薬学会 構造活性相関部会 SAR NEWS, No. 29, pp.9-17, 2015.

[4] 瀧川一学，データマイニングとしての多重標的相互作用解析．第 365 回 CBI 学会講演会：フェノタイプスクリーニング 古くて新しい創薬手法 Part2，2015 年 7 月 9 日，東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター

[5] 瀧川一学，データマイニングとしての多重標的相互作用解析．CBI 学会 2015 年大会，フォーカストセッション：in silico によるポリファーマコロジー創薬，2015 年 10 月 28 日，タワーホール船堀

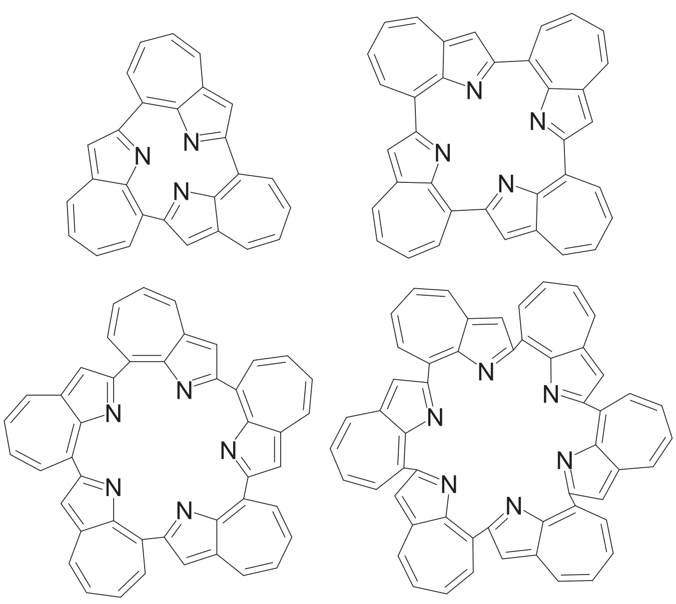
非交互共役系複素環を用いた電子材料の創製

黒飛　敬・久留米工業高等専門学校

＜目的＞

機能性有機材料は、液晶、有機 EL、コンデンサー、太陽電池などエレクトロニクスの多くの分野で研究が展開されている。特に、光エネルギーの吸収・放出に優れた機能性色素は、最先端の機能性材料の一つとして研究・利用されている。中でも炭素、水素、窒素などのユビキタスな元素からなる有機色素材料は、資源的な制約が少なく、設計・製造も比較的容易であることから、経済的波及効果も高く、革新的な有機色素の開発が切望されている。

本研究では、多くの色素化合物群の中から、アズレン類を対象とした新規物質の合成を行う。アズレン誘導体は天然にも存在する青色の色素で、最近では抗炎症作用などの薬理活性物質として注目されている。周辺のπ共役から摂動を受けやすいアズレンの、1位に窒素を導入した1−アザアズレンの2位および8位で分子間 C-C 結合を形成すると、電子供与性を有する5員環部と電子受容性を有する7員環部の間で強い共役効果が期待できる。さらに、環状三量体、環状四量体などの環状化合物はアズレン特有の酸化還元能により複数の安定な電子状態を持つことが予測される。

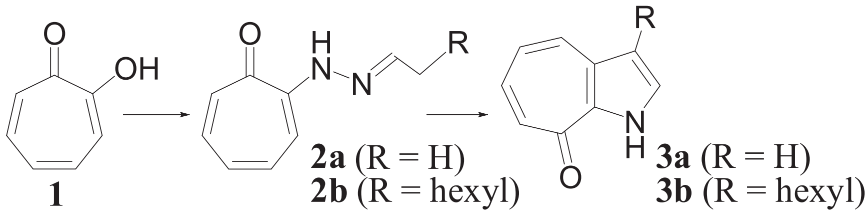


1−アザアズレン環状多量体は、共役の拡張により近赤外光領域に強い吸収を持つ特異な化合物群であることが予測される。本研究では、これら環状多量体の合成法の確立と物性の解明を目的としている。

＜実験方法＞

トロポロンを出発原料に用いて、O-メチル化反応とそれに続くヒドラジンの求核置換反応によって、2−ヒドラジノトロポンへ誘導した後、アルデヒドとの脱水縮合によりイミン化合物 **2a** および **2b** を得た。また、**2a**・**2b** をポリリン酸中 150℃に加熱することで、分子内環化反応によって **3a** および **3b** を得た。次に **3a** については2位の位置選択的ホウ素化反応とヨウ素化反応、ならびに8位の塩素化反応、**3b** については2位のヨウ素化と8位の臭素化反応をそれぞれ行い、多量化反応に最適な前駆体の合成を

検討した。得られた前駆体を元に Pd 触媒を用いたタンデム型カップリング反応による環状多量化反応を検討した。



＜実験結果および考察＞

3a からの Ir 触媒を用いた２位の直接ホウ素化反応は全く進行せず原料回収のみとなった。これは分子内のカルボニル酸素とアミン窒素の配位による触媒の失活に起因すると推測された。そこで、先に $POCl_3$ を用いて８位を塩素化し、8−クロロ−1−アザアズレンへ変換した後に、２位の直接ホウ素化を試みた。しかし、このクロロ体は安定性が低く、ホウ素が導入される前に分解することが判明した。次に、**3b** について N−ヨードスクシンイミドを用いた２位のヨウ素化および $POBr_3$ を用いた８位の臭素化反応を逐次行ったところ、2,8−ジブロモ−3−ヘキシル−1−アザアズレンを比較的良い収率で得ることに成功した。出発原料であるトロポロンから総収率 16%である。このジブロモ体を用いて Stille カップリングを試みたところ、多数のカップリング生成物が確認された。比較的高分子量の三量体、四量体などは高極性かつシリカゲルカラム中で分解能が低いため、混合物として得られた。

本研究は非交互共役分子として比較的安定な 1−アザアズレンを用いた環状多量体合成を目的としている。しかし、1−アザアズレンはベンゼンなどの一般的な芳香族分子に比べて反応性が高く、多くの反応において複雑な副生成物を与えるため、安定性の確保と高効率な合成ルートの両立が重要となる。実際、**3a** からの前駆体合成は困難を極めたため、**3b** では安定性の向上と２位への位置選択的置換反応を容易にする目的で、求電子攻撃を受けやすい５員環部の３位にヘキシル基を導入した。結果として、各中間体の安定性と有機溶媒への溶解性の２点が向上した。得られた 2,8−ジブロモ−3−ヘキシル−1−アザアズレンは、トリアルキルスズの導入が容易であり、Stille カップリングによる多量体合成が可能となった。実際、Stille カップリングによって多数のカップリング化合物の生成を mass スペクトル測定によって確認しているが、各成分の十分な量の単離には至っていない。今後、カップリング生成物の収量を向上させるため、二量体以上からのスタートおよび精製条件の更なる精査によって、目的物の単離を検討する予定である。

最後に、本研究では化合物の構造解析において化学研究所・構造有機化学領域の村田靖次郎教授、村田理尚助教のご助力のもと、示唆に富んだ mass スペクトルの解析が助けとなった。最終的に X 線結晶構造解析により構造を決定する予定である。

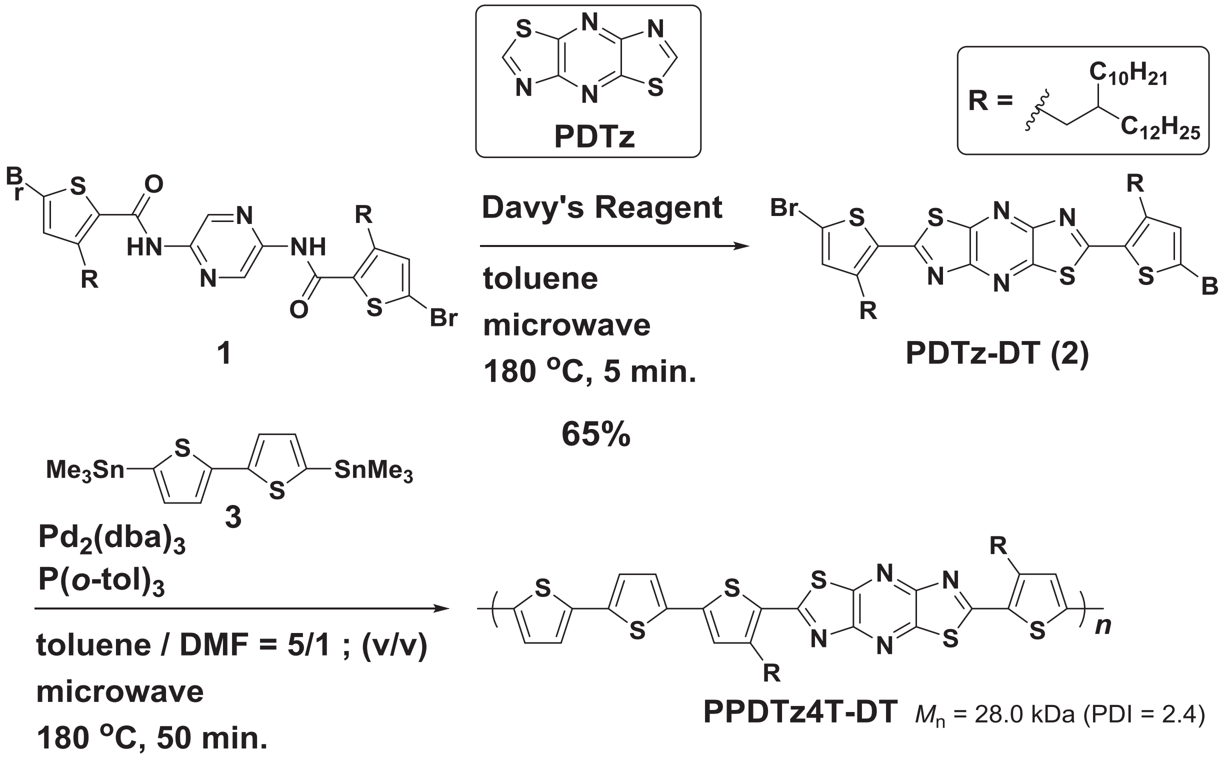
新規なドナーポリマーとフラーレン誘導体から構成される有機太陽電池

家　裕隆・大阪大学産業科学研究所

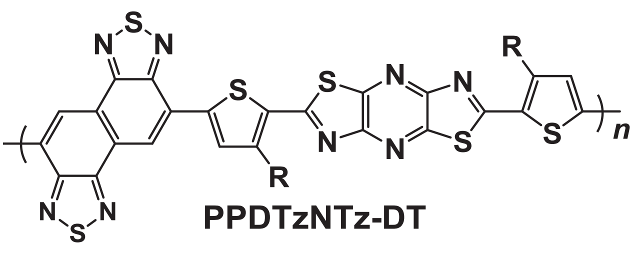
研究背景と目的：シリコンに代表される無機半導体デバイスが現状の太陽電池開発の主流となっている。これに対して、次世代の太陽電池候補の一つとして、有機半導体材料を半導体活性層に利用した有機薄膜型太陽電池が注目されている。有機化合物は分子構造に応じて基礎物性の調節を比較的容易に行なうことができる。また、塗布法への応用を指向して有機溶媒への可溶化基を導入する分子デザインも自在にできる。これらの特徴を活かした分子開発を行なうことができれば、例えば、フレキシブル基板上に軽量かつ安価な材料で太陽電池を作製することが可能となる。また、現状の無機半導体材料では困難な太陽電池の曲面設置や大面積での利用も可能となる。さらに、有機材料を用いた太陽電池は、有機化合物が本来持つ多様性を反映して、上述の分子の様々な構造制御が可能であることから、従来の無機系太陽電池の性能を凌駕する可能性も秘めている。

有機薄膜型太陽電池の活性層の構成成分として、p 型半導体材料と n 型半導体材料の両方が不可欠である。これら 2 種類の材料を混合させて電荷分離状態を薄膜内で効果的に形成させる観点から、バルクヘテロ構造の利用が有望視されている。これまでに有機薄膜型太陽電池の典型的な p 型半導体材料として、ポリ（3-ヘキシルチオフェン）（P3HT）が用いられている。しかし、最近では P3HT に代わる新たな p 型半導体材料の開発が望まれており、この観点から主鎖にアクセプターユニットを導入したドナー－アクセプター（D-A）型ポリマーが国内外で盛んに開発が行なわれている。これは、アクセプターユニットの共役鎖への導入で最高被占軌道（HOMO）-最低空軌道（LUMO）エネルギーギャップが狭くなることに起因して、分子内の電荷移動吸収による長波長光吸収が可能となること、および、HOMO レベルの低下に起因して n 型半導体材料とのエネルギーレベル調節の観点から開放端電圧の向上が期待できること等の効果で、光電変換効率の向上が可能になることが期待されているためである。このような研究背景のもと、本研究では京都大学化学研究所の構造有機化学研究領域で開発した n 型半導体材料（フラーレン誘導体）との組合せにより、高効率な太陽電池作製を試みることを目的としている。この目的実現に向けて、我々が分子デザインした新規アクセプター部位を含む D-A 型ポリマーを開発し、基礎物性の評価を行った。さらに、この D-A 型ポリマーの太陽電池材料としての特性を明らかとするための予備検討として、市販の n 型半導体材料（$PC_{61}BM$）と組みあわせた素子を作製し、その特性評価を行った。この研究途上、このアクセプターユニットを含む n 型半導体ポリマー材料創出に至った。

実験方法：D-A 型ポリマーに用いられる効果的なアクセプターユニットは依然として限られている。そこで、我々はチアゾール等の電子不足芳香環に着目し、新たなアクセプターユニットを設計した。本研究では、ピラジンとチアゾールを有することで、エネルギー準位の低下が期待できる縮環多環化合物 pyradinodithiazole (**PDTz**)、および、**PDTz** を有する D-A コポリマー**PPDTz4T-DT** の開発を行った。**2** は **1** と Davy 試薬を反応させることで得た。さらに **3** との共重合を行う事で目的とする **PPDTz4T-DT** を得た。



実験結果と考察：**PPDTz4T-DT** のクロロホルム中における UV-vis スペクトル測定を行ったところ、595 nm に吸収極大が観測された。薄膜の UV-vis スペクトルの吸収端は 708 nm に観測され、D-A ポリマーに特徴的な長波長域の光吸収を現している。膜状態におけるサイクリックボルタンメトリー測定を行ったところ、酸化波と還元波が共に観測され、これらの電位から HOMO と LUMO はそれぞれ-5.40, -3.55 eV と見積もられた。同じ薄膜に関して、大気中光電子分光法から HOMO は -5.59 eV と見積もられた。スピンコート法で **PPDTz4T-DT** と $PC_{61}BM$ とのブレンド層を製膜した素子で光電変換特性の評価を行ったところ、変換効率は 1.22%であった。さらに、**PDTz-DT** と既存のアクセプターユニットと組み合わせた、交互 A-A 型ポリマー**PPDTzNTz-DT** の開発と物性評価を行った。このポリマーと p 型ポリマーとのブレンド膜を活性層とする OPV 評価を行ったところ、典型的な光電変換特性が観測された。



成果報告：Y. Ie, S. Sasada, M. Karakawa, Y. Aso, *Org. Lett.* **17** (2015) 4580-4583.

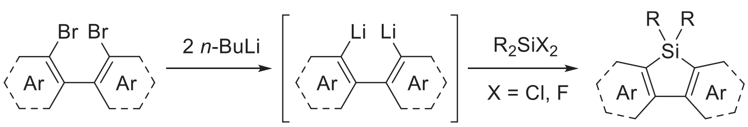
遷移金属触媒を用いた脱水素型環化反応によるジチエノシロール誘導体の合成とその物性評価

菅　誠治・岡山大学大学院自然科学研究科

目的

拡張 π 電子系分子は有機機能材料の活物質として注目を集める分子群である。その中でも、ビアリールがケイ素で架橋した基本骨格を持つケイ素架橋ビアリールは、ケイ素上の 2 つの環外σ軌道とジエン骨格との間のσ*–π*共役によって LUMO エネルギー準位の低下が起こり、蛍光発光効率の上昇や電子受容性の向上といったユニークな性質を示すことから、注目を浴びているものの一つである。ケイ素架橋ビアリールの従来合成法は、ビアリールのジハロゲン化体をジリチオ化し、そこにジハロシランを作用させる手法である (Scheme 1)。しかし、この合成法には一般的に収率および官能基許容性が低いといった問題点がある。また、三つ以上のアリールが二つ以上のケイ素で架橋した分子を合成する際、四か所以上がアニオン化された不安定な中間体を経由する必要があるため、合成が困難な場合があるということも問題点として挙げられる。特により π 拡張したジチエノシロール誘導体を合成するには新たな合成法の確立が必要不可欠である。本研究ではジチエノシロール誘導体の効率的な新規合成法の開発を目的とした。そこで、遷移金属触媒を用いた Si–H/C–H 結合切断を経る環化反応によるジチエノシロール誘導体の直接的合成法の確立を目指した。

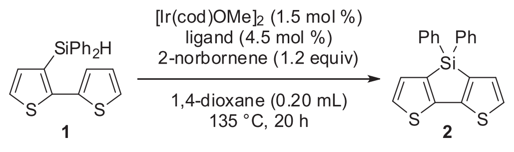
Scheme 1. ジリチオ化を経るケイ素架橋ビアリールの合成



脱水素環化反応の条件検討

1 をモデル基質とし、脱水素環化反応の条件検討を行った。種々の金属触媒を検討した結果、フェナントロリン系配位子、またはビピリジル系配位子を有するイリジウム触媒を用いた際に比較的良好な収率で環化反応が進行することが分かった (Table 1)。電子供与性の置換基を有する配位子を用いた場合に収率が高く、特に 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl を用いた際に高収率でジチエノシロール誘導体 **2** が得られた (entry 6)。また、この反応はエーテル系の溶媒中において高収率で進行することが分かり、CPME を用いた際に最も高い収率で **2** を得た (entry 7)。

Table 1. 脱水素環化反応の条件検討



entry	ligand	yield (%)[a]
1	1,10-phenanthroline	40
2	3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline	48
3	4,7-dichloro-1,10-phenanthroline	9
4	2,2'-bipyridyl	25
5	4,4'-dimethyll-2,2'-bipyridyl	50
6	4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl	88
7	4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl	91[b] (91)[c]

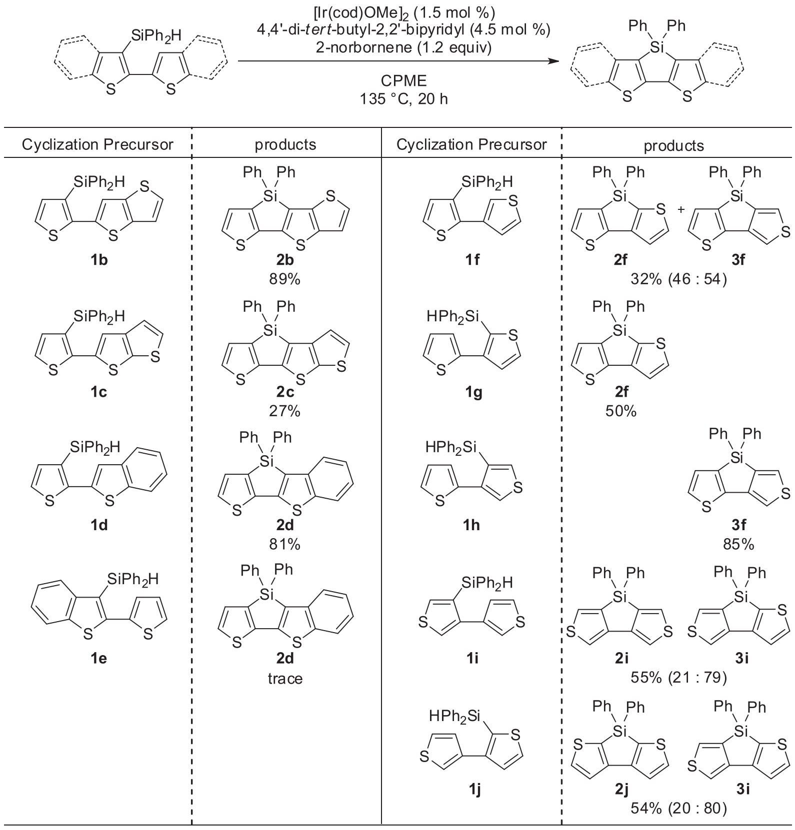
[a] GC yield. [b] CPME was used as solvent. [c] Isolated yield.

環化反応の基質検討

ケイ素上の最適置換基をフェニル基として、基質検討を行った(Table 2)。様々なジチエノシロール誘導体の合成に成功した。非対称π拡張ジチエノシロール誘導体 **2b–d** はこれまで合成例がなく、新規な骨格である。

環化前駆体として **1f** を用いた場合は、環上の硫黄の位置が異なる 2 種類の異性体 **2f**、**3f** が同程度得られた。しかし、環化前駆体合成のケイ素化反応の際に転移を起こすことによって選択的に合成した **1g** を用いることで、**2f** のみを収率 50%で得、別途合成した **1h** を用いることで **3f** のみを収率 85%で得た。ここで得た **2f**、**3f** は 3 環式ジチエノシロール誘導体の環上の硫黄原子の位置が異なる異性体として考えられる 6 種類の中でも合成が報告されていなかった 2 種類である。また、**1i**、**1j** を前駆体として用いた場合は、それぞれ 2 種類ずつの位置異性体を得た。すなわち本法により、ジチエノシロールの環上の硫黄の位置の異なる異性体 6 種類の全ての合成を達成した。

Table 2. 基質検討



結言

ジチエノシロール誘導体の新たな合成法として、イリジウム触媒を用いた Si–H/C–H 結合切断を経るヒドロシリルビチオフェン誘導体の分子内環化反応を確立した。また、本法によって多くの新規骨格を含め様々なジチエノシロール誘導体の合成を達成した。今後は環上の硫黄原子の位置が異なる異性体合成の際の選択性も含めて、詳細な反応機構解明すると共に、その物性と構造の相関の解明をめざす。

成果報告

(1) Mitsudo, K.; Kamimoto, N.; Murakami, H.; Mandai, H.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Suga, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9562–9569.

(2) Mitsudo, K.; Harada, J.; Tanaka, Y.; Mandai, H.; Nishioka, C.; Tanaka, H.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Suga, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2763–2768.

(3) Kamimoto, N.; Nakamura, N.; Tsutsumi, A.; Mandai, H.; Mitsudo, K.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Hasegawa, J.; Suga, S. *Asian J. Org. Chem.* Early View (doi: 10.1002/ajoc.201500502).

ポリマーブラシを有する新規コロイド微粒子の合成とレーザーへの応用

古海　誓一・東京理科大学　理学部第一部　応用化学科

【目的】

フォトニック結晶とは、光の波長程度の空間周期を持つと同時に屈折率（誘電率）が連続的に変調した構造体のことを指す。光がフォトニック結晶の中に進入すると、物質と光の相互作用が極めて大きくなることがある。これは、フォトニック結晶のフォトニックバンドギャップが起因している。最近では、微細加工技術のトップダウン的ではなく、自己組織化のボトムアップ的にフォトニック結晶を作製する研究が盛んである。コロイド微粒子が自発的に形成した 3 次元的規則配列構造、いわゆるコロイド結晶はフォトニック結晶の一種であり、特別な装置を必要とせず簡便に構造を作製することができるので、現在、注目を集めている。

本研究では、研究代表者・古海誓一がこれまで取組んできたコロイド結晶による光特性評価とレーザーへの応用に関する研究と共同研究パートナーである京都大学・大野工司准教授が推進されているポリマーブラシを有する新規コロイド微粒子と機能性を有するコロイド結晶集積化に関する研究を融合することにより、新しい光機能特性を発現するソフトなコロイド結晶システムを実現する。ここでは、可視波長領域にフォトニックバンドギャップを持つコロイド結晶を作製するために、数百 nm のシリカ微粒子の精密合成を試みた。

【実験方法】

本研究では、アンモニアと水（A 溶液）、テトラエトキシシラン（TEOS; B 溶液）の 2 種類の前駆体エタノール溶液を用いた。A 溶液と B 溶液を調製し、一定時間以上撹拌した後、B 溶液を A 溶液に 1 時間かけて滴加すると、単分散シリカ微粒子が生成した。遠心分離とろ過によって精製し、シリカ微粒子の水分散液を調製した。

ついで、シリカ微粒子のエタノール分散液を調製し、60 °C でガラス基板を液面に対して垂直方向に浸漬する、いわゆる垂直型移流集積法によってコロイド結晶膜を作製した。コロイド結晶膜の反射スペクトルを実測するとともに、スカラー波展開法による理論的な反射スペクトルを算出した。

【実験結果・考察】

シリカ微粒子の合成において、反応前に前駆体のエタノール溶液を一定時間以上、撹拌することで、シリカ微粒子の粒径の変動係数（CV 値）は大幅に低くなることがわかった。たとえば、60 °C で合成すると、シリカ粒子は比較的真球状を形成していることを確認した。微粒子の粒径について、動的光散乱（DLS）測定と走査型電子顕微

鏡(SEM)観察で計測した。どちらの測定方法においてもシリカ微粒子の粒径は 200 nm 前後であり、シリカ微粒子の合成において温度を高くすると、ほぼ比例して粒径は小さくなることがわかった(図 1A)。したがって、合成時の温度を変化させることで、シリカ微粒子の粒径を 100 nm〜270 nm の範囲で制御できることを見出した。

その後、シリカ微粒子のエタノール分散液を調製し、垂直型移流集積法でガラス基板上にコロイド結晶膜を作製した。粒径が 200 nm、250 nm、280 nm のシリカ微粒子を用いてコロイド結晶膜を作製すると、反射色はそれぞれ青色、緑色、赤色を呈しており、可視波長領域にコロイド結晶のフォトニックバンドギャップが発現していることを示唆している(図 1B)。それぞれの反射スペクトルを測定すると、430 nm、540 nm、600 nm 付近に反射ピークが現れた。シリカ微粒子の屈折率、粒径、充填率などのパラメーターがわかっているので、スカラー波展開法によって理論的な反射スペクトルを計算すると、実測した反射スペクトルとほぼ一致していることを確認できた。この結果は、シリカ微粒子の単分散性が高く、垂直移流集積法によって作製したコロイド結晶膜は比較的最密充填構造を形成していることを示唆している。さらに、垂直移流集積法でコロイド結晶膜を作製する際、エタノール分散液に水を加えると、コロイド結晶膜の中の光散乱を低減し、均質性を向上できることも見出した。

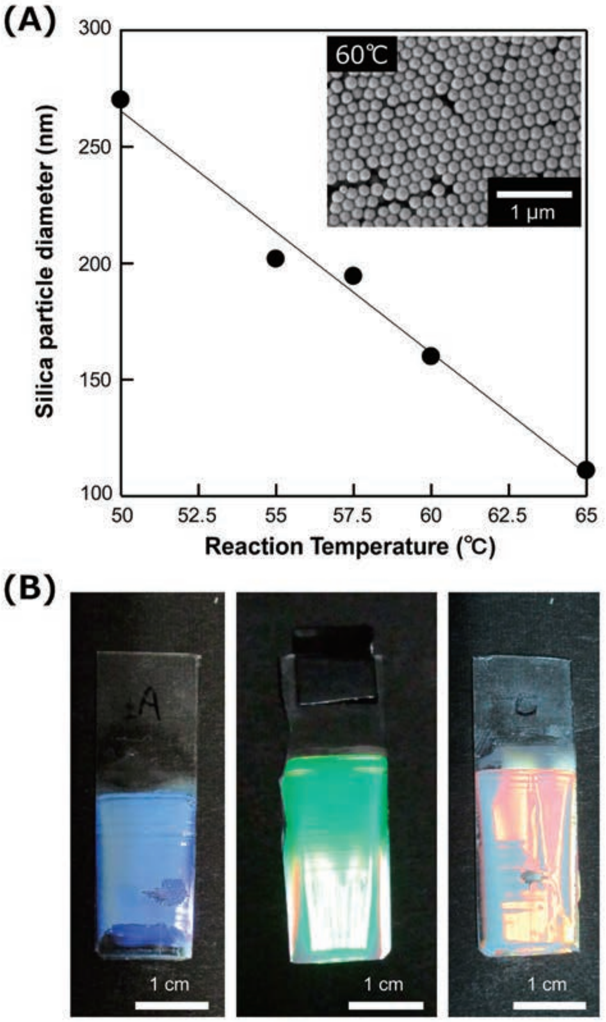


図1 (A) TEOSを前駆体としたシリカ微粒子の合成における温度に対する粒径の変化. (B) 粒径が異なるシリカ微粒子を用い、垂直移流集積法によって作製したコロイド結晶膜の写真.

【成果報告】

[1] 山本 諒・大野 工司・古海 誓一、第 66 回 コロイドおよび界面化学討論会(鹿児島大学)、2015 年 9 月 10〜12 日.

カルバゾール発色団をベースとする新規なホール輸送性ポリマーの開発

谷　敬太・大阪教育大学

【研究目的】カルバゾール発色団は、そのポリマー体であるポリ（*N*-ビニルカルバゾール）(PVCz)が光電導性を有していることから、機能性材料として注目されてきた。PVCz 中では部分重なり型と完全重なり型のエキシマーを生成することが知られており、我々はそのダイマー系モデル化合物としてカルバゾロファンが最適であること、また、カルバゾロファンのドナー性は対応するモノマー体よりも高いことを見出した。

一方、PVCz 中のホール移動の問題点として、カルバゾールのダイマー部位は対応するモノマー部位よりも安定なカチオンラジカル二量体を生成するため、ホール移動のトラップサイトとして作用することが指摘されている。

以上のことから、カルバゾロファンを側鎖に有するポリマーが合成できれば、ホールトラップサイトが存在せず、かつ、低電圧の印加でもホールが移動できる優れたホール輸送剤が開発できると予想した。この研究目的を達成するため、京大化研辻井教授・榊原助教との共同研究により、カルバゾール誘導体のポリマー化ならびにそれらの光および電子物性を検討する。

【実験方法・結果と考察】

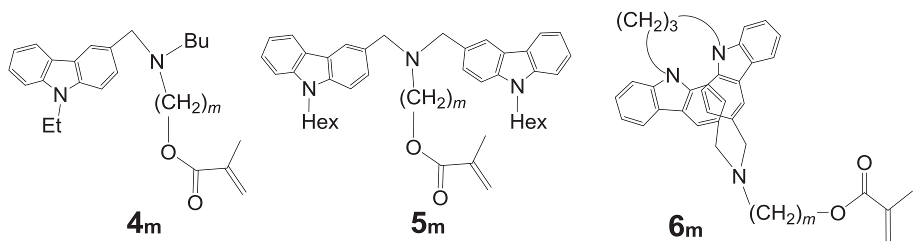


Fig.1 Chemical structures of methacrylate monomeres having spacer.

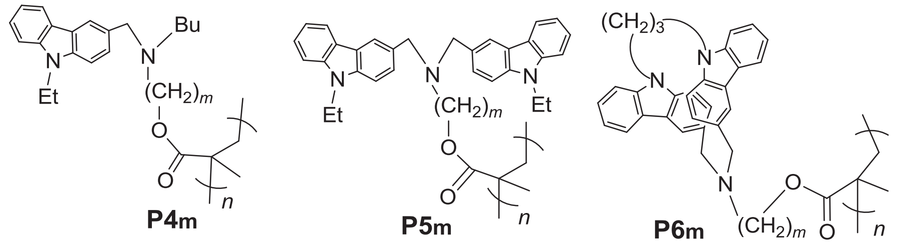
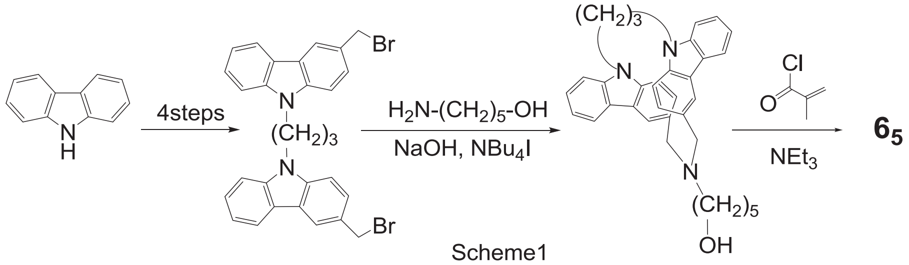


Fig.2 Chemical structures of methacrylate polymers.

昨年度、分子内にカルバゾール部位を一つあるいは二つ有するメタクリルエステル誘導体 **4$_3$**, **5$_3$** のラジカル重合を行い、数平均分子量(M_n) が 43000 の **P4$_3$** と 89000 の **P5$_3$** が生成することを報告した。この反応条件を **6$_3$** に適用したところ、**P6$_3$** は生成したものの、溶解度が低く、再現性が乏しいことから光物性などを調べることはできなかった。そこで今回、カルバゾロファンポリマーの溶解度を向上させるために、カルバゾール部位と重合基であるメタクリルエステルを連結するアルキレン基を長くしてペンタレン基とした単量体 **4$_5$**, **5$_5$**, **6$_5$** を合成し、それらのラジカル重合をアニソー

ル中で行った。単量体 **6$_5$** は、カルバゾールから 4 段階で得られるブロモ体を 5-アミノ-1-ペンタノールで環化してカルバゾロファンとした後、塩基共存下で塩化メタクリロイルと反応させて合成した。

表 1 の Entry1, 2 に比較化合物 **4$_5$** と **5$_5$** のラジカル重合の結果を示した。いずれも良好な転化率で M_n がそれぞれ約 78000、106000 のポリマー **P4$_5$**, **P5$_5$** が得られた。**6$_5$** の溶解度は比較化合物よりも低かったため、ほぼ飽和のアニソール溶液(10wt%)で行った。開始剤濃度の条件検討を行った結果、Entry 3 に示したように M_n が約 11000 の **P6$_5$** が得られた。比較化合物よりもカルバゾロファン誘導体で M_n が小さくなったのはカルバゾロファン部位と重合基との立体障害に因ると考えられるが、転化率は 91%であり、これまでのカルバゾロファンの中で最も高かった。カルバゾロファン骨格を有するポリマー**P6$_5$** が生成したことは、NMR から確認することができた。



Scheme1

表１． **4$_5$**, **5$_5$**, **6$_5$** のラジカル重合

Entry	単量体	単量体濃度	開始剤	開始剤濃度	時間	温度	M_n	M_w/M_n	転化率
1	**4$_5$**	50wt%	AIBN	1mol%	24 h	60℃	78000	3.89	95%
2	**5$_5$**	50wt%	AIBN	1mol%	24 h	60℃	106000	3.57	85%
3	**6$_5$**	10wt%	AIBN	2mol%	24 h	60℃	11000	1.86	91%

以上、今年度の共同研究により、カルバゾロファン誘導体のポリマー化に関して、有意義な知見が数多く得られた。今後、カルバゾロファンポリマー体のイオン化ポテンシャルやホール移動度を測定することにより、それらの光および電気的な機能性も評価する予定である。

【成果報告：学会発表】

[1] T. Yashima, K. Hori, K. Kubono, K. Tani, K. Sakakibara, Y. Tsujii, Pacifichem 2015, 1930.
[2] K. Tani, K. Hori, K. Sakakibara, Y. Tsujii, Pacifichem 2015, 1871.
[3] K. Tani, M. Asai, K. Hori, K. Kubono, H. Takemura, K. Sakakibara, Y. Tsujii, ISNA-16, PSB-28.
[4] T. Yashima, K. Hori, K. Kubono, K. Tani, K. Sakakibara, Y. Tsujii, ISNA-16, PSB-29.
[5] 八嶋、谷、堀、久保埜、榊原、辻井、第64回高分子年次大会, 2Pe055.
[6] 浅井、谷、堀、久保埜、榊原、辻井、第64回高分子年次大会, 2Pf056.
[7] 八嶋、谷、堀、久保埜、五島、谷、榊原、辻井、第26回基礎有機化学討論会, 1P060.

2015-39

分子シミュレーションを駆使したセルロース系ヤヌス型ボトルブラシのキラルなミクロ相分離構造の探求

山根千弘・神戸女子大学

目的：異種の合成高分子鎖を共有結合で連結したブロック共重合体やグラフト共重合体は、分子サイズと同等の大きさの周期構造を自己組織的に形成する、いわゆるミクロ相分離により、数十 nm の種々の周期形態を発現する。この性質を利用して、次世代の光学・磁性・電子材料やエネルギー変換材料に有効な超微細機能系を構築する試みに注目が集まる。とりわけ、有機材料による準結晶パターニングが発表されて以来、いくつかの構造明確な星形共重合体などが提案されている。しかし、キラルな周期構造を有するミクロ相分離や準結晶は未開拓である。こうした背景から、セルロースの繰り返し単位内にある３つの水酸基（2-OH,3-OH,6-OH）にそれぞれ異なる非相溶高分子鎖を位置選択的にグラフト化（ヤヌス型ボトルブラシの合成）による、セルロース分子鎖に特有のらせん性を反映した新規なミクロ相分離構造の開発が現在進行中である。この目的達成のため，今年度は，当該課題を解決する科学的基盤として，10 量体モデルを用い，シンプルで短い側鎖（メチル基，エチル基，プロピル基）での挙動を分子動力学により検討し，置換基の長さ（分子量）がセルロースの側鎖コンフォメーションに与える影響を明らかにした。

方法：セルロース(CEL)は西山ら（*J. Am. Chem. Soc.*，**2002**，124（31)，pp 9074-9082）により報告されている，セルロース Ⅰ$_{\beta}$ 結晶のセンター鎖を 10 量体で切り出した。65×65×65Å の Box に CHARMM に含まれるパラメータを用いて，Box の中心にセルロースモデルを配置し，シミュレーション初期モデルとした(Fig. 1a)。誘導体の初期モデルは，セルロースモデルの全ての 6 位を置換し，その構造をミニマイズすることで得た。ミニマイズ後のそれぞれの誘導体（カルボキシメチルセルロース（CMC)，カルボキシエチルセルロース（CEC)，カルボキシプロピルセルロース（CPC)）を Box の中心に設置し，初期モデルを構築した(Fig. 1b, c, d)。分子動力学計算は CHARMM37 を用い，糖鎖に最適化された CHARMM35 パラメータ用いた。このモデルを等温等圧(*NPT*) アンサンブルにより温度 300K，圧力 1bar で設定し，周期境界条件下で 60ns のシミュ

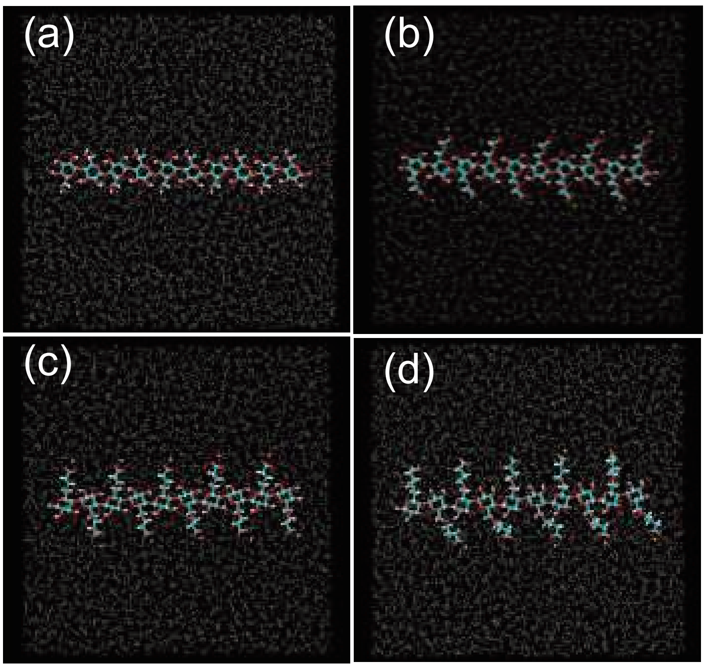


Fig. 1 Simulation model: (a), CEL; (b), CMC; (c), CEC; (d), CPC.

レーションを行った。計算は 1fs で行い，100 ステップごとにデータを書き出した。可視化はVisual Molecular Dynamics (VMD1.8.7)を用いた。

結果・考察：図 2 に O5-C5-C6-O6 の側鎖ねじれ角の分布を示す。gt:gg:tg の比率は以下の通りである：CEL, 0.447 ： 0.488 ： 0.065；CMC, 0.436 ： 0.524 ： 0.040 ；CEC, 0.289 ：0.684 ：0.027；CPC, 0.322 ： 0.657 ： 0.021。CMC は gt 構造をとる割合が高いのに対して，CEC と CPC は gg 構造の割合が高いことが明らかとなった。一般的にセルロースの側鎖が gt コンフォメーションをとる場合，立体構造的に O6..O3 の分子内水素結合を形成することが可能である。

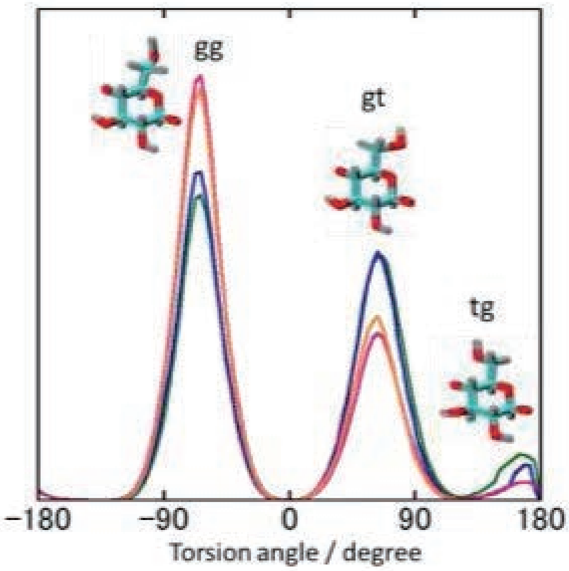


Fig. 2 Torsion angle distribution of side chain (O5-C5-C6-O6). CEL, green; CMC, blue; CEC, pink; CPC, orange.

CEL の O6..O3 間に関係する分子内水素結合は O3-H..O6 と O6-H..O3 であり，それぞれ 0.018 と 0.039 であった。ドナー/アクセプタの交換が見られるが,割合の合計は0.057となり,CMCのO3-H…O6水素結合割合の 0.043 よりも高かった。CMC は CEC や CPC よりもわずかに O3-H…O6 水素結合割合が高く，この O6..O3 間の分子内水素結合の形成割合は上で述べた gt の割合順と一致する。しかしながら，CEL や CMC の O6 が gt コンフォメーションをとる割合は，シミュレーション時間のうち 40%以上であることから考えて，極めて低い割合である。CMC は CEC や CPC と比べて，O6..O3 の分子内水素結合をほとんど形成しないにもかかわらず,gt コンフォメーションを維持する割合が高い。CMC は CEC, CPC に比べて立体障害が少ないことから gt を取りやすい可能性が考えられる。セルロースの分子内水素結合のうち最も割合の高いものは O3-H..O5 である。O3-H..O5 の水素結合割合は，CMC＞CEC＞CPC＞CEL の順で高かった。分子の硬さの一つの指標として分子鎖末端長さを算出した：CEL, 45.94 Å；CMC, 49.77 Å；CEC, 49.68 Å；CPC, 48.61 Å。この結果から，CMC が最も分子鎖長が長く，つまり硬いと言える。この分子鎖末端長さの結果は分子内水素結合(O3-H..O5) の発達程度とよい一致を示す。O3H..O5 の分子内水素結合が発達するほど，分子はフレキシブルに動くことが難しく，結果として硬くなる。

成果報告： A. Horii, H. Miyamoto, K. Sakakibara, I. Wataoka, Y. Tsujii, C. Yamane, K. Kajiwara, Current Cellulose Science and Technology: Chemistry, Analysis, and Applications, B Analytical sciences and cellulose, 8. Interaction of water molecules with carboxy-alkyl cellulose, In progress, 2015.

A. Horii, H. Miyamoto, K. Sakakibara, I. Wataoka, Y. Tsujii, C. Yamane, K. Kajiwara, Interaction of water molecules with carboxyalkyl cellulose, Japanese-European workshop, Berlin, Germany, 2014/10/13-16, oral.

2015-40

放射線応用に向けたLi含有酸化物ガラスの開発

柳田健之・奈良先端大学院大学

【目的】

近年、新しい放射線誘起蛍光材料として、透明性と高い成型加工性（賦形性）を併せ持つ酸化物ガラスが注目を集めてきている。一般に用いられる放射線用ガラスバッジに代表されるように放射線検出材料は必要不可欠なものとなりつつあり、新規材料開発に対する期待は大きい。しかし、放射線誘起蛍光材料への応用に際しては、実際に製品化に至った酸化物ガラス (Li ガラス) においても、その発光特性は十分ではなく、更なる高感度検出部材が望まれている。本課題は、酸化物ガラスを用いた発光部材の研究に関する業績を挙げている京都大学化学研究所の正井博和助教と協力し、新規放射線検出部材の創製および、その評価をおこなった。

【実験方法】

種々の固体材料の作製、物性評価を研究代表者、および、共同研究者を主として実施した。

【実験結果及び考察】

①Ce^{3+}添加 Li_2O–MgO–Al_2O_3–SiO_2ガラスの発光特性評価

まず、これまでにアモルファス材料として、唯一商品化されている熱中性子検出用 Li ガラスを作製して、その光学・発光特性を評価した。原料に CeO_2 を用い、大気中 1400°C で溶融して作製した Ce ドープ Li_2O-MgO-Al_2O_3-SiO_2 ガラスは Ce^{4+}に由来すると考えられる黄着色を呈した。一般に高温での溶融ほど元素の価数は低原子価をとる傾向があるが、Ce においては逆の傾向があることが確認された。発光特性の評価の結果、蛍光内部量子効率、発光強度、および、X 線励起シンチレーション強度（図 1）とも、市販品の Li ガラスに比べて低い値を示した。これらは、Ce^{4+}の存在に由来すると結論付けることができる。

一方で、X 線励起スペクトルにおいて、Ce^{4+}由来と考えられる数 ns の減衰定数を有する発光が検出された。これまで結晶などの種々のホスト材料からの Ce^{4+}発光の報告はなく、本研究によって新たに見出した発光挙動であるといえる。

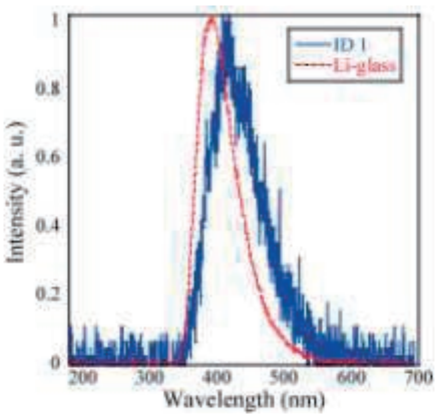


Fig. 1 X-ray induced scintillation spectra of the Li-glass and the present Ce:Li_2O-MgO-Al_2O_3-SiO_2 (ID1) glass.

②Ce^{3+}添加 Li_2O–B_2O_3–SiO_2ガラスの発光特性評価

前章の結果を受け、Ce の酸化を抑制するために、不活性雰囲気炉中で溶融できる Li_2O-B_2O_3-SiO_2 系を母ガラスとして選択して Ce ドープ試料の作製をおこなった。また、Ce^{3+}の割合を高めるために、出発原料に $Ce(OCOCH_3)_3 \cdot H_2O$ を用いて Ce ドープガラスを Ar 中 1100°C で溶融して作製した。得られたガラス試料では、Ce^{3+}の 4*f*-5*d* 遷移に由来する吸収帯が紫外域に確認され、Ce L_{III} 端　XANES スペクトルから、ほぼ Ce^{3+}としてガラス中に存在していることが明らかになった。X 線励起シンチレーションスペクトルでは、図 2 のように、Ce^{3+}に由来するピークが明瞭に観察された。しかし、Ce^{3+}の発光強度は 1.0 mol%程度からの濃度消光を示唆しており、濃度消光を示さなかった通常の蛍光スペクトルとは異なっている。今後、ホスト材料からのエネルギー移動過程を含めた発光機構の解明を行う予定である。

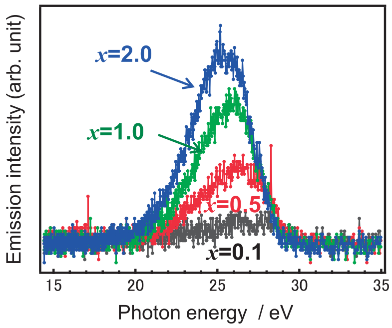


Fig. 2 X-ray induced scintillation spectra of the Ce:Li_2O- B_2O_3-SiO_2 glasses containing different amount of Ce (under 1 Gy irradiation).

【成果報告】

◆ 査読付き論文

1. H. Tatsumi, G. Okada, **T. Yanagida,** H. Masai, *Chem. Lett. accepted* (2016).
2. **T. Yanagida**, Y. Fujimoto, H. Masai, *Phys. Chem. Glass, accepted* (2016).
3. **T. Yanagida**, J. Ueda, H. Masai, Y. Fujimoto, S. Tanabe, *J. Non-Cryst. Solids* **431**, 140 (2016).
4. H. Masai, **T. Yanagida**, *J. Non-Cryst. Solids* **431**, 83 (2016).
5. H. Masai, Y. Yamada, S. Okumura, **T. Yanagida**, Y. Fujimoto, Y. Kanemitsu, T. Ina, *Sci. Rep.* **5**, 13646 (2015).
6. H. Masai, **T. Yanagida**, T. Mizoguchi, T. Ina, T. Miyazaki, N. Kawaguti, K. Fukuda, *Sci. Rep.* **5,** 13332 (2015).

8. H. Masai, Y. Suzuki, **T. Yanagida**, K. Mibu, *Bull. Chem.Soc. Jpn*, **88,** 1047 (2015).
9. H. Masai, **T. Yanagida**, *Opt. Mater. Express* **5**, 1851 (2015).
10. H. Masai, H. Miyata, Y. Yamada, S. Okumura, **T. Yanagida**, Y. Kanemitsu, *Sci. Rep.* **5**,11224 (2015).
11. H. Nanto, R. Nakagawa, Y. Takei, K. Hirasawa, Y. Miyamoto, H. Masai, T. Kurobori, **T. Yanagida**, and Y. Fujimoto, *Nucl. Instr. Methods A*, **784** [1] 14-16 (2015).
12. H. Masai, **T. Yanagida**, and T. Fujiwara, S*ens. Mater.* **27** [3] 237-245 (2015).
13. H. Masai, Y. Hino, **T. Yanagida**, and Y. Fujimoto, *Opt. Mat.* **42,** 381-384 (2015).

◆ 国際学会発表

1. G. Okada**,** H. Masai, A. Torimoto, S. Kasap, **T. Yanagida**, X-ray Induced Effects in Sm^{3+}-doped ZnO-P_2O_5 Glass　for Radiation Measurements,　Phosphor Safari 2015, 27-30 July, Niigata, Japan (2015).
他 12 件

◆ 国内学会発表

1. 希土類添加 $NaPO_3$-$Al(PO_3)_3$ のシンチレーション特性評価 久良智明、岡田豪、**柳田健之**、藤本裕、正井博和　第 76 回応用物理学会秋季学術講演会　*応用物理学会ポスター賞受賞*　　他 15 件

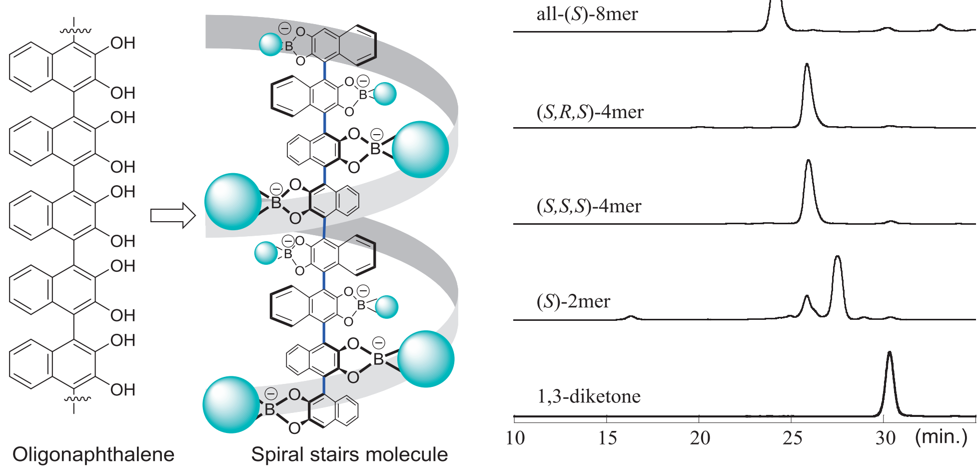
超分子らせん階段状分子の合成と機能

倉持　幸司・京都府立大学大学院生命環境科学研究科

【背景】

我々はナフタレン環が 1,4-位で連結したオリゴナフタレン類に着目し、二量化反応を繰り返すボトムアップ法を用いて、その精密合成に成功している。近年は合成したオリゴナフタレン類を柱として利用し、その外周に機能性官能基を三次元的に精密に配列する方法論の確立と、精密配列に起因する機能開発を目的に研究を行っている。昨年度までに、柱分子の周辺にホウ素を介してジケトナートを配する、らせん階段状超分子（２量体から８量体）の開発に成功した (Figure 1)。これらの超分子の構造決定は、通常の NMR 等では決め手に欠き、また質量分析スペクトルにおいて分子量ピークが検出されないことから困難であったが、UV および CD スペクトルの加成性の成立と、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) において分子量に応じた保持時間を示すことから総合的に判断した (Figure 1)。この結果を受け、次の展開として軸性不斉の配列が異なるオリゴナフタレン類を用いて、同様にホウ素－ジケトナートを配した超分子の創出と機能化に挑戦した。

Figure 1. **らせん階段状超分子**　　GPCチャート

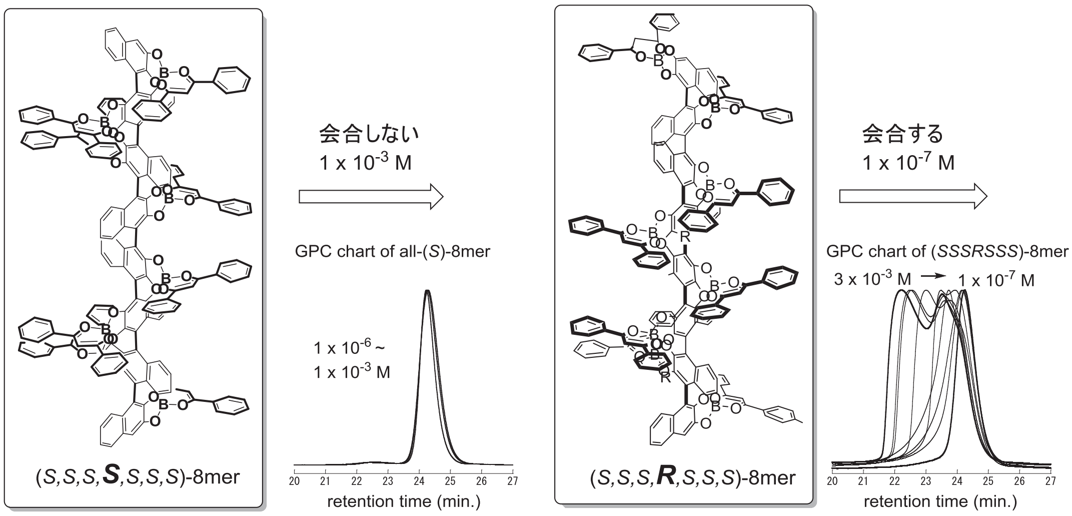


【結果と考察】

軸性不斉が *S,S,S,R,S,S,S* と *S,R,S,S,S,R,S* のナフタレン８量体を用いて、ホウ素－ジケトナートを配した動的超分子の合成を行った。これらの超分子は軸性不斉がそろった all-*S*-８量体に比較して不安定であり、容易に崩壊した。またその UV スペクトルでは加成性が成立し、さらに CD スペクトルにおいては加法、減法を含む広い意味での加成性が成立することを確認した。さて合成したヘテロキラルナフタレン８量体の GPC 測定において極めて興味深い現象を見出した。すなわち (*S,S,S,R,S,S,S*)-８量体の GPC の保持時間は、打ち込んだサンプルの濃度に依存し、高濃度では短く、低濃度で

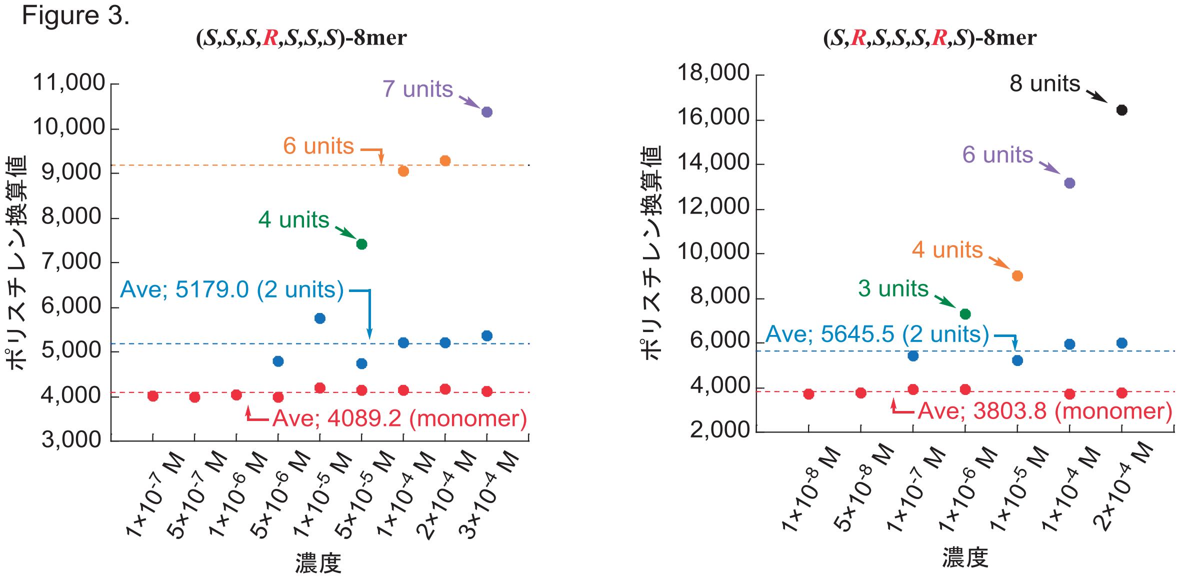
は長くなった。一方、ホモキラル all-(*S*)-８量体の保持時間は、サンプルの濃度に依存しないことが判った (Figure 2)。この現象は、ヘテロキラル８量体が高濃度においてより高次の会合体を形成することを示している。

Figure 2.



ヘテロキラル８量体の GPC チャートを二次微分し、構成している成分を抽出し、各成分と保持時間をプロットした (Figure 3)。

Figure 3.



その結果、高次の会合体はヘテロキラル８量体が８ユニット会合した超分子であると推測された。ヘテロキラル８量体をモノマーに解くには $1x10^{-7}$ M まで希釈する必要があり、ホモキラル８量体では $1x10^{-3}$ M でも会合体は形成されない。わずか一軸の不斉が異なるだけで、会合する／しないのマクロな挙動が 10^4 倍も異なることが判った。

【今後の展開】

なぜ今回見出した現象が起こるのか、その駆動力は何かを今後精査して行く。またジケトナート部位の変換も行う。

【成果報告】(1) 第１３回ホスト・ゲスト化学シンポジウム (仙台) 2015/6/6 (2) 第３５回有機合成若手セミナー (京都) 2015/8/1 (3) 第６５回日本薬学会近畿支部総会 (大阪) 2015/10/17 (4) 第９回有機π電子系シンポジウム (愛知) 2015/11/20

機能性金属ナノ粒子を用いた新規光音響造影剤の合成

石原美弥・防衛医科大学校

【研究目的】 がんの早期発見を目指して機能性金ナノ粒子を利用した光音響イメージングプローブ（造影剤）の創成を目的とした。光音響イメージングは光音響分光法（PAS）の原理に基づき、光を吸収した分子で発生した超音波を検出して光吸収体の分布を画像化する技術である。生体が光の高散乱体であるにもかかわらず、深部を高空間分解能で可視化できる利点がある一方、低感度であるため、光音響イメージングプローブは未だに開発されていない。光吸収特性や表面修飾などから金ナノ粒子の利用は有効と考える。本研究では化学研究所の寺西グループにより設計・合成された金ナノ粒子のがん細胞内の挙動を網羅的に測定することで、がん部位に特徴的な光音響特性をもつ金ナノ粒子の合成方針と高感度な *in vivo* 光音響イメージング技術開発の一助とした。

【実験方法】 光音響イメージングは、ナノ秒パルスレーザーを励起光として生体内の光吸収体で発生した超音波を超音波探触子で検出した信号から画像再構成する。イメージングシステムの改良として、励起光の導光用石英ガラスファイバをバンドル化し、単位面積辺りの照射エネルギー（生体への安全性を規定する指標）を変えずに照射面積を大きくして総照射エネルギーを増加させた。プローブ由来の信号とバックグランド信号を分離させるためのスペクトルアンミキシング法を適用できるように励起波長をマルチスペクトル化した。さらにがん部位に特徴的な特性を正確に捉えるために広帯域化した超音波探触子をアレイ化し、システムをマルチチャネル化した。

寺西グループが合成した金ナノ粒子水溶液は、カチオン性（ポリ-L-リジン保護金ナノ粒子）とアニオン性（クエン酸保護金ナノ粒子、グルタチオン保護金ナノ粒子、ポリアクリル酸ナトリウム保護金ナノ粒子）で、各々のゼータ電位、消光スペクトルを測定した。金ナノ粒子の粒径は 9-50 nm、粒子モル濃度は 0.04-82.6 nM の条件である。

培養細胞には、がん細胞として A549 細胞（ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞）、H226 細胞（ヒト肺扁平上皮癌細胞）細胞、正常細胞として HUVEC 細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞）を用いた。金ナノ粒子を取り込ませた細胞の培養時間は 60-720 分と変化させて光音響信号を測定し、光学顕微鏡観察、及び、電子顕微鏡観察をした。*in vivo* 実験としてヌードマウスの皮下に A549 細胞 5×10^6 個を 100 μL の懸濁液として投与し、皮下腫瘍が約 200 mm^3 となった腫瘍モデルマウスを対象とした。実施した動物実験は、防衛医科大学校実験動物倫理委員会の承認を受けている（承認番号 14109）。

【実験結果】　金ナノ粒子水溶液を対象にした光音響信号測定前後で消光スペクトルに変化はなく、電子顕微鏡観察によりその形状が保たれていることを確認した。金ナノ粒子を取り込ませた細胞実験では、取り込み量は培養時間と粒径で大きく異なり、培養時間が長いほど、また粒径が大きいほど光音響信号強度は大きい結果となった。さらに金ナノ粒子のモル濃度が大きいほど光音響信号強度が大きいが、金ナノ粒子水溶液の割合が培養培地に対して大きくなると培養細胞の活性が下がり、光音響信号強度は減少した。金ナノ粒子水溶液の条件を変化させても、培養細胞内の金ナノ粒子はほとんどがリソソームに局在していた。表面電荷の違いによる傾向としてカチオン性金ナノ粒子は細胞内で分散しているのに対して、アニオン性金ナノ粒子は凝集していた。ゼータ電位によってこの傾向に大きな違いはなかった。マルチスペクトル測定により、凝集しているアニオン性金ナノ粒子の光音響信号の波長依存性、及び、消光スペクトルにおいて吸収が波長 600 nm 帯にも在ることを確認した。腫瘍モデルマウスを対象にした *in vivo* 実験では､ヘモグロビンなどの生体由来の光の吸収体が大きなバックグランド信号であることを確認した。腫瘍モデルマウスの皮下腫瘍に金ナノ粒子水溶液を直接投与した今回の実験では、培養細胞の場合と同様にカチオン性金ナノ粒子は細胞内で分散している傾向にあり、アニオン性金ナノ粒子は凝集している傾向であった。すなわち、カチオン性金ナノ粒子を投与した場合にはヘモグロビンのバックグランドが大きく、アニオン性金ナノ粒子を投与した場合には 600nm 波長帯の励起が可能であり、腫瘍に投与された金ナノ粒子の画像化に成功した。
【考察】寺西グループが合成した金ナノ粒子水溶液を対象に、水溶液、培養細胞系、腫瘍モデルマウスまで幅広く適用した。がん部位にのみ特徴的に金ナノ粒子の凝集体が形成できれば、長波長で光音響信号を励起することが可能となり、機能性金ナノ粒子光音響プローブによるがんのイメージングが実現する。

【成果報告】

1. M. Ishihara, et al., “Plasmonic nanoparticle interaction with cell for photoacoustic cancer imaging”, Nanotech France 2015, Paris, France, (2015).
2. 石原美弥, 寺西利治, “金ナノ粒子の潜在力を引き出す光音響イメージングプローブの開発”, 化学工業, 66(10), p.725-730, (2015).
3. M. Ishihara, et al., “Novel strategy for deeply penetrating photoacoustic cancer imaging”, Pacifichem 2015, Honolulu, Hawaii, USA, (2015).
4. 石原美弥, “光音響イメージングの医学生物応用に関する最先端動向”, 第二回 OCU 物質科学フロンティア シンポジウム, 大阪, (2016).
5. 石原美弥, “光音響画像の性能を決める指標に関する基礎的検討”, 電気学会研究会資料 光・量子デバイス研究会, OQD-16-025, p.43-46, (2016).

シスチン/グルタミン酸アンチポーターxCT阻害剤の開発と細胞の酸化ストレス制御

佐藤英世・新潟大学医学部

本研究は、生体内の主要な抗酸化物質であるグルタチオンの生合成に必要なシステイン(Cys)を細胞に供給する生体膜上のトランスポーター、シスチン／グルタミン酸アンチポーター xCT の阻害剤を開発し、グルタチオン生合成を介して細胞の酸化ストレスを人為的に制御する新規機能性物質の創成を目的としたものである。Cys はグルタチオンの律速基質であり、その取り込みは細胞内のグルタチオン濃度を大きく左右する。グリオーマやリンパ腫をはじめとするがん細胞あるいはがん幹細胞においては、その細胞膜に xCT が高発現し、xCT を介したシスチンの取り込みが、細胞への Cys 供給の最重要経路となっている。そのため、xCT はがん細胞の酸化ストレスや抗がん剤耐性、転移、浸潤、再発などの悪性度に大きく関与しており、xCT はがん化学療法の重要な創薬標的である。26 年度の本共同研究により、本申請者および化研受け入れ教員である平竹潤教授らは、xCT に対して阻害活性を持つ化合物を見いだし、その構造をもとに、xCT を阻害するのに必要な基本骨格を導き出すことに成功した。この構造は、コンフォメーションの規制された固い骨格をもつアミノ酸モノアニオンで、xCT の輸送基質であるシスチンの 3 価のイオン形と類似していた。また、この化合物が、偶然見いだされた xCT 阻害剤の sulfasalazine と構造的に極めて類似していることを見いだした。そこで、本研究では、この構造をベースとして新たな xCT 阻害剤を開発し、シスチンの取り込み阻害によりがん細胞の Cys 飢餓（＝グルタチオン枯渇）を誘導、細胞の酸化ストレスを制御することによって、抗がん作用等の新たな生理活性を示す新規な機能性物質の開発を目的とした。

これまでの結果を踏まえ、xCT を特異的に阻害する新しい不可逆的阻害剤を開発するため、平竹教授らにより Figure 1 に示した化合物 **1** をリードとして化合物 **2-14** が設計され、その合成が行われた。先行研究で合成されたカーバメート型 γ-glutamyl transpeptidase 阻害剤について、xCT を介するシスチン取り込み活性に対して阻害効果を示す化合物をスクリーニングした結果、カーバメート型阻害剤 **1** は 1 mM でシスチン（0.05 mM）の取り込みを 94%阻害した。そこで、化合物 **1** とスルファサラジンの構造をもとに、アミド型化合物 **2**、**6**、**7** をデザインして合成を行った。xCT を安定高発現したマウス胚性繊維芽細胞において、0.05 mM シスチンの取り込み活性に対し各合成化合物を共存させた時のシスチン輸送活性の阻害効果を調べた(Figure 2)。その結果、左側のベンゼン環メタ位に α-アミノ酸構造を導入した化合物 **2** は **1** と同等の阻害活性を示した一方で、ヒダントイン構造を持つ **6** 及び **1** のアミド結合のカルボニル基と

アミノ基を逆にした化合物 7(C7)の阻害活性は弱いものであった。この結果に基づき、構造活性相関を更に明らかにすることを目的として、アミド型化合物 3-5、アルケン型化合物 8 及びナフタレン型化合物 9-14 を合成した。このうち化合物 9 と 12 に比較的強い阻害効果が見られたので、これらの化合物について、濃度依存性を検討した(Figure 3)。その結果、これらの化合物は、濃度依存的に阻害効果を示し、基質であるシスチンの 2 倍の濃度(0.1 mM)で 50-60%の阻害が認められた。今後、未測定の合成化合物について、シスチン取り込み活性に対する阻害効果を調べるとともに、強い阻害効果が認められた場合は、その阻害特性についても解析を進める予定である。

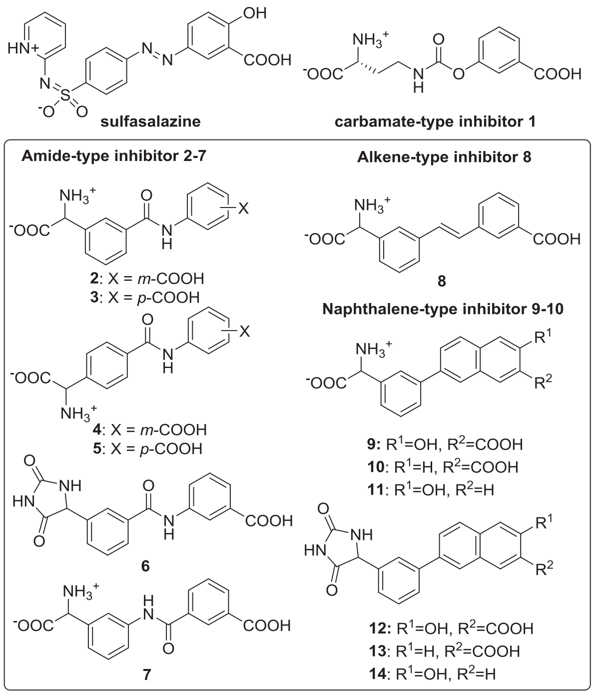


Figure 1. Structure of sulfasalazine, carbamate-type inhibitor **1** and novel system x_c^- inhibitor **2-14.**

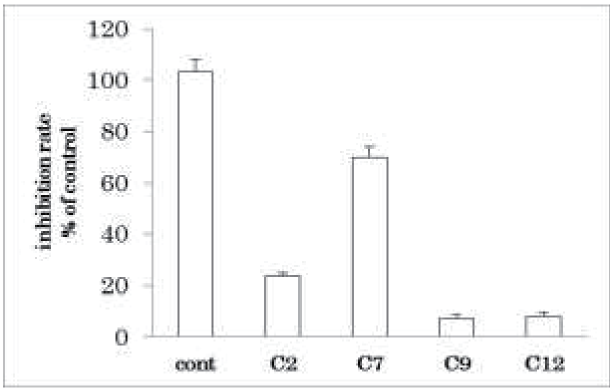


Figure 2. **Inhibitory** effect of the compounds on cystine uptake in mouse embryonic fibroblasts.

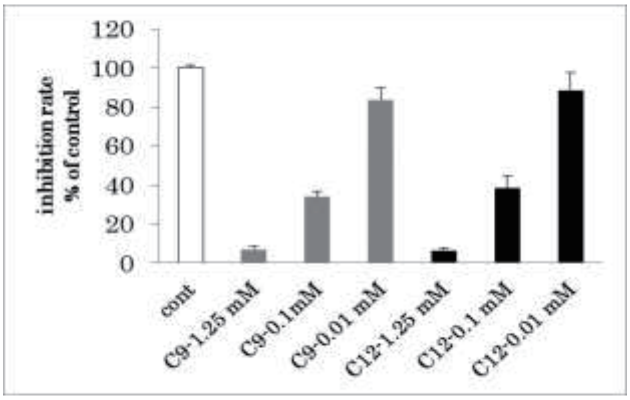


Figure 3. Dose-dependent inhibitory effect of compounds **9** (C9) and **12** (C12) on cystine uptake.

【成果報告：学会発表】

１．Yin, Z., Li, C., Sato, M., Watanabe, B., Sato, H., and Hiratake, J. Design, synthesis and evaluation of inhibitors of cystine-glutamate antiporter system xc-, a potential target for cancer chemotherapy. The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PhermaSciences. January 21-22, 2016, Osaka

２．尹紫薇、李春傑、佐藤茉美、渡辺文太、佐藤英世、平竹潤　シスチン-グルタミン酸アンチポーター（system x_c^-）を標的とした阻害剤の分子設計及び合成　日本農芸化学会 2016 年度大会、2016 年 3 月 27-30、札幌（予定）

[N]シクロパラフェニレンの酸化特性の解明

西長　亨・首都大学東京 理工学研究科

[緒言]

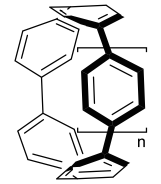


図 **1.** [n+4]CPP の構造.

シクロパラフェニレン（CPP、図 1)は、歪んだ環状構造に由来する新しい物性や機能の発現が期待できることから、多くの関心が寄せられている[1]。共同研究者である山子教授のグループでは、すでに CPP の合成法の開発に成功するとともに、[1c] CPP の特異なレドックス特性を明らかにしている。[2] さらに、[8]CPP ラジカルカチオン、ジカチオンの合成、単離にも成功している。[3] 本研究では、CPP の酸化過程における移動電子数の決定を行うために、CPP の電気化学測定を行った。

[実験・結果]

可逆的に 1 電子酸化を示すフェロセン（Fc)を標準物質として用い、これと同濃度(0.5 mM)で調整した[8]CPP の 0.1 M Bu_4NPF_6 の 1,2-ジクロロエタン溶液を用いてサイクリックボルタンメトリー（CV)測定を行った（図 2a)。その結果、Fc 基準で 0.62 V に[8]CPP に由来する可逆な酸化波が 1 つ観測された。

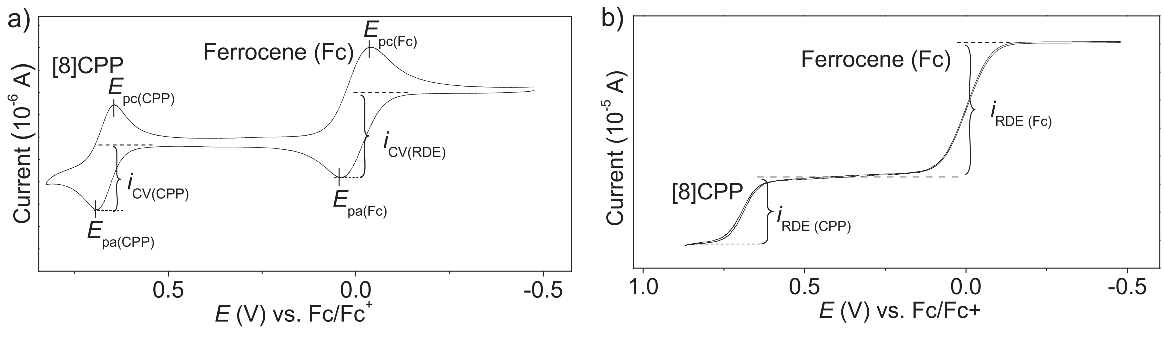


図 **2.** [8]CPP とフェロセンの a) サイクリック (掃引速度: 0.035 V/s) および b) 対流ボルタモグラム (掃引速度: 0.010V/s、回転数: 1000 rpm).

Nernst の式[4]より誘導した関係式、$E_{pa}-E_{pc} = 0.057/n$ (E_{pa}, E_{pc}:アノードおよびカソードのピーク電位値,)[4] より観測された[8]CPP の酸化過程における n を見積もったところ、1.6 電子であることが分かった。

さらに、厳密に移動電子数を決定するために、CV と回転ディスク電極（RDE)を用いた対流ボルタンメトリーを組み合わせた測定を行った（図 2)。その結果、CV および RDE

測定より[8]CPP とフェロセンに由来する電流値 i_{CV} および i_{RDE} がそれぞれ得られた。Randles-Sevcik の式、Levich の式[4]より誘導した関係式、$n = (i_{CV\ (CPP)}/i_{CV\ (Fc)})^{4/3}\ (i_{RDE\ (CPP)}/\ i_{RDE\ (Fc)})^{-1}$ より[8]CPP の酸化過程における移動電子数 n を求めたところ、1.56 電子であった。n は本来整数である。さらに、2 電子移動過程において、二つの電子の移動タイミングが大きくなるほど n が小さく見積もられることが知られている。これらのことから、[8]CPP の酸化過程が 2 電子を含む過程であることが強く示唆された。

さらに、[7]-[12]CPP における移動電子数も同様の測定により決定した。これらの CPP はいずれも、CV では可逆的な一つの酸化波のみが観測されることをすでに明らかにしている[2)]。その結果、酸化過程における移動電子数 n は 1.2-1.7 電子と見積もられた。このことから、いずれの CPP においても、酸化過程は 2 電子を伴い、環のサイズが減少するにつれ、1段階目と2段階目の電位差が大きくなることが示唆された。

[結言]

電気化学的手法を用いて、CPP の酸化過程における移動電子数の決定を行った。[8]-[12]CPP では、2 電子を含む過程であることを明らかにした。本研究の結果は、CPP の酸化挙動を理解する上で重要な知見になると考えている。

参考文献

1) Review: a) Sisto, T. J.; Jasti, R. *Synlett.* **2012**, *23*, 483. b) Omachi, H.; Segawa, Y.; Itami, K. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1378. c) Yamago, S.; Kayahara, E.; Iwamoto, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 84.

2) Iwamoto, T.; Watanabe, Y.; Sakamoto, Y.; Suzuki, T.; Yamago, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8354.

3) Kayahara, E.; Kouyama, T.; Kato, T.; Takaya, H.; Yasuda, N.; Yamago, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13722.

4) 藤嶋 昭、相澤 益男、井上 徹、電気化学測定法 (上)、技報堂出版、東京、1984.

成果（論文）

E. Kayahara, K. Fukayama, T. Nishinaga,* S. Yamago*, “Size Dependence in the Electrochemical Oxidation of [N]Cycloparaphenylenes (N = 5-12)“to be submitted.

高分子融液の高速流動下での誘電緩和のシミュレーション

畝山多加志・金沢大学理工研究域

【目的】

高速流動下での高分子の挙動は高分子レオロジーにおける基礎的課題であると同時に応用的にも重要な課題である。高速流動下の高分子は強い非平衡状態に置かれており、平衡系・平衡近傍系とは異なり実験的にも理論的にも扱いが困難である。高分子はプラスチック材料として利用される際に溶融状態で成形加工されるが、多くの場合その工程において高速流動状態を経る。最終的に得られる成形品は高速流動下でのダイナミクスを反映するが、ダイナミクスの詳細はいまだ明らかではなく、材料設計や成形条件をまだ効率的に行えていないのが現状である。

高分子のダイナミクスを調べる有力な方法として、レオロジー測定と誘電緩和測定が挙げられる。これらの同時測定を行うことで、異なるスケールやモードの高分子ダイナミクスを同時測定することが可能である。渡辺らは、ポリイソプレン系で剪断粘度が低下するような高速流動下においても高分子の末端間ベクトルのダイナミクスはほとんど変調を受けないことを報告している。[1)]このような現象は従来の分子モデルの範囲内では説明が難しい。近年の実験的・理論的研究により、高速流動下の高分子のダイナミクスを詳細に測定し理論的に記述することが可能となってきた。[2)]本研究では理論・シミュレーション的視点から、高速流動下での誘電緩和測定を対象とし高速流動化での高分子の挙動を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

【モデル・理論】

本研究では、主に研究代表者が共同研究者と開発したスリップスプリングモデルを用いた。[3)]スリップスプリングモデルは高分子のからみあいを仮想的なバネで表現するものであり、レオロジーのような動的な挙動をよく再現できるだけでなく平衡状態での統計力学的性質もよくわかっている。また、一本の代表鎖を用いたモデルと多数の鎖を直接扱うモデルが提案されており、からみあい高分子系のダイナミクスを調べるのに適したモデルであると言える。また、よりミクロスケールに近いモデルとして、粗視化分子動力学を用いた。粗視化分子動力学はからみあいの効果を余計な仮定なしに直接的に再現できるモデルであり、計算可能な時間スケールが短いものの比較対象として有用である。

これまでの研究により、誘電緩和関数は平衡状態でも剪断流動下でも末端間ベクトルの自己相関関数を用いて記述できることが知られている。[2)]従って、適当な運動方程式と境界条件を用いて剪断流動下でのシミュレーションを行い、粘度と末端間ベクトルの相関関数を計算することで実験と同様の情報を得ることができる。また、近年、

流動下で高分子の運動が加速する(非等方的な摩擦がある)という分子モデルが提案されている。[4]それによれば、高分子の運動は流動方向と流動勾配方向で異なるとされる。末端間ベクトルの相関関数に加えて、高分子鎖のダイナミクスを表す量として拡散係数、鎖一本あたりのスリップスプリング数等を用いることで理論やシミュレーションの妥当性を検証することが可能である。

【シミュレーション・考察】

単一鎖スリップスプリングシミュレーションではほぼ従来の分子モデルと同様の振る舞いを示した。すなわち、高速剪断流下では粘度の低下とともに誘電緩和時間が変化した。これは誘電緩和挙動が流動下でも変調を受けないという実験結果とは異なる。単一鎖スリップスプリングモデルでは異なる鎖間の相関が考慮されていないため、流動下でのからみあいによる拘束が本来のものより強くなってしまっているためと考えられる。多数鎖スリップスプリングモデルや粗視化分子動力学では多数鎖間の相互作用となっており、単一鎖もモデルと比べてからみあいによる過剰な拘束はないものと予測される。

ところが、多数鎖スリップスプリングシミュレーションと粗視化分子動力学シミュレーションの結果によれば、単一鎖モデルの場合と同様に粘度の低下にともなって誘電緩和時間の変化がみられた。[5]これはやはり実験と異なる結果であり、多数鎖モデルでもまだ何らかの効果によりからみあいの効果が強すぎるのではないかと考えられる。一方、拡散係数については多数鎖スリップスプリングモデル、粗視化分子動力学モデルともに顕著な異方性が見られ、さらにスリップスプリング数については剪断速度の増加とともに緩やかにしか減少していなかった。これらは非等方的な摩擦を仮定した分子モデルの予測と矛盾しない結果であり、非等方性が(部分的にではあるが)自発的に生じているものと解釈できる。

以上から、現行の多数鎖スリップスプリングモデルは単一鎖モデルではとらえられない高速流動下での高分子のダイナミクスを部分的に再現できているものの、完全な記述にはまだ不十分であることがわかった。今後は多数鎖モデルで見落とされている効果の取り込みや多数鎖シミュレーションの結果をもとにした摩擦モデルの改良が必要となると考えられる。

【参考文献】

1) H. Watanabe, S. Ishida and Y. Matsumiya, Macromolecules **35**, 8802 (2002).
2) K. Horio, T. Uneyama, Y. Matsumiya, Y. Masubuchi, H. Watanabe, Macromolecules **47**, 246 (2014).
3) T. Uneyama and Y. Masubuchi, J. Chem. Phys. **137**, 154902 (2012).
4) T. Uneyama, K. Horio and H. Watanabe, Phys. Rev. E **83**, 061802 (2011).
5) Y. Masubuchi, J. Chem. Phys. **143**, 224905 (2015).

シンジオタクチックポリスチレン包接結晶の分子ローター特性に関する基礎研究

浦川 理・大阪大学大学院理学研究科

【諸言】シンジオタクチックポリスチレン（sPS）は結晶化条件の違いにより，数種の結晶構造をとる．それらの結晶構造のうちδ相およびε相は多孔性の結晶で，その空隙中に低分子をゲストとして包接し，共結晶構造を形成する．これまで我々は，さまざまな低分子を包接させた sPS 結晶について誘電緩和測定を行い，ゲスト分子が空隙内で回転運動をし，その運動性がゲストの分子構造によって異なることを明らかにしてきた [1]．本研究では，結晶空隙中に拘束されたゲスト分子のダイナミクスが，どの様な異方性を持つかを明らかにすることを目的とした．そのために，延伸配向試料の誘電緩和挙動を詳細に調べた. また sPS 共結晶系の機能性材料としての応用を考え，高極性ゲスト分子の配向固定化の可能性についても検討した.

【実験】シンジオタクチックポリスチレン（sPS）は，出光石油化学株式会社より提供された，重量平均分子量 $M_w = 1.79\times10^5$，分子量分布の指標 $M_w/M_n = 3.08$ の試料を用いた．ゲスト分子には，benzonitrile (BN)，4-cyanobiphenyl (4CB)（和光純薬），および disperseorange3 (DO3)（Sigma-Aldrich）を用いた.

試料作製は熱プレス法とキャスト法で行った．熱プレス法では，まず sPS 試料を 300 °C，20 MPa で熱プレスした後に，氷冷クエンチすることで非晶フィルムを作製した．延伸試料は，非晶状態のフィルムを 100 °C の大気中で一軸方向に 3.5 倍延伸することで得た．そして，過去の先行研究の結果 [2]に従い，無延伸および延伸フィルムをトルエンまたはクロロホルム蒸気に 24 時間さらすことで結晶化を促進させ, それぞれδ相およびδとεの混合相を形成させた．その後，ゲスト分子を含んだ溶液（BN はバルクの液体，DO3，4CB はアセトン溶液）にフィルムを浸漬することで，ゲスト分子を結晶中に導入した延伸，無延伸フィルムを作製した．キャスト法では，sPS/クロロホルム溶液をシャーレにキャストすることでδ結晶を有したフィルムを作製し，ゲスト交換させることでゲストが導入されたキャストフィルムを作製した．誘電測定用の電極は試料表面に金を直接スパッターコーティングすることで形成した.

結晶系の特定のため，X 線回析測定を線源 CuKα, 回折角 $2\theta = 5\text{-}40°$で室温にて行った．また，紫外可視分光測定，赤外分光測定でゲスト由来の吸収を確認し，さらに結晶相やゲストの配向について評価した．ゲスト分子のダイナミクスは誘電緩和測定を周波数範囲 10 Hz-100 kHz，昇温速度 20 K/hour で行った.

【結果と考察】 熱プレス法で作製した延伸および無延伸フィルムについて，延伸方向と電場方向が垂直になる配置で誘電緩和測定を行った．Fig.1(a)と(b)に，BN が導入されたδ結晶およびδ+ε 混合結晶についての 100 Hz における誘電損失率（ε''）の温度依存性を，非晶性のアタクチックポリスチレン(aPS)に BN を導入した系の結果と共に

示す. Fig.1(a)で 270 K にみられる ε″のピークは,aPS 系との比較より,δ 相中の BN の緩和と帰属できる.この緩和は,Fig.1(b)の δ+ε 混合結晶でもみられる.一方,混合結晶において 220 K にみられるピークは, ε 結晶中の BN に由来する緩和と考えられる.

フィルム延伸の効果は,結晶中の緩和において顕著で,ε″の高さ(強度)が変化する.δ 結晶では強度が増加し,ε 結晶では低下することがわかる. Tarallo ら[3), 4)]は X 線構造解析により,sPS 結晶中のゲスト分子には安定な配向方向があることを報告している.具体的に p-nitroaniline(NA)は,その双極子の方向(主軸)が,δ 結晶で c 軸(高分子主鎖の方向)に対し垂直方向,ε 結晶で c 軸と平行方向に向き安定化する.sPS フィルムを延伸すると c 軸がフィルム面に平行に配向するので(赤外二色性測定により確認),BN の双極子の向きは,δ 結晶ではフィルム面に垂直,ε 結晶ではそれと平行になる割合が増えると考えられる.誘電緩和強度の増減挙動は,この静的構造と矛盾しない.また,以上の結果はゲスト分子の運動が異方的であり,静的に安定な配向方向で向きを反転させるような分子回転を行っていることを示唆する.特に δ 相中の BN は,sPS の c 軸方向を中心に回転する分子ローターと見なすことも可能である.一方,分子サイズの大きい DO3 と 4CB を,δ 相中に導入した系では,結晶由来の誘電緩和が観察されなかった.これは,これらゲスト分子の回転運動が非常に遅いこと意味している.そこで,誘電測定では検出が困難な遅い緩和を観察するために,高電圧ポーリングによりゲストを配向させた試料について,ゲスト由来の赤外および紫外吸光度の時間依存性を測定した.その結果,結晶中のゲスト分子の配向は,少なくとも 18 時間は緩和しないことがわかった.

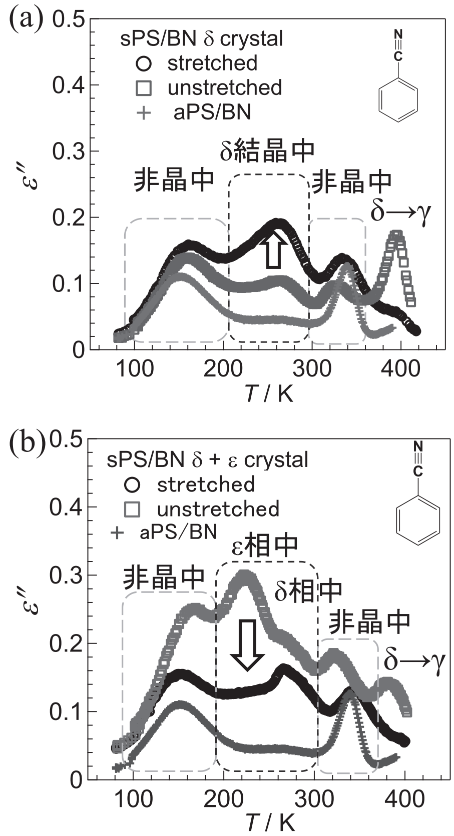


Fig1. Temperature dependence of dielectric loss ε'' measured at 100 Hz for sPS/BN: (a) δ phase, and (b) the mixture of δ and ε phases.

【結論】sPS の δ 相および ε 相中でのゲスト分子は,結晶内の安定な方向で反転するような運動をしていることがわかった.分子サイズの大きい 4CB や DO3 は,δ 相内で回転が困難であり,ポーリング処理により配向させると,それを長時間固定化できることが明らかになった.

[1] H. Kobayashi *et al. ChemPhys*, submitted.

[2] C. Daniel *et al. Polymer*, **2010**, *51*, 4599-4605.

[3] O.Tarallo *et al. CrystEngComn*, **2009**, *11*, 2381-2390.

[4] O.Tarallo *et al. Macromolecules*, **2010**, *43*, 1455-1466.

高分子融液における分子運動の相関
Dynamical correlations between molecules in polymeric liquids

Sathish K. Sukumaran (Yamagata University)

INTRODUCTION

Computer simulations of molecular models are a powerful tool for investigating the dynamics of entangled polymers. The molecular models that have proved useful can be classified into two types: multichain models and single chain models. Multichain models use appropriate interaction potentials to simulate an interacting system of many chains, for e.g., the Kremer-Grest model [1], which uses the molecular dynamics technique to simulate chain motion. In contrast, single chain models essentially focus on single chain motion. Examples include the tube model [2] and the various sliplink models [3-5]. Single chain models for entangled polymer dynamics and rheology typically assume that each polymer chain moves essentially independently of the other chains in the system. Hence, they assume that the various physical quantities (for e.g., the time-dependent relaxation modulus) can be calculated as a sum of the contributions from the individual chains. However, using molecular dynamics simulations of the Kremer-Grest model, Cao and Likhtman [6] showed that there exist significant crosscorrelation contributions to the time-dependent orientational relaxation function. They attributed the crosscorrelations to the excluded volume interactions between the chains and mentioned that entanglements do not contribute significantly to the crosscorrelations. However, there exist multichain sliplink models where the excluded volume interactions are rather weak and the coupling between chains arises mainly due to the entanglements. Therefore, in this study, we investigated the crosscorrelations between chains using one such multichain sliplink model, the primitive chain network model [7].

MODEL

In collaboration with Prof. Masubuchi of the ICR, the effect of the correlations between chains was investigated using the primitive chain network model [7]. The primitive chain network model is a multichain sliplink model in which the effect of entanglements between chains is replaced by sliplinks distributed along the polymer chain. The subchain between sliplinks corresponds a chain segment of entanglement molecular weight. The model and the simulation code are identical to those used in earlier studies.

RESULTS AND DISCUSSION

For a direct comparison with the results of Cao and Likhtman [6], we had calculated the orientational relaxation function for the subchain vectors between sliplinks. In addition, we had also calculated the relaxation function of the end-to-end vector of the chain. In the case of the subchain relaxation function (and which corresponds to the time-dependent relaxation modulus by the stress-optical rule), the crosscorrelation contribution to the total relaxation function actually increases with time and reaches a plateau in the terminal region. In the terminal region, the ratio of the crosscorrelation function to the total relaxation function reaches a maximum value of approximately 40%. On the other hand, the results indicate that effect of crosscorrelations on the shape of the relaxation curve is not significant around the terminal region and that the autocorrelation and the total correlation functions can be superimposed by rescaling. In contrast, the contribution from crosscorrelations to the end-to-end relaxation (that corresponds to the dielectric relaxation of type-A polymers) were essentially negligible.

In order to understand the difference in the crosscorrelation contributions to the subchain relaxation and the end-to-end relaxation, we systematically coarsegrained the chains. This allowed us to interpolate between the fine-grained orientational relaxation function of the subchain and most coarsegrained relaxation function of the end-to-end vector. At each level of coarsegraining, we doubled the number of subchains that were included in a coarsegrained segment. We found that the crosscorrelation contribution to the coarsegrained subchain relaxation rapidly decayed with progressive coarsegraining [8].

As mentioned earlier, the crosscorrelation contributions to the total relaxation function of the subchains was significant in the primitive chain network model. This model has excluded volume interactions that are weak and interchain coupling is mainly through the sliplinks. At a first glance the result is discouraging as this would severly reduce the value of single chain models for the study of entangled polymer dynamics. However, as the crosscorrelation contribution to the macroscopic physical quantities strongly decreases with coarsegraining, single chain models for entangled polymer dynamics may still prove useful at the appropriate level of chain coarsegraining.

REFERENCES

1. Kremer K, Grest G, J. Chem. Phys. 92 5057 (1990).

2. Doi M, Edwards SF, “The theory of polymer dynamics”, Oxford University Press, Clarendon (1986).

3. Hua CC, Schieber JD, J. Chem. Phys. 109, 10018 (2001).

4. Takimoto J, Doi M, Phil Trans R Sec Lond A, 361 641 (2003).

5. Schieber JD, Neergaard J, Gupta S, J Rheol, 47 213 (2003).

6. Cao J, Likhtman AE, Phys. Rev. Lett., 104, 207801 (2010).

7. Masubuchi Y, Takimoto JI, Koyama K, Ianniruberto G, Marrucci G, Greco F, J. Chem. Phys., 115, 4387 (2001).

8. Sukumaran SK, Nonaka R, Masubuchi Y, Takimoto J, (*in preparation*) (2016).

高分子マイクロゲル水分散系のコロイド結晶化動力学

竹下　宏樹・滋賀県立大学工学部

【目的】

ミクロンサイズ以下の粒径を有する単分散微粒子の溶媒分散系は、粒子体積分率の増大にともないコロイド結晶と呼ばれる規則的配列構造を形成する。形成されるコロイド結晶が有する格子面間隔は粒径によって決まり、そのサイズが可視光領域である場合には目視で回折光が観察される。このようなコロイド結晶はフォトニック結晶等への応用が模索されるとともに、原子・分子の相転移のモデル系として主として固体粒子分散系を対象として活発に行われている。しかし、その定量的解析は実験的困難さゆえ必ずしも充分ではない。本研究ではサブミクロンサイズを有する単分散感温性高分子マイクロゲルの水分散系を対象とし、温度変化による粒径変化による粒子体積充填率変化に駆動されるコロイド結晶化挙動を定量的に検討することを目的とした。この系は、温度という外部変数による粒子体積分率制御、微小な粒子-溶媒間密度差に由来する重力による摂動の小ささ、粒子-溶媒間の屈折率差が近く分散液の濁度が小さいことによる光学的測定の自由度を特徴とする。

【実験方法】

代表的な感温性高分子として知られるポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)（PNIPAAm）マイクロゲルを用いた。ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）存在下、*N*-イソプロピルアクリルアミドとメチレンビスアクリルアミドを 500 mL の水中 70 ℃で沈殿共重合することによりマイクロゲルを合成した。未反応モノマーや開始剤、界面活性剤を透析により除去後、溶媒を留去、濃縮することにより試料とした。マイクロゲル粒径の温度依存性は動的光散乱法（DLS）により測定した。コロイド結晶化挙動は目視および紫外可視分光法（UV-Vis）により観察した。

【結果・考察】

PNIPAAmマイクロゲル粒径の合成時添加SDS量依存性を Fig.1 に示す。SDS 添加により粒径は小さくなる。今回は、25℃における粒径が約 300 nm となるマイクロゲルを用いた。そのマイクロゲルの粒径の温度依存性を Fig.2 に示す。マイクロゲルは低温側で膨潤する通常の PNIPAAm ゲルにおいてよく知られた挙動をしめし、温度により約 10 倍の体積充填率の制御が可能であることが分かる。

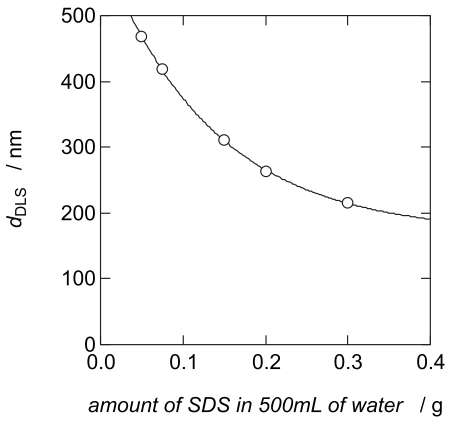


Fig.1 Dependence of the hydrodynamic diameter of the PNIPAAm microgel at 20 °C on the amount of SDS in precipitation polymerization.

このマイクロゲル分散系を高温側から徐冷しUV-Vis スペクトルに回折光に由来する吸収ピークが見られた温度を結晶化温度として描いた相図が Fig.3 である。この相図に基づき、高温から結晶化する温度へと温度ジャンプした時のコロイド結晶粒径の時間発展を光学顕微鏡により観察し結晶成長速度を求めた。その結果を Fig.4 に示す。融点および低温側のガラス転移温度で結晶化速度がゼロと成る釣鐘型の温度依存性が見られた。また、一部濃度では複数の山を持つ様子も観察された。これは、異なる結晶形の混在を示唆していると考えているが現在考察中である。

釣鐘型結晶化速度の低温側は、ガラス転移温度の影響を強く受けるため挙動は複雑である。そこで、釣鐘の高温側について、単純液体の融液からの結晶化において広く知られている Wilson-Frenkel 則により解析を行った。結晶相と非晶相の化学ポテンシャル差がエントロピーのみで決まると仮定すると、結晶化速度は体積充填率の一次式となる。そこで、結晶成長速度を 1/φ に対してプロットした（Fig.5）。ただし、ここで縦軸の結晶化速度は、一秒あたりに増えた面の数でとしている。マイクロゲル系においても、結晶化速度は Wilson-Frenkel 則で整理できることが明らかとなった。

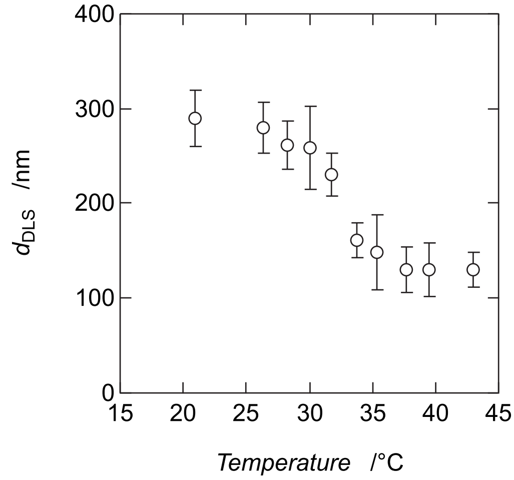


Fig.2 Temperature dependence of the hydrodynamic diameter of the PNIPAAm microgel.

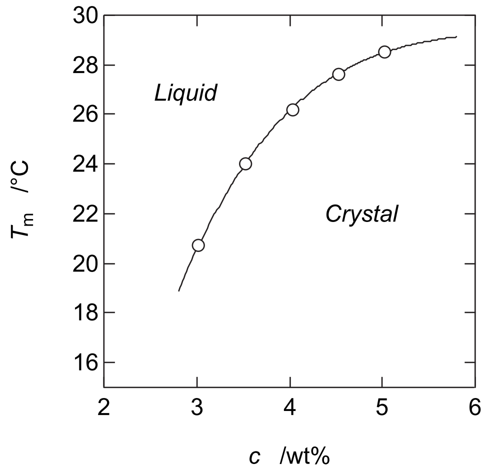


Fig.3 Phase diagram of aqueous dispersion of the PNIPPAm microgel.

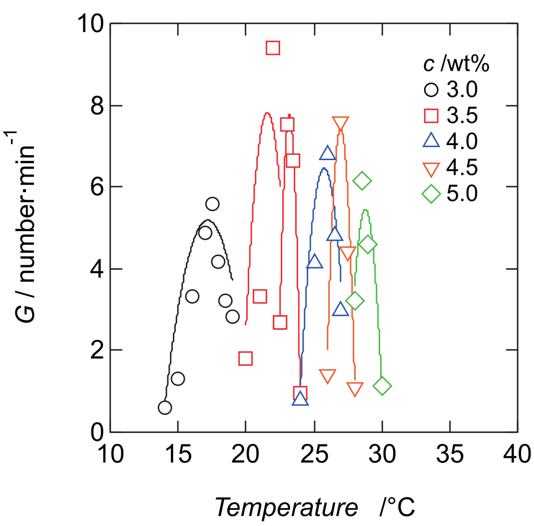


Fig.4 Crystallization temperature dependence of crystallization rate for the microgel disperstion.

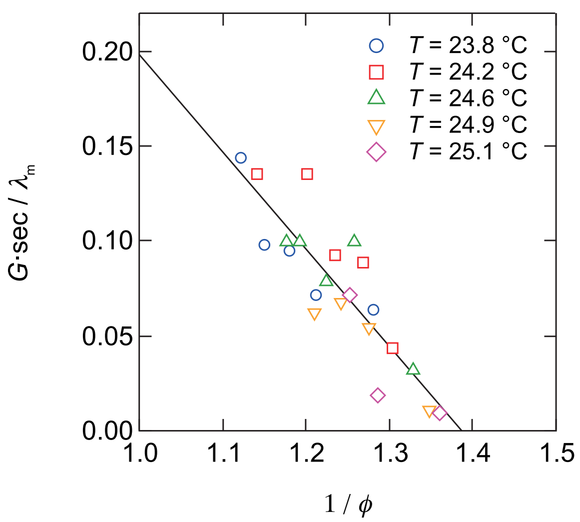


Fig.5 Wilson-Frenkel plot for the crystallization of PNIPA microgels. The crystal growth rate *G* was normalized by UV-Vis *absorption* peak, which should reflect the lattice constant.

２軸延伸フィルムの成形加工時の精密分析

松葉　豪・山形大学大学院理工学研究科

【Introduction】

高分子材料は，温度変化や延伸によって種々の形状に成形させて利用する。例えば，包装材にはフィルム状にして利用する。例えば，押出成形やブロー成形，一軸・二軸延伸により薄いフィルムに加工して我々の生活の中で利用されている。これまで，京都大学化学研究所の共同研究により，１軸延伸フィルムの構造形成について評価を行い，低い分子量成分が高い配向度を示すが、高い分子量成分は大きな結晶を形成するものの，配向度自体はあまり高くならないことを示した。しかしながら，二軸延伸プロセスについては，産業に非常に応用されているものの，プロセスの解析はその仮定が複雑であるため，殆ど行われていない。そこで，本研究においては，二軸延伸フィルムの構造形成プロセスにおいて，分子鎖の配向に着目して議論した。

【実験】

試料は。分子量６０万の重水素化ポリエチレン中に重量比３％の分子量２００万の軽水素（通常の）ポリエチレンをo-ジクロロベンゼン中で溶液混合させたものを利用した。真空乾燥後，メルトプレス機で0.5mmの厚みに成形し，柴山科学器機製作所製の２軸延伸機を用いて，同時二軸延伸にてフィルムを作製した。125℃で10分間おいて充分フィルムを加熱した後に，延伸を行った。実際に用いた装置と作製したフィルムを図１に示す。中央部を２倍ｘ２倍に延伸し，中央部の延伸比が２ｘ２の４倍程度であることを確認した。また，放射光 X 線を用いた小角・広角 X 線散乱測定は，兵庫県のSPring-8 の BL40B2 および極小角 X 線散乱測定を BL19B2 で行った。

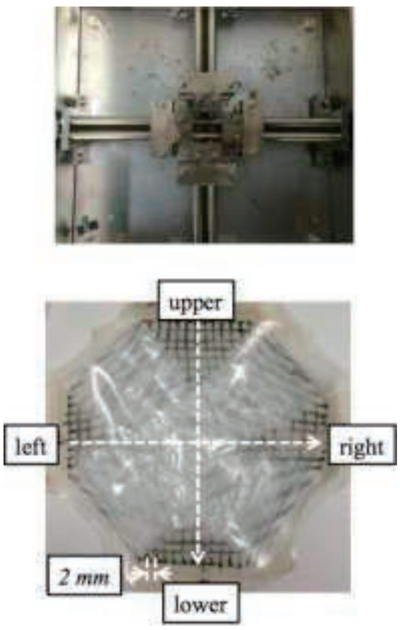


図１　２軸延伸機（上）および延伸させたフィルム（下）

【結果】

それぞれのプロファイルの二次元像を図２に示す。upperおよびlower部については配向構造が観測される。これは，この延伸機の仕様で upper および lower について，横方向にフィルムが引っ張られることになるため，ラメラ構造が配向したと考えられる。図１の写真からも横方向に延伸している様子が見られる。また，中央部については，ほぼ等方的な散乱のみが観測される。これは２次元で等しく延伸されたため結晶が等方的になる。

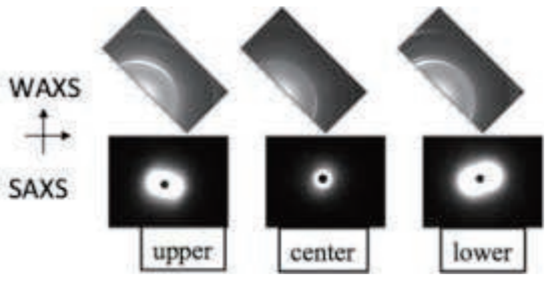


図２　フィルムの２次元プロファイル

さらに精密に評価を行うため，それぞれのプロファイルについてSAXS測定から長周期の大きさとピークの半値半幅を，WAXS測定から結晶化度を導出した。その結果を図３に示す。長周期はupperおよびlowerの部分が大きくなっているが，半値半幅は小さくなる傾向がある。これは，端の部分であるupperおよびlowerが，比較的大きくて大きさの揃ったラメラ晶が一方向に配向することを示している。中心部分では，逆に長周期が非常に小さくなり，また半値半幅が大きくなっている。これは，２方向から強く引っ張られた結果，ラメラ晶が破壊されて，見かけの値が小さくなり，厚みの種々異なったラメラ構造が成長するためである。また，結晶化度は端の部分であるupper，lowerが高く，中央部で低くなる傾向がある。中央部では強い延伸により結晶が破壊されて結晶化度が小さくなると考えられる。

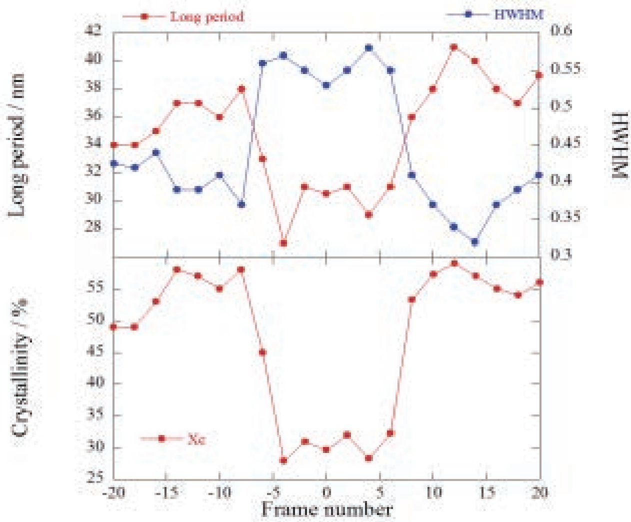


図３　長周期と長周期のピークの半値半幅（上），結晶化度（下）

極小角散乱の結果を図４に示す。端(upper)部については、極小角領域については，逆にほぼ等方的になるが，中央部では若干異方的な散乱が見られた。これについては，さらなる解析が必要であるが、比較的大きな構造については厚みや構造の不均一さなどの影響で，サブミクロン～ミクロン領域で異方性が見られると考察した。

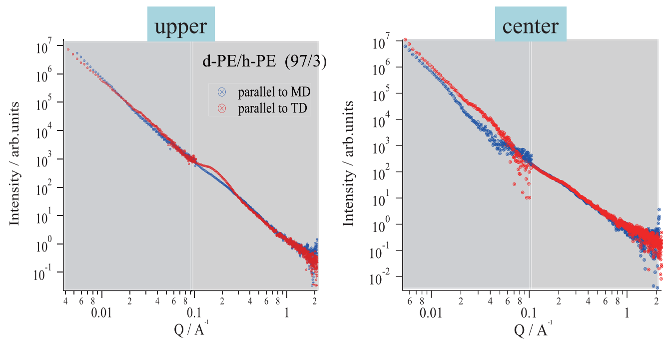


図４　upper 部分と中央部の極小角～小角X線散乱プロファイル

【結果】

２軸延伸フィルムのマッピング解析を行い，二軸延伸時の構造変化について議論した。特に中央部では，ナノスケールでは基本的に等方的であるものの，延伸比が高くなり非常に薄くなるために，結晶化度が低くなることがわかった。さらにフィルム自体のミクロンスケールの不均一さが非常に強調され，サブミクロンスケールの異方性が観測された。

【今後について】

今後は分子量依存性や昇温時の構造変化，また中性子散乱による各分子量成分の分子鎖の広がりの評価を行い，二軸延伸時におけるナノスケールの構造の変化を明らかにする予定である。

sPSとカルボン酸のδ型共結晶化

川口辰也・大阪大学大学院理学研究科

【序】

シンジオタクチックポリスチレン(sPS)は，汎用のアタクチックポリスチレンとの物性の違いから新素材としての利用が期待されているが，低分子を結晶中の空孔にゲストとして取り込んだ共結晶を生成する珍しい性質を持つことが知られている。この性質を利用すれば，ゲスト分子の選択・配向・脱離等の制御により，高分子としては稀な，結晶領域をベースとした機能性材料への応用が期待できる。さらにゲスト分子に分子複合体を導入できれば，より複雑な機能を持つ材料の設計が可能となると考えられる。我々は前年度の研究で，ゲスト分子として会合状態の違うカルボン酸を導入できることを見出した。それらの構造・形態変化を調べることにより，将来的に複数の種類の分子を導入した機能性高分子を作る可能性を拓くことを目的としている。

【実験】

直鎖カルボン酸(炭素数 n=2~9)との共結晶フィルムの作成には(1)sPS/$CHCl_3$δ型共結晶フィルムからのゲスト交換（カルボン酸融液あるいはカルボン酸/アセトン(50:50vl)溶液に浸漬）(2)sPS/$CHCl_3$/カルボン酸混合溶液をキャスト（溶液法），の二つの方法を検討した。得られた共結晶フィルムのキャラクタリゼーションは赤外分光法，X線回折法，熱重量分析法（TGA）を用いた。

【結果と考察】

共結晶形成は(1) TTGG らせん鎖固有の 570cm^{-1} 赤外バンドが観測できる，(2) 1219cm^{-1} の C-Cl 伸縮振動など旧ゲストあるいは溶媒である $CHCl_3$ の赤外バンドが消失している，(3) 粉末X線回折でδ型共結晶の特徴である 2θ＝8°と 10°付近（CuKα線）に 010，210 反射が現れる，というδ型共結晶の特徴から判断した。また，(1) 1710cm^{-1} 付近の赤外バンドはカルボン酸二量体の C=O 伸縮振動，(2) 1750cm^{-1} 付近の赤外バンドはカルボン酸単量体の C=O 伸縮振動，として単量体と二量体の量比を決定した。

どちらの試料作成法でも共結晶が得られたが，溶液法で単量体の比率が高くなることが確認できた（例:n=6 のカルボン酸を用いた場合でゲスト交換では単量体/二量体が 6/11，溶液法では 17/3）。この単量体/二量体比の違いに関係した変化がX線回折にも現れる。n=6 のカルボン酸を用いてゲスト交換法で得たフィルムでは 7.8°に現れる 010 反射が，溶液法では 8.1°にシフトしており，単量体の増加に伴い結晶格子が収縮していることが示唆される。

溶液法でのフィルム形成過程を赤外分光法の ATR 法で追ってみたところ，乾燥によるクロロホルムの減少の中でカルボン酸二量体および TTGG らせん鎖のピークの増加

がまず起こり，少し遅れてカルボン酸単量体のピークが増加することが分かった。クロロホルムとのδ型共結晶の形成後直ちにカルボン酸二量体とゲスト交換をしていると予想しているが，現時点ではカルボン酸二量体と直接δ型共結晶を形成することを否定はできない。カルボン酸単量体はゲスト交換の際に会合を解いて空孔に入り込むと考えられる。

sPS のδ型共結晶の空孔サイズはおよそ 140Å^3 であることが知られている。単量体の存在が確認できている n=3~6 の直鎖カルボン酸は単量体の体積が 140Å^3 より小さく，かつ二量体の体積が 140Å^3 より大きい。このため，会合を止めて単量体となって共結晶化することの不利の程度が二量体で共結晶化するのに対して比較的小さくなっていると考えられる。

炭素数	2	3	4	5	6	7	8	9
単量体(Å^3)	56.2	73.0	89.8	106.6	123.4	140.2	157.0	173.8
二量体(Å^3)	112.4	146.0	179.6	213.2	246.8	280.4	314.0	347.6
共結晶中の単量体の有無	n	p	p	p	p	n	n	n

n が 3 以上のカルボン酸で二量体が取り込まれているという体積における矛盾は，次の仮説により解消される。これまでδ型共結晶では sPS のベンゼン環に囲まれた空孔がそれぞれ独立しているとされてきたが，(1)分子量 2 万の PEG がゲスト交換法により取り込まれている（当研究室の別研究）こと，(2)希ガスの拡散シミュレーションでδ型結晶の全ての結晶軸方向に拡散係数を持つという研究結果があること，(3)従来の研究はゲストとして堅く小さい分子を中心に行われてきたことを合わせると，一つの空孔に入りきれない長く柔軟な直鎖状の分子は複数の空孔に跨って共結晶化すると考えられる。

仮説を検証するには未だ実験データが不足しているが，今回の結果から機能性ゲスト分子の分子設計の指針の目安の幾つかが朧気ながら見えてきたと考えられる。例えば(1) 堅い構造の塊は体積を 140Å^3 より小さくなるようにする，(2) 長く柔軟な鎖状部分を持つと複数の空孔に跨った形で 140Å^3 を越えた体積を収めることができる，である。

【成果報告】

金子，佐藤，川口　「sPS/カルボン酸の共結晶化過程に関する研究」　第 64 回高分子学会年次大会，2015 年 5 月 29 日

金子，佐藤，川口　「立体規則性高分子と脂質関連分子の共結晶化」　北海道大学低温科学研究所 低温研研究集会，2015 年 11 月 21 日

2015-51

南太平洋・南極海への生体活性微量金属の輸送プロセスの解明(2)

中口　譲・近畿大学理工学部

目的）これまで、海洋における生体活性微量金属の鉛直断面観測を行ってきたが、海洋におけるこれら元素の分布や起源を解明する上で、海洋分布のみならず大気を経由した輸送過程も同時に見ておく必要がある。特に地球環境は人為的影響により大きく変動しているので、採水と同時に上空大気エアロゾルを捕集し、大気 - 海洋間の物質輸送過程をより詳細にしなければならない。そこで本研究では 2014 年 12 月 2 日から 2015 年 2 月 26 日にかけて、北太平洋から南太平洋さらに南極海を調査対象として実施された海洋研究開発機構白鳳丸の KH-14-6 次研究航海にて洋上大気エアロゾルを採取し、エアロゾル中の生物活性微量金属およびイオン成分の分析を行った。洋上大気エアロゾル中の生体活性微量金属の分析結果から、非地殻起源生体活性微量金属濃度、主要イオン・非海塩性硫酸濃度との濃度相関、また分析結果から乾性沈着量を見積もり、生体活性微量金属の大気から海洋へのフラックスを計算により求めた。

方法）試料採取エリアを Fig.1 に示したが、大気エアロゾル試料は海洋研究開発機構白鳳丸 KH-14-6 次研究航海（平成 26 年 12 月 3 日～平成 27 年 2 月 26 日）において、白鳳丸ブリッジ上に設置したエアーサンプラー（紀本電子工業製 AS-9）に PTFE フィルター（ADVANTEC 社製 PF040）をセットし、24 時間毎にフィルターを交換し連続捕集を行った。船前方からの大気を捕集するため、ウィンドセレクターを用いて後方からの流入をカットした。捕集後のフィルターはシャーレに密封し冷蔵保存して研究室に持ち帰った。フィルター試料はセラミック製ハサミを用いて粗大粒子画分（Coarse:>2.5μm）と微小粒子画分（Fine：<2.5μm）にカットした。イオン成分の分析はカットしたフィルターをビーカーに移し、純水を加え、超音波照射を 15 分間行い、0.45μm の DISMIC フィルター（ADVANTEC 社製）にてろ過を行い、イオンクロマトグラフィー（DIONEX 社製 ICS-1500）にて行った。BATM（Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Pb）の分析は、カットしたフィルターをテフロン製分解容器に移し、超高純度硝酸、超高純度過塩素酸、フッ

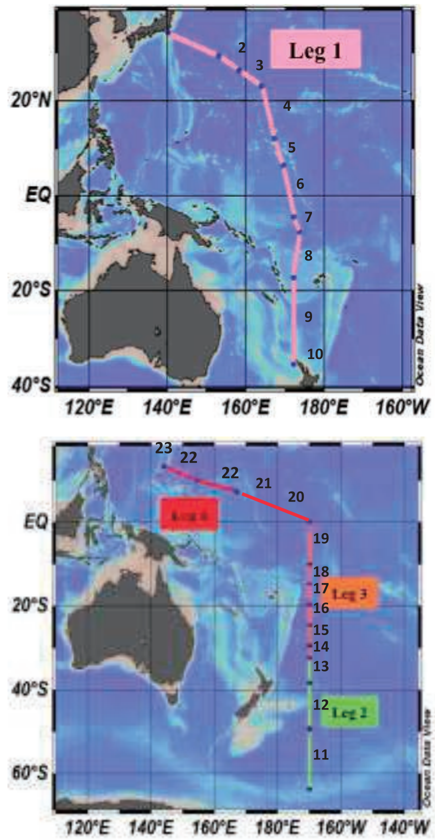


Fig.1 Location of sampling stations

化水素酸を加え電子レンジ内で加熱分解し、放冷後フッ化水素酸を揮発させた後、定溶し ICP-MS (Shimadzu 製 ICPM8500) で行った。またセレンは蛍光検出－HPLC にて行った。

結果） **1．非地殻起源元素濃度([TE]nc)の占める割合**

非地殻起源元素濃度を以下の式により求め、総濃度に占める割合（%）を Table 1 に示した。なお地殻中の元素濃度は Taylor and McLennan (1985) を用いた。

[TE]non crustal=[TE]measured-(TE/Al)crust・[Al]measured

Fe と Mn を除く生物活性微量元素は北太平洋、南太平洋の Fine と Coarse ともに 96% 以上が非地殻起源であることがわかった。それに対し、Fe は地殻起源濃度が高く、北太平洋の Fine の 70%、Coarse の 55%、南太平洋では Fine の 60%、Coarse の 51%が地殻起源であることがわかった。Mn についても北太平洋の Fine の 25%、Coarse の 31%が、南太平洋では Fine の 18%が、Coarse の 26%が地殻起源であることがわかった。

Table 1 Non crustal concentration ratio in total concentration

Element	Fine (< 2.5μm)		Coarse (>2.5μm)	
	North Pacific	South Pacific	North Pacific	South Pacific
Cr	99.5	99.7	99.0	99.3
Mn	74.6	81.8	68.9	73.6
Fe	30.2	39.9	44.5	48.7
Co	98.2	99.0	96.7	97.6
Ni	98.9	99.4	97.8	98.4
Cu	99.7	99.8	99.5	99.7
Zn	98.4	99.1	97.0	98.5
Cd	91.5	95.2	83.5	88.6
Pb	97.8	98.3	96.3	97.1
Se	100.0	100.0	100.0	99.9

unit:%

2．乾性沈着量の見積もり

今回試料採取した測点を赤道以北、以南に分け、北太平洋および南太平洋海域への乾性沈着量をを見積もった。乾性沈着量は F＝Vd・Ca により求めることとした。Vd は Dry deposition velocity で微小粒子では 0.1cm s^{-1}、粗大粒子では 2cm s^{-1} が与えられている(Duce et al,1991, Yeatman et al., 2001)、Ca はエアロゾル中の元素濃度である。比較的粒子径の小さい Fine 粒子の乾性沈着量については、Pb を除く元素は北太平洋の方が南太平洋より大きな値を示した。特に Fe は南太平洋の約 2 倍の値を示した。比較的粒子径の大きな Coarse 粒子は全ての元素が北太平洋の方が大きな値を示した。

Table 2 Dry deposition flux of trace metal calculated for fine and coarse fractions of aerosols over The Pacific Ocean

Element	Flux(mg m^{-2} $year^{-1}$)			
	Fine(<2.5μm)		Coarse(>2.5μm)	
	Norh Pacific	South Pacific	Norh Pacific	South Pacific
Al	1.82	1.12	44.49	39.05
Cr	0.47	0.32	10.11	6.21
Mn	0.06	0.04	1.43	0.93
Fe	1.28	0.68	27.68	15.29
Co	0.03	0.02	0.58	0.39
Ni	0.13	0.09	2.49	1.66
Cu	0.23	0.17	6.23	5.40
Zn	0.12	0.09	2.59	2.19
Cd	0.03	0.02	0.69	0.47
Pb	0.01	0.01	0.40	0.28
Se	0.02	0.00	0.16	0.05

成果報告（論文、学会発表等）

鈴木博貴、中西亮介、坂本敦史、下里義泰、中口譲、南友晴、宗林由樹（2015）日本海における生物活性微量金属の分布および輪廻挙動に関する研究、2015 年度日本地球化学会第 62 回年会(横浜国立大学)、講演要旨集 p.93

南　秀樹、高松将輝、鈴木痲彩実、小畑元、中口譲(2015)北部北太平洋における親生物元素および微量金属元素の堆積過程、2015 年度日本地球化学会第 62 回年会(横浜国立大学)、 講演要旨集 p.92

中口　譲、池田善紀、濱屋心、朝倉知也（2015）天野川の塩基性化に関する研究、2015 年度日本地球化学会第 62 回年会(横浜国立大学)、講演要旨集 p.220

多座配位子との錯生成を用いた
金属イオンの液膜輸送と分離に関する研究

向井　浩・京都教育大学 理学科

目的

水溶液中からの特定金属イオンの分離・濃縮は，微量成分分析の前処理や有価金属の回収等に必要であり，簡便・迅速・高効率な方法が求められている。従来法として液液抽出法，液体クロマトグラフィー法等があるが，本研究では，液膜を介した 2 つの水相間での物質の移動現象を利用した液膜輸送に着目し，新しい分離・濃縮法を開発することを目的としている。

水相／有機相／水相の三相で構成される液膜輸送では，多座配位子を介した相界面でのイオン交換，及び，相中でのイオン移動が反応速度や分離性能に影響する。電位勾配も含めた種々の条件設定によりそれらを制御し，金属イオンの高い分離性能の発現を目指す。

実験方法

a)　二重円管型液膜セル

径 46 mm のガラス製外管（50 mL ビーカー）の中央内部に、径 30 mm の内管を、内管下端と外管底が 5 mm 間隔となるように固定した。液膜相として、アセチルアセトン（acac）のクロロホルム溶液（[acac] = 0.1 M）25 mL を液膜セルの底に入れ、供給相として、pH 5 に調節した金属塩水溶液（$[Cu(NO_3)_2]$, $[Co(NO_3)_2]$ = 2.0×10^{-5} M, $[CH_3COONa]$ = 0.01 M, [HCl] = 2.0×10^{-3} M）5 mL を内管内部に、受容相として、pH 1 に調節した水溶液（$[CH_3COONa]$ = 0.01 M, [HCl] = 0.1 M）5 mL を内管外部に入れた。液膜相底部に入れた磁気撹拌子により撹拌した。一定時間の撹拌後、供給相、受容相それぞれの水溶液の pH、体積、及び、金属濃度を測定し、各相中の金属の存在率を算出した。

b)　イオン液体含浸膜型液膜セル

0.725 mol/kg acac を含むイオン液体を 24 時間かけて浸漬させた直径 47 mm メンブレンフィルタ（イオン液体含浸膜）を、アクリル製装置（Fig. 1）の中央に挟みボルトで固定した。膜の両側の容器に、供給相の水溶液（$[Cu(NO_3)_2]$ = 2.0×10^{-5} M, $[CH_3COONa]$ = 0.01 M, [HCl] = 2.0×10^{-3} M, pH = 5）と、受容相の水溶液（$[CH_3COONa]$ = 0.01 M, [HCl] = 2.0×10^{-3} M, pH = 1）を、それぞれ 25 mL 入れた。直径 5 mm の炭素棒を電極として、それぞれの水溶液に 15 mm 挿入し、両極に 1.5 V の電圧を印加した。それぞ

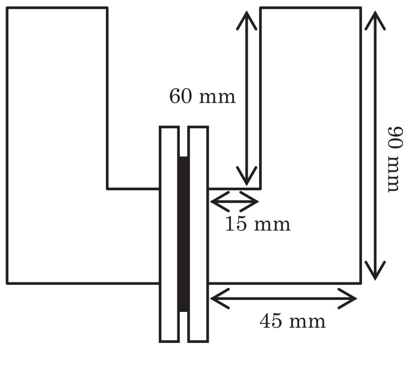


Fig. 1. Liquid membrane cell using ionic liquid.

れの水溶液底部に入れた磁気撹拌子により 24 時間撹拌後、供給相、受容相それぞれの水溶液の pH、体積、及び、金属濃度を測定し、各相中の金属の存在率を算出した。

実験結果

a)　二重円管型液膜セル

前年度の同一課題での研究成果により、銅（Ⅱ）イオン、コバルト（Ⅱ）イオンそれぞれの液膜輸送において銅（Ⅱ）イオンのみが輸送され、混合溶液からの銅（Ⅱ）イオンの選択的輸送の可能性が予測された。本年度はこの予測の検証を行った。銅（Ⅱ）イオンとコバルト（Ⅱ）イオンの混合溶液からの、それぞれのイオンの輸送率の時間依存性を、Fig. 2 に示した。混合溶液から銅（Ⅱ）イオンのみが輸送されたものの、輸送速度は、銅(Ⅱ)イオン単独の溶液からの輸送に比べ、低下することが観察された。

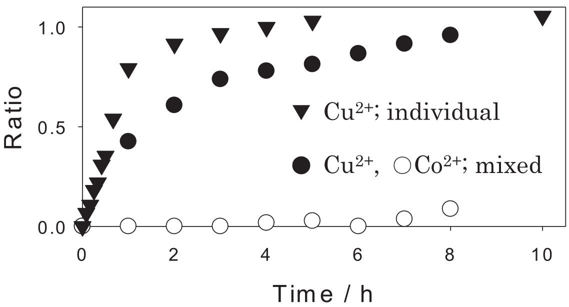


Fig. 2. Ratio of Cu^{2+} and Co^{2+} existing in the receiving phase.

b)　イオン液体含浸膜型液膜セル

メンブレンフィルターの種類、イオン液体の種類、acac の濃度、両相での pH 差の有無、電極の極性、これらの条件を変化させて、銅（Ⅱ）イオンの液膜輸送実験を行い、条件の最適化を試みた。その結果、孔径 0.45 μm の PVDF 製疎水性膜に $[C_1C_6im][Tf_2N]$または$[C_1C_8im][Tf_2N]$を含浸させた膜を用い、供給相を陽極側、受容相を陰極側に繋いで、pH 勾配をつけて液膜輸送を行うことで、最大で約 15%の銅（Ⅱ）イオンの輸送が観察された。acac の濃度の影響は殆ど認められなかった。

考察

acac のクロロホルム溶液を液膜に用い、銅（Ⅱ）イオンとコバルト（Ⅱ）イオンの混合溶液からの完全な分離が、予測通りに達成できたが、混合溶液では単一イオン種の溶液に比べ、輸送速度が低下した。共存するコバルト（Ⅱ）イオンとの競争反応により、輸送の中間体である銅の疎水性錯体の生成効率が低下したためと考えられる。

クロロホルム溶液の代わりに、イオン液体含浸膜を用いた銅（Ⅱ）イオンの液膜輸送では、24 時間で約 15%の輸送と、著しく輸送効率が低下した。膜を通過する際の反応障壁が大きいためと考えられる。輸送効率の向上と共に、金属イオン種ごとの輸送効率の差異を拡大することで、高い分離性能を持つ液膜輸送系を開発することが課題である。

成果報告

1. 向井浩，鬼頭克哉，眞谷健悟，鈴木浩平，宗林由樹，第 31 回日本イオン交換研究発表会・第 34 回溶媒抽出討論会講演要旨集，**2015**，p.114.

2015-53

天然色素の特性解析を基盤としたアントシアニン誘導体の分子設計、調製による高効率でカラフルな色素増感太陽電池の創製

吉田久美・名古屋大学大学院情報科学研究科

目的

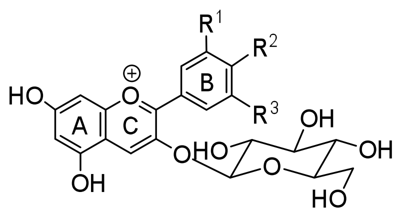
色素増感太陽電池（DSSC）はシリコン系太陽電池と比べ、材料・製造工程での低コスト化が実現でき、曇天や斜光下でも発電効率が落ちないという点に優位性を持つ。さらに、軽量で形状自由度の高いフィルム状のカラフルな光透過型モジュールも実現可能である。発電効率と耐久性においてシリコン系太陽電池に劣るものの、最近では 14%を超える変換効率を示す色材が開発され、大規模実証実験も進んでおり、DSSC のシリコン系太陽電池に対する補完的利用が現実味を帯びてきた。ただし、現在 10%を超える効率を示す色素のほとんどは、ルテニウムなどの希少金属を用いる金属錯体色素であるため環境適合性が悪い。申請者らは植物色素アントシアニンが、赤から紫～青色までの多彩な発色が可能で、モル吸光係数が大きくレアメタルを含まないという非常に魅力的な特徴を持つ点に着目し、天然由来及び分子設計したアントシアニンを用いた DSSC の研究を行っている。H26 年度の研究から、今年度は酸化チタンとアントシアニンの結合部位として考えられる B 環の置換様式の異なる 5 種類の天然アントシアニンを用いて、発色団の構造系統的な評価、並びに様々な添加剤や表面処理による変換効率の向上を目指し、アントシアニンの最適な構造の探索とセルの作製条件の最適化を行った。

方法および結果

DSSC の作製と性能評価

導電性のガラス基板（15 mm×20 mm×1.8 mmt）に酸化チタンペーストを 4 mm 角、膜厚約 10 µm となるよう塗布し、500 ℃で焼成した後、四塩化チタン処理を行った。この基板を 0.5 mM の色素溶液に浸漬して色素を吸着させ太陽電池セルを組み立てた。分光計器社製 OTENTO-SUNⅢ ソーラシミュレータを用いて AM 1.5 G（100 mW/cm²）を照射し、電流・電圧測定を行った。さらに、分光計器社製 SM-250 ハイパーモノライトシステムを用いて量子効率測定を行った。

B 環の置換様式の異なる天然のアントシアニジン 3-グルコシド（1-5）を用いてセルを作製した（図 1）。平成 26 年度の結果より、一般的に電解液の含有成分である *tert*-ブチルピリジン（TBP）を添加しないことにより変換効率が高くなることを報告した。今回は、コバルト電解液の検討、デオキシコール酸（DCA）の添加、色素吸着後の酸化チタン電極の表面洗浄による影響、糖鎖の有無など、より詳細に最適化条件を調べた（表 1）。



Anthocyanin	R1	R2	R3
Pg3G (**1**)	H	OH	H
Cy3G (**2**)	OH	OH	H
Dp3G (**3**)	OH	OH	OH
Pt3G (**4**)	OCH_3	OH	OH
Mv3G (**5**)	OCH_3	OH	OCH_3

図 1. B 環の置換様式の異なる 5 種類のアントシアニン.

表 1 : アントシアニンジン 3-グルコシド（1-5）を用いた DSSC 作製条件と発電効率 [a].

サンプル	DCA	表面洗浄	*Jsc* (mA/cm^2)	*Voc* (mV)	*FF*	*Eff* (%)
Pg3G (**1**)	×	×	3.55	343.3	0.60	0.73
Cy3G (**2**)	×	○	6.14	338.8	0.58	1.20
Dp3G (**3**)	40 mM	×	5.96	348.0	0.59	1.22
Pt3G (**4**)	80 mM	×	6.32	360.2	0.62	1.42
Mv3G (**5**)	×	×	3.25	342.6	0.58	0.64

[a] 電解液は、ヨウ素電解液（I^-/I^{3-}）に TBP を含まないものを用いた。

電解液としてコバルト電解液（Co^{2+}/Co^{3+}）を用いた場合、変換効率は 0.02-0.05%であった。会合抑制剤として DCA を 40, 80, 120 (mM) の濃度で添加した結果、Cy3G (40 mM, 1.09%)、 Dp3G (40 mM, 1.22%) 及び Pt3G (80 mM, 1.42%) は 1%を超えるまでに変換効率が上昇し、一方 Pg3G と Mv3G の変換効率は減少した。DCA が高濃度であるほど電流値が増大したが、それに伴い電圧値の減少を招き変換効率は伸びなかった。

次に色素吸着後の基板を 1%HCl-MeOH 溶液に 30 分間浸漬し、TiO_2 表面の洗浄を行った。その結果、Cy3G (1.20%)、Dp3G (1.15%) 及び Pt3G (1.12%) は変換効率が上昇することがわかった。Pg3G と Mv3G の変換効率は減少した。電流値に関しても、6-7 (mA) を記録し、これまでで最も高い値であった。Cy3G と Pt3G の 3 位のグルコシドを加水分解除去したアントシアニジンと性能を比較したところ、シアニジン（0.55%）、ペチュニジン（0.69%）であり、3-グルコシドは変換効率の上昇に寄与することがわかった。

考察

コバルト電解液を用いる場合、逆電子移動抑制のためには色素分子のかさ高さが必要であるが、今回用いたアントシアニンでは適応できなかった。B 環に 2 つ以上ヒドロキシ基を持つ Cy3G、Dp3G、Pt3G では、DCA 添加及び表面洗浄のいずれについても同程度の変換効率上昇をもたらしたことから、色素が必要以上に吸着しており、分子会合により電子移動を妨げていることが推測される。一方 B 環のヒドロキシ基が 1 つしか無い色素は、元々吸着しにくいため、低効率だったと考えられる。さらに糖鎖が変換効率に寄与していることから、分子会合や逆電子移動を防ぐためには、かさ高い分子設計が必要であることが明らかになった。今後は、過剰な色素吸着を避けるために色素濃度の低下やフィルファクターの向上のためにも膜厚を薄くすることなどで、効率向上が期待できるものと考える。

成果報告

Yuki Kimura, Tadao Kondo, Kumi Yoshida: Synthesis of *O*-Methylated Flavonoids and the Studies on Physiological Functions of Flavonoids. Pacifichem（環太平洋国際化学会議）12.15-20, 2015.

木村友紀、若宮淳志、吉田久美、アントシアニンの B 環構造系統的な色素増感太陽電池の作製と変換効率、日本化学会第 96 回春季年会（京都）3.24-27, 2016.

現在、天然色素での性能評価の論文を投稿準備中である。

時間分解放射光 XRD 法をもちいた Pd ナノ粒子の水素吸蔵における サイズ・形状依存性についての研究

山内美穂・九大 I2CNER

目的　水素燃料電池車が実用化され、水素を効率良く利用するための基礎研究がますます重要となっている。化学的に活性の高い水素を常温常圧で安全に扱うためには、金属の格子内部に貯蔵することが最も効率的である。しかし、バルク水素吸蔵合金を材料開発はほぼ限界に達している。他方、我々は、直径１００nm 以下の金属はバルクと異なる吸蔵挙動を示すことをみいだしている。これまでの共同研究により、京都大学の寺西教授が作製した立方体 Pd ナノ粒子の水素吸蔵挙動を調べると、バルク Pd と大きく異なる水素吸蔵特性を示すことが明らかになった。前年度は、水素圧力組成等温線の測定により、立方体粒子における固溶体から水素化物および水素化物から固溶体への相転移が球状粒子とは大きく異なることを初めて明らかにした。さらに、粒子内部において水素化物相の生成速度に分布があることもわかった。本年度は、サイズの異なる立方体 Pd ナノ粒子の水素吸蔵特性を in situ 時間分解 XRD 測定により、より詳細に調べることを目的とする。

実験　様々の大きさの立方体形 Pd ナノ粒子を液相における化学還元法により合成した。透過型電子顕微鏡観察により作製したナノ粒子のサイズと形状を調べた。SPring-8 の物質科学ビームライン BL44B2 に設置された Debye-Scherrer カメラを用いて水素圧力下、時間分解粉末 X 線回折（XRD）測定を行った。試料の X 線吸収によるバックグラウンドの増大を防ぐために、0.58 Å の X 線を入射して測定を行った。測定試料の至近位置に電磁バルブを搭載した自作のガス制御ユニットとフラットパネルセンサー（C10158DK-11,)を連結することにより、水素ガスの導入と X 線の照射を同期させた。また、試料の温度は、窒素ガス吹き付け装置を用いて、常に測定温度を 300 K になるように制御した。測定試料は、ガス流通用に 0.1 φの管とともに 0.3 φのガラスキャピラリーに導入した。水素吸蔵過程の XRD 測定は、電磁バルブを開放して 100 kPa の H_2 ガスを導入した瞬間から、連続的に回折測定を行った。フラットパネルセンサーのフレーム率は毎秒 3 または 12 フレームに固定した。これは、1 フレーム 333 または 82 ms の蓄積時間に対応する。水素脱着過程は、一度電磁バルブを閉鎖して、系を真空ポンプと接続した後、電磁バルブを開放した時点から、連続的に回折パターンの測定を行った。

結果と考察　TEM 観察により、作製した試料は、一辺が 6.9、12、21 nm の立方体 Pd ナノ粒子であることがわかった。全ての試料について、300 K、真空下で測定した粉末 XRD 回折パターンを fcc 構造に帰属することができた。

次に、100 kPa の水素ガスを導入して XPD パターンを測定したところ、真空下で測定した回折に加えて低角度側に新規の回折が観測された。これは、水素導入により、水素化物相が出現したことを意味する。水素導入した後、3 分間ほど連続して回折パターンを測定した後、さらに、水素を排気して XRD パターンを測定した。得られたパターンを Rietveld 解析することにより、Pd 相および Pd 水素化物相の格子定数と存在率を求めた（図１）。水素化物相からの回折強度は、時間とともに増大するのに対し、Pd からの回折強度は減少することがわかった。また、興味深いことに、一辺の長さが短い粒子においては、水素化物相が時間とともに徐々に出現するのに対し、長さが長くなると、一定時間後に水素化物相への転移が突然起こることがわかった。また、一辺が長い Pd 粒子ほどその相転移が開始するまでの時間が短く、急激な変化を示すことが初めて明らかとなった。次に、水素ガスの脱気後の格子定数の変化をみると、立方体形 Pd 粒子の水素化物相の約 80%は水素を放出せず Pd に変換されないことが明らかとなった。これまでの球形の Pd ナノ粒子を用いて実験した場合と比較すると、立方体形 Pd ナノ粒子における水素化物生成および水素脱離は極端に遅い反応であることを意味している。本共同研究により、立方体 形 Pd 粒子−水素系における組成の経時変化を初めて明らかにすることができた。

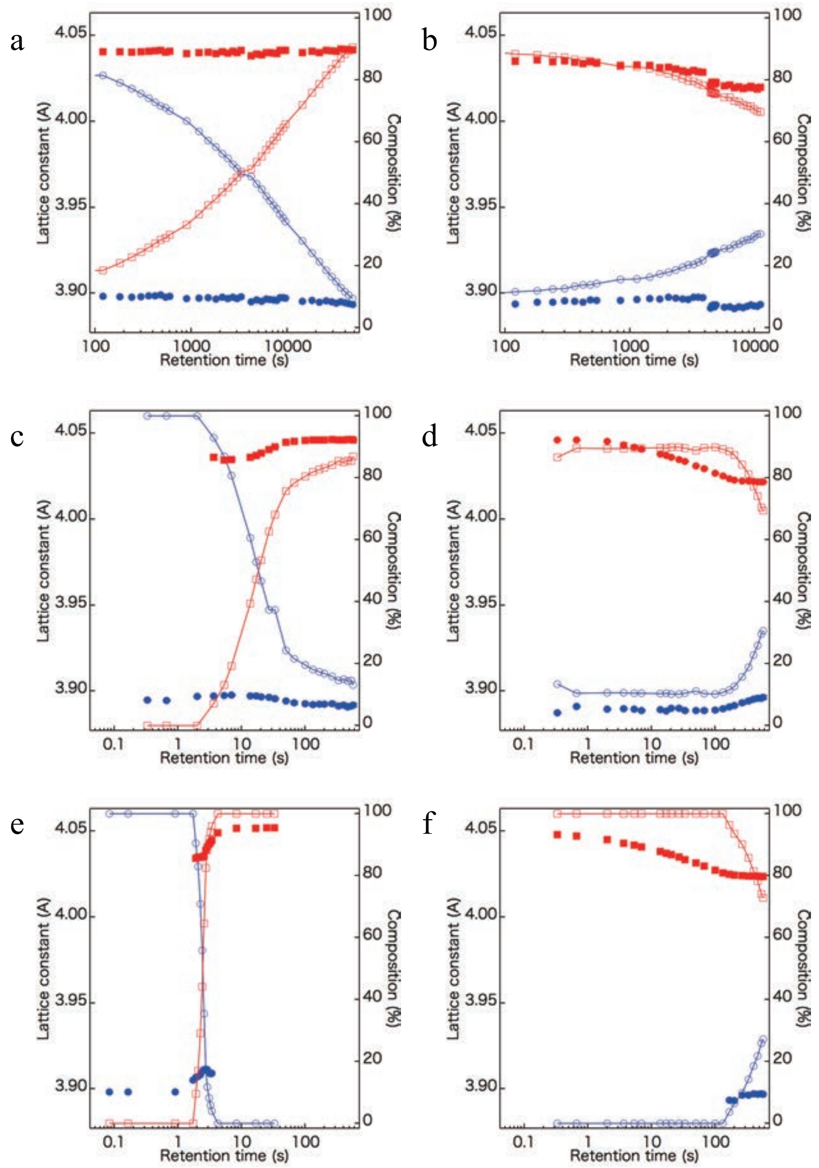


Fig. 1. Time dependent changes in lattice parameters (left, solid) and phase compositions (right, open) of solid solution (square) and hydride phases (circle) formed in cubic Pd with a side length of (a, b) 6.9, (c, d) 12 and (e, f) 21 nm in absorption (left) and desorption processes (right).

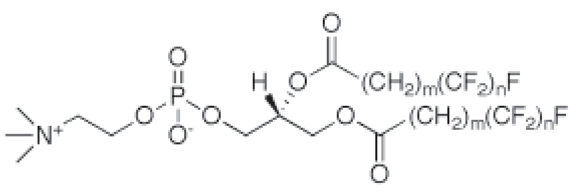
フッ素化リン脂質および脂肪酸の単分子膜の構造解析

園山正史・群馬大院理工

【目的】バイオ材料は，その表面・界面が生体や生体分子と接触して相互作用することから，材料のバルク的な性質よりも，表面・界面の性質を理解することの方が重要である．新規の界面活性剤によって界面を制御することは，材料の安定性に加えて生体への安全性を高める意味でも重要である．両親媒性化合物は界面活性剤として基本的な化合物で，とりわけフッ素化炭素を疎水部とする両親媒性化合物は界面での際立った物性により注目され，super surfactant と呼ばれる．両親媒性分子であるフッ素化リン脂質の膜タンパク質研究への応用を目指す上で，脂質膜の界面の構造と物性を明らかにすることは極めて重要である．本研究では，鎖長の異なるパーフルオロアルキル（Rf）基を疎水鎖末端に導入したミリスチン酸およびパルミチン酸の部分フッ素化アナログ分子群，それらを疎水鎖に含むリン脂質 Dimyristoylphosphatidylcholine（DMPC）および Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)の部分フッ素化アナログ分子群（図１，Fn-DMPC および Fn-DPPC）を新たに合成し，部分フッ素化脂肪酸およびリン脂質からなる膜の構造と物性に Rf 基が及ぼす影響を系統的に調べることを目的とした．

【実験方法】部分フッ素化脂肪酸アナログ分子群（$F(CF_2)_n(CH_2)_mCOOH$, n+m=13:ミリスチン酸，n+m=15:パルミチン酸）は高木らの方法を用いて合成した．さらに市原らの方法に従い，これらの部分フッ素化脂肪酸と Glycerol phosphatidylcholine をそれぞれ DCC-DMAP エステル化することによって，Fn-DMPC および Fn-DPPC を得た．部分フッ素化脂肪酸および部分フッ素化リン脂質の水面上単分子膜の表面圧-面積(π-A)曲線は，Biolin Scientific 社製 KSV minitrough を用いて測定した．さらに，Rf 基を含む両親媒性分子の性質を理解する上で重要な部分フッ素化リン脂質二分子膜の熱物性を，SEIKO DSC6100 を用いて調べた．

【結果と考察】昨年度報告した，Rf 鎖長に顕著に依存した Fn-DMPC 水面上単分子膜のπ-A 曲線の再現性を検討するために，新たに Fn-DMPC を合成し，15 ℃において測定を行った．その結果，n=2,4,6 の場合，気体膜状態からの表面圧の上昇が見られたが，n=8 では気体膜状態を示すことなく，液体膨張状態から液体凝縮膜状態への転移が観測された．さらに得られたπ-A 曲線から極限分子断面積を求めたところ，n=2,4,6 ではほぼ同一の値を示し，また DMPC に比べて大きな値となった．一方，n=8 に Rf 鎖長が伸びると，DMPC に比べて大きいものの，短い Rf 基を持つ他の Fn-DMPC から顕著に小さくなった．さらに，Fn-DMPC 二分子膜の DSC 測定を行った．その結果，n=2,4,6 の脂質膜懸濁液では，24 ℃付近にゲル-



図．部分フッ素化リン脂質の化学構造
(Fn-DMPC: n+m=13, Fn-DPPC: n+m=15)

液晶相転移を示すDMPCに比べて，転移温度が低下するのに対し，n=8 では 65 ℃に相転移ピークが観測された．この F8-DMPC の熱物性は部分フッ素化リン脂質において際だったものであり，n=8 の Rf 基を疎水鎖末端に含むリン脂質二分子膜が極めて密なパッキングを有することを示す．π-A 曲線に見られる F8-DMPC の特異性も考えあわせると，長いRf基間に働く強い相互作用により，分子集合体である脂質膜が安定化すると考えられる．二本鎖型分子である部分フッ素化リン脂質において見られた，Rf鎖長に依存した際だった膜物性は，長谷川らが提案し，一本鎖型分子である部分フッ素化脂肪酸で実証した,Rf化合物の分子集合体形成に関する階層双極子アレー(Stratified Dipole-Arrays) モデルを基本的に支持していると考えられる．

Fn-DMPC脂質膜で明らかになったRf鎖長依存的な分子集合体の性質をさらに詳しく調べるため，疎水鎖の長いパルミチン酸の部分フッ素化リン脂質アナログ分子群およびそれらを疎水鎖に含むリン脂質 Fn-DPPC を新たに合成し，膜物性の解析を行った．これまでに，F4-DPPCおよびF6-DPPCの熱物性は，F4-DMPCやF6-DMPCと類似した挙動を示すことがわかった．今後，さらに Fn-DPPC からなる単分子膜および二分子膜の物性・構造を明らかにすることにより，Rf 基を疎水鎖末端に含む二本鎖型分子集合体の特徴を解明し，膜タンパク質研究への展開の基礎を築く予定である．

【関連成果報告】

- T. Hasegawa, T. Shimoaka, Y. Tanaka, N. Shioya, K. Morita, M. Sonoyama, H. Amii, T. Takagi and T. Kanamori, An Origin of Complicated Infrared Spectra of Perfluoroalkyl Compounds Involving a Normal Alkyl Group, *Chem. Lett.* **44**, 834-836 (2015).
- 園山正史，膜タンパク質研究への展開をめざした部分フッ素化リン脂質膜の開発，*オレオサイエンス*，**16**，137-143 (2016)．
- 園山正史，部分フッ素化リン脂質ライブラリーの開発～膜タンパク質の構造・機能解析への応用を目指して～，第 39 回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム，別府，2015 年 9 月 10 日．
- M. Sonoyama, Development of Novel Partially Fluorinated Phospholipid Membrane for Biophysical Studies of Membrane Proteins, 第53回日本生物物理学会年会, 金沢, 2015年9月14日．
- M. Sonoyama, Structural and Functional Properties of Membrane Protein Bacteriorhodopsin in Partially Fluorinated Phospholipid Bilayer, The Twelfth International Conference on Flow Dynamics (ICFD2015)，仙台，2015 年 10 月 27 日．
- 森田康平，高橋浩，網井秀樹，園山正史，高木俊之，金森敏幸，長谷川健，疎水鎖末端をパーフルオロアルキル基に置換した DMPC 二分子膜のゲル-液晶相転移挙動と構造，第66回コロイドおよび界面化学討論会，鹿児島，2015 年 9 月 12 日．
- 田中悠基，下赤卓史，森田康平，園山正史，高木俊之，金森敏幸，長谷川健，結晶相によるパーフルオロアルキル化合物の凝集構造の違い:Langmuir 膜の表面電位測定による解析，第 66 回コロイドおよび界面化学討論会，鹿児島，2015 年 9 月 11 日．

他 3 件

高輝度テラヘルツ放射による非線形相互作用物理の探索

長島 健・摂南大学

1. はじめに

テラヘルツ（THz）波は 0.1-10 テラヘルツ程度の周波数を持つ電磁波であり、防犯、医療、通信等の産業応用から基礎科学研究まで非常に多くの分野で応用が提案されている。レーザー技術の発達に伴いテラヘルツ波発生技術は急速に発展しており、プローブ光としてだけでなくポンプ光としてテラヘルツ波を用いることが可能になってきている。高強度テラヘルツ波が誘起する物質の非線形現象の観測やテラヘルツ波を用いた電子加速などの実験が報告されているが、近い将来にはアブレーションや絶縁破壊など高強度テラヘルツ波で物質に損傷を与えることが可能となろうとしている。

高強度テラヘルツ波発生に関して、現在までに数多くの手法が提案されている。代表的なものに、有機・無機非線形光学結晶にレーザーを入射し、光整流（Optical Rectification）によりテラヘルツ波を発生させる手法があり、0.9mJ（DSTMS：4-N,N-dimethylamino-4'-N'-methyl-stilbazolium 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate）、0.4mJ（LN：Lithium Niobate）のテラヘルツ波の発生が報告されているが、これらの手法では入射レーザー強度は結晶の損傷閾値で制限される。一方、プラズマからのテラヘルツ発生が 1993 年には H. Hamster らにより報告されている。プラズマは入射レーザー強度が結晶等の損傷閾値に制限されないため、より高強度のレーザーの入射が可能である。入射レーザーの高強度化による放射テラヘルツ波の高強度化が予想されるため、プラズマは将来性のあるテラヘルツ波源と考えられている。我々は繰り返し発生可能な高エネルギーテラヘルツ波を発生させるべく、原子クラスターを新たな標的物質として提案している。実際、標的物質をアルゴンガスからアルゴンクラスターに変えることで、放射テラヘルツ波のエネルギーが 600 倍程度向上することを報告している。また、クラスター標的に対し、入射レーザーのパルス幅を最適にすることで放射テラヘルツ波の発生効率が向上することを報告した。これらの実験結果を踏まえて本研究では、更なる高効率化を図るべく、独立に制御可能なダブルパルスレーザー（中心波長 810nm、パルス幅 40fs）をアルゴン原子クラスターに集光照射した。シングルパルスレーザーの場合と比較すると、ダブルパルスレーザーにすることで発生テラヘルツ波の発生エネルギーの向上、放射指向性が確認された。

２．実験

本研究では、T^6 レーザー（Ti:sapphire CPA system、中心波長 810nm、パルス幅 40fs）をビームスプリッタで 2 ラインに分割し、一方に遅延ステージを組み込むことで遅延時間を操作したのち合成石英平凸レンズでアルゴン原子クラスターに集光照射した。遅延ステージを組み込んだラインを遅延ラインとし、もう一方のラインを基本ラインと呼ぶことにする。遅延ラインのパルスはポインティングを操作し、集光位置を適宜変化させた。基

本ラインのパルスは 1mJ、遅延ラインのパルスは 3mJ とした。BBO 結晶を用いた第二高調波発生や干渉模様の観測から時間原点を求めた。発生したテラヘルツ波はポリスチレンレンズ（Broadband, Inc.、Tsurupica lens）で平行ビームにした後、ヘリウム冷却 InSb ボロメータでエネルギーを測定した。空間分布についてはクラスタープラズマを中心にして観測装置全体を回転移動させることで測定し、テラヘルツ波のスペクトルは Martin-puplett 偏光干渉計を用いて測定した。

３．結果

基本ラインと遅延ラインを同軸からわずかにずらしてダブルパルス照射した場合に放射テラヘルツ波が強くなることが明らかになった。遅延ラインのポインティングを水平方向にずらしテラヘルツ波放射が強くなるところを探し、遅延時間を変化させていったときの放射テラヘルツ波強度を図に示す。放射テラヘルツ波はレーザー伝搬軸方向で測定しており、その立体角は 0.014sr である。基本ラインのパルス（1mJ）のみではノイズ程度のテラヘルツ波しか観測されず、遅延ラインのパルス（3mJ）のみでも発生するテラヘルツ波はわずかであるが、ダブルパルスにすることで放射テラヘルツ波強度が 1 桁以上向上することが分かった。また、基本ラインと遅延ラインの遅延時間が 0ps に近づき、ダブルパルスがほぼ同時に入射する場合は、テラヘルツ波の増加はわずかとなることも明らかとなった。したがって、今回測定されたダブルパルスによるテラヘルツ波の高強度化はパルス間の直接的な相互作用が原因ではなく、ファーストパルスが生じさせたプラズマとセカンドパルスとの相互作用によるテラヘルツ波増強であると考えられる。

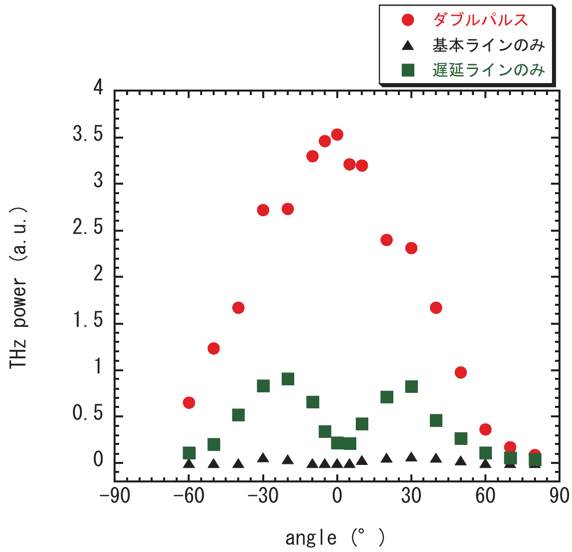


図　ダブルパルス照射の場合、基本ラインのパルスのみの場合、遅延ラインのパルスのみの場合に発生するテラヘルツ波の放射角度分布。0° はレーザー伝搬軸方向を表す。

成果報告

[1] 「原子クラスター標的と高強度レーザーとの相互作用によるテラヘルツ波発生」，森一晃, 橋田昌樹, 井上峻介, 阪部周二, 長島 健、第 13 回赤外線応用関連学会年会、2016 年 2 月 2 日、東京工科大学

[2] 「ダブルパルスレーザーと原子クラスターとの相互作用によるテラヘルツ波発生」，森一晃，橋田昌樹，長島 健，井上峻介，時田茂樹，萩行正憲，阪部周二、2016 年 1 月 9-11 日、第 36 回レーザー学会学術講演会、名城大学天白キャンパス、名古屋

[3] "*Terahertz Waves Generated by the Interaction of Argon Clusters and Two-Color Laser Pulses*", K. Mori, M. Hashida, T. Nagashima, S. Inoue, and S. Sakabe, The 4th Advanced Lasers and Photon Sources (ALPS'15), Apr. 22 - Apr. 24, 2015, Yokohama, Japan.

[4] "*Enhancement of THz radiation from cluster plasma produced by two-color laser pulses*", K. Mori, M. Hashida, T. Nagashima, S. Inoue, and S. Sakabe, The Second International Symposium on Frontiers in THz Technology (FTT2015), Aug. 30 – Sep. 2, 2015, Hamamatsu, Shizuoka, Japan.

[5] "*Strong sub-terahertz surface waves generated on a metal wire by high-intensity laser pulses*", S. Tokita, S. Sakabe, T. Nagashima, M. Hashida, S. Inoue, Sci. Rep. **5**(2015)8268.

真空内四光波混合の探索

本間謙輔・広島大学大学院理学研究科

背景と目的

物質とは、概念的に背後の真空から分離される何かである。しかし、量子的な効果を考慮すると、真空自体もあたかも豊かな物質的様相を示すと期待される。そのような真空の量子的側面を、真空を伝播する電磁場に起る非線形現象と捉えることは可能である。結晶などの物質は高次の感受率をもち、光と顕著な非線形相互作用を示す。代表的な現象は四光波混合である。真空内でこの効果が起こる場合、素粒子物理学の観点では、光に結合する軽い質量の未知粒子の交換が、原子の分極がもたらす非線形現象と酷似した効果を生み出すと考えられる。この未知粒子は、その質量によっては暗黒物質の候補ともなり得る。本研究では、これまでの萌芽的研究期間により開拓してきた背景光抑制手法を駆使して、比較的弱いレーザー場を用いて真空内四光波混合の探索を実施することを目的とした。

方法

代表者は共同研究者らと共に、2 色のレーザー光を用いた四光波混合光の生成量を真空容器内で計測する。そのため、Ti:Sa レーザーシステム内で利用できる二色光を利用する。代表者らは、偏光状態を指定しつつ波長シフトを観測する微弱光子検出部分をこれまでに開発した。それを共同研究者らが運営する Ti:Sa レーザーシステムに適用し、２７年度はこれまでに開発した背景光の抑制手法を駆使して、比較的弱いレーザー場を用いて真空内四光波混合の探索を実施した。

実験結果

統計的に有意な真空内四光波混合光が得られなかった結果を踏まえ、未知粒子の結合と質量の関係に上限値を設定することに成功した。この探索結果は論文として公表し、レーザー学会に於いても報告した。

今後の展望

本探索と並行して共同研究者らが運用するレーザーシステムにおける最高強度での探索へ向けた準備を進めた。加えて、桁違いに高強度化が可能となる欧州のレーザープロジェクト(ELI-NP)へ向けて、より高周波光による実験提案についても国際会議にて発信した。

成果報告

査読論文：

「Search for sub-eV scalar and pseudoscalar resonances via four-wave mixing with a laser collider」T. Hasebe, K. Homma, Y. Nakamiya, K. Matsuura, K. Otani, M. Hashida,

S. Inoue, S. Sakabe, Prog. Theor. Exp. Phys. 2015, 7, 073C01 (2015).

国内学会発表：

「四光波混合を用いた暗黒物質候補粒子の探索結果」
長谷部孝，本間謙輔，中宮義英，　松浦佳代，
井上峻介，　橋田昌樹，　阪部周二，レーザー学会学術講演会第 36 回年次大会

国際会議発表：

「HPLS TDR3」K. Homma, ELI-NP Science Program and Instruments: Technical Design Reports, Bucharest-Magurele, Romania (2015.02.18)

「Quantum Optics in the Vacuum toward Laboratory Search for Dark Fields in the Universe」K. Homma, CLE2015, OPTICS & PHOTONICS International Congress 2015, Yokohama, Japan (2015.04.23)

「A Table-Top Collider with Extreme Light Technology to Test Elastic Photon-Photon Scattering」K. Homma, K. Matsuura and K. Nakajima, 24th ANNUAL INTERNATIONAL LASER PHYSICS WORKSHOP, Shanghai, China (2015.08.23)

「Laser driven particle physics」K. Homma, ELI-NP Summer School, Bucharest (2015.09.22)

「Search for sub-eV dark fields at stimulated laser colliders」K. Homma, Outlook on Wake Field Acceleration: the Next Frontier – CERN – Geneva - Switzerland (2015.10.15)

Synthesis and Entanglement Relaxation of Jellyfish-shaped Polymers

A. Takano (Nagoya University)

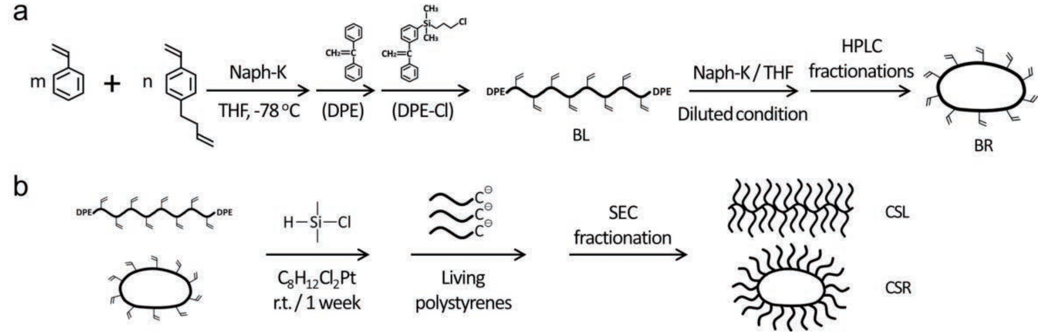
1. Introduction

A ring polymer has topologically interesting structure with no chain ends and it is considered as a model polymer to clarify the topological effect on physical properties, furthermore ring-based polymers such as tadpole-shaped polymers, jellyfish-shaped polymers, etc. are also intrigueing homologues. In these family, the jellyfish-shaped polymers are expected to exhibit very unique properties because they have two kinds of structural features, “branch” and “ring” structures. In a viewpoint of the polymer dynamics, they are expected to exhibit hierarchical relaxation originated from their characteristic architecture. In this study, a jellyfish-shaped polystyrene (comb-shaped ring) and the linear branched polymer with the same molecular weight (comb-shaped linear) were carefully synthesized and their viscoelastic properties were compared.

2. Experimental section

Scheme 1 shows a synthetic route of backbone-linear(BL) and backbone-ring(BR) polymers, and Scheme 2 shows the functionalization of two backbone polymers and the coupling reaction between the functionalized backbones and living polystyrenes to form the comb-shaped linear(CSL) and ring(CSR) polymers. The weight-average molecular weight, Mw, were determined by multi-angle light scattering(MALS) measurements, and the molecular weight distribution, Mw/Mn, was estimated from size exclusion chromatography (SEC) measurement. Furthermore the purity of the ring and the drivatives was evaluated from interaction chromatography(IC). Molecular characteristics of the used samples were summerized in Table 1. Dynamic viscoelastic properties of the samples were measured by frequnecy-lamp experiments.

Scheme 1. synthetic schemes of (a) backbone-linear(BL) and backbone-ring(BR), and (b) comb-shaped linear(CSL) and ring(CSR) polymers.



3. Results and Discussion

Table 1. Molecular characteristics of comb-shaped polymers.

Samples	10^3M_w [a]	M_w/M_n [b]	10^3M_w [a] Backbone	Branch	f [c]
CSL	491	1.02	70.1	20.2	21
CSR	434	1.03	68.7	19.2	19

a) Determined by MALS, b) estimated by SEC, c) number of branches

Figure 1 shows the master curves of $G'(\omega)$, $G''(\omega)$ and $\tan\delta$ for (a) BR, (b) CSR, compared with the corresponding linear counterparts. In Figure 1(a), BL exhibits a clear rubbery plateau, while BR exhibits no rubbery plateau, even though they have the same molecular weights. In Figure 1(b), it was found that both CSL and CSR samples exhibit slower terminal relaxation. Moreover, CSL sample reveals a characteristic viscoelastic feature: loss tangent ($\tan\delta$) for CSL sample shows a minimum and an inflection point. This suggests that the CSL sample has two distinctive relaxation modes, where the multiple branch chains relax fast and the diluted backbone relaxes later. The minimum of $\tan\delta$ for CSR sample is observed at similar ω position with that for the corresponding CSL, suggesting that the relaxation behavior of branch chains is basically the same between CSL and CSR. This is probably reasonable because the number and length of branch chains of CSR is similar to that of the corresponding CSL. In contrast, a clear difference is observed in $\tan\delta$ of CSL and CSR in low ω regime, i.e., the terminal relaxation of CSR clearly is faster than that of the corresponding CSL and the relaxation intensity of the ring backbone in CSR is too weak to be seen in the $\tan\delta$ spectra. Accordingly the difference in the backbone chain architecture directly affects the viscoelastic properties of the comb-shaped polymers.

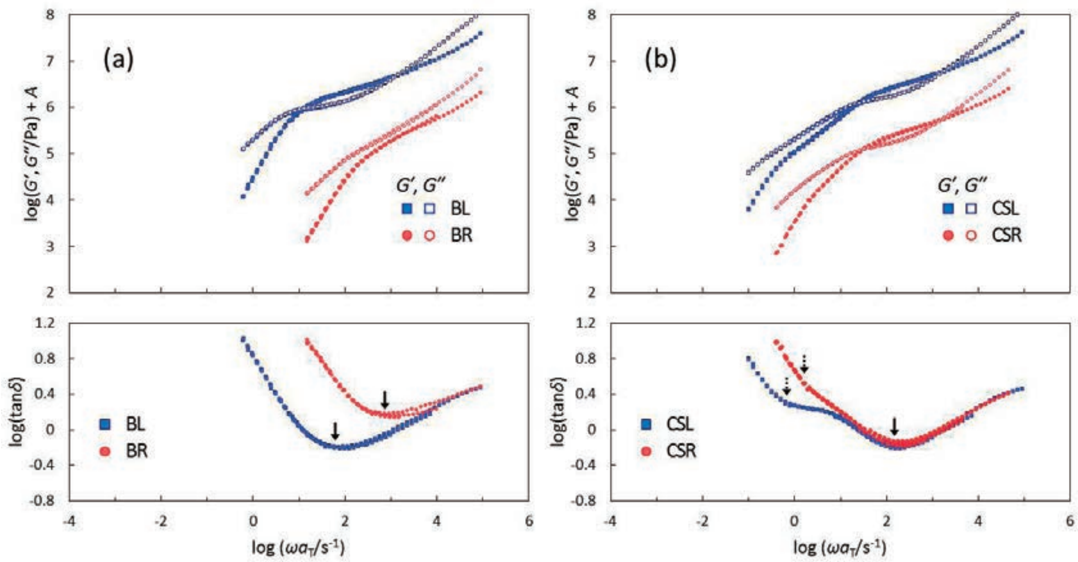


Figure 1. Mastercurves of G', G'' and tanδ for (a) BL and BR, (b) CSL and CSR at T_{ref}=160°C.

2015-59

レアメタルに高選択的な分離機能性材料の開発

山崎 祥子・奈良教育大学教育学部

1. 目的

溶媒抽出法は金属イオンの効果的な濃縮・分離法として知られており、分析化学における極微量のレベルから、工業的規模のレアメタルの湿式製錬、放射性廃棄物処理等にも応用されている。キレート試薬による金属イオンの抽出においては、キレート試薬と金属イオンの錯生成反応が重要なパラメータであり、新規の配位子の設計は重要なテーマとなっている。選択的な配位子の分子設計において、錯生成能を決定する重要な要因として、配位原子の種類、置換基効果、立体効果等がある。近年これらの因子に加えて、配位原子間距離（バイトサイズ）、錯体内での配位子間接触（インターリガンドコンタクト）が注目されている。バイトサイズとは、キレート試薬内の金属イオンに配位する原子間の距離のことである。キレート試薬のバイトサイズは、試薬としての酸性の強さ、および金属イオン認識に大きな役割を果たすことが知られている。インターリガンドコンタクトとは、複数のキレート試薬が金属イオンと錯生成する際、錯体内の配位子が互いに立体的に反発しあって、錯生成能が減少する現象である。

本研究では、配位酸素間距離を制御した２つの酸素原子を配位原子とするβ-ジケトン型抽出試薬 **1-6** を合成し、これらと **7**、**8** による 13 族金属イオン(Al^{3+}、Ga^{3+}、In^{3+})の溶媒抽出挙動について検討した。13 族金属はイオン半径が大きく異なる（6 配位錯体の結晶イオン半径: $Al^{3+} = 0.68$ Å、$Ga^{3+} = 0.76$ Å、$In^{3+} = 0.94$ Å）ため、バイトサイズやインターリガンドコンタクトにより、抽出選択性が大きく影響されると考えられる。Ga、In は工業的に重要なレアメタルとして注目されている。

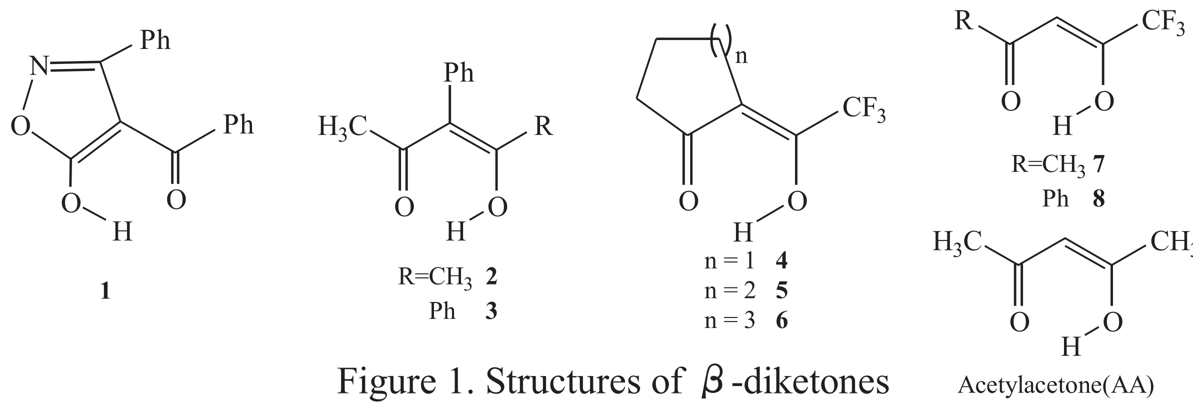


Figure 1. Structures of β-diketones

2. 実験方法

β-ジケトン型配位子 **1-6** を合成した。0.1 M $NaClO_4$、0.01 M CH_3COONa および 5×10^{-4}

M 金属イオンを含む水相 5 mL と、0.05 M 抽出試薬 1-8（HA）を含む有機相（クロロホルム溶液）5 mL を 25 °C で振とう、遠心分離器で相分離後、水相の pH を測定した。有機相中の金属イオンを 1 M HCl に逆抽出し、水相と HCl 溶液中の金属イオン濃度を ICP-AES を用いて測定した。

3. 結果と考察

合成した配位子の構造を密度汎関数法（DFT 法）により計算した。α 位にフェニル基を有する **2**、**3** は、類似した構造のアセチルアセトン（AA）に比べ、α 位のフェニル基と末端基による立体障害により配位酸素間距離が小さい。また、**4**、**5**、**6** の配位酸素間距離は、環構造により、**4**、**5**、**6** の順で小さくなった。**1** の配位酸素間距離は、5 員環構造を持つ **4** と同程度であった。^{1}H NMR における-OH 基のプロトンのピークは **4**、**5**、**6** の順で低磁場側にシフトし、鋭くなった。配位酸素間距離が短くなるにつれ、分子内水素結合が強まったためと考えられる。AA、**2**、**3** でも同様の結果が見られた。 **1** ではピークを確認できなかった。また、^{1}H NMR スペクトルより、AA では、ケト型とエノール型が異性体として共存しているが、**1** - **8** は、いずれも 100%エノール型で存在することが確認できた。**2**、**3** では、α 位にフェニル基があるため、共役系が広がったと考えられる。従来の β-ジケトン型抽出試薬を用いると、13 族金属イオンは一般に Ga^{3+}、Al^{3+}、In^{3+}の順に酸性側から抽出される。しかしアセチルアセトンより配位酸素間距離の大きい配位子 **1**、**4**、フェニル基のため嵩高い配位子 **8** では、Ga^{3+}、In^{3+}、Al^{3+}の順で抽出された。Ga^{3+}と Al^{3+}の分離には、**1**、**4**、**8** がより有利である。**2**、**3**、**5**、**6** では、In^{3+}は抽出されなかった。配位酸素間距離が十分に広がることができず、イオン半径の大きい In^{3+}が抽出されなかったと考えられる。**3** では **2** に比べ Al^{3+}がよりアルカリ性側で抽出され、配位子間接触の効果が見られた。Ga^{3+}と In^{3+}の分離には、**5** または **6** が適している。

Table 1　Separation factors[a] for group 13 metal ions (Al^{3+}, Ga^{3+} and In^{3+}) with β-diketones

ligand	Ga^{3+} / Al^{3+}	In^{3+} / Al^{3+}	Ga^{3+} / In^{3+}
1	2.19	0.96	1.23
4	3.12	-0.36	3.48
5	0.60	-	-
6	1.86	-	-
7	1.98	-0.69	2.67
8	4.62	1.53	3.09

[a]$SF_{M1/M2} = \log K_{ex,M1} - \log K_{ex,M2}$

2015-60

界面活性剤を利用したレアメタル抽出における協同効果の研究

倉橋　健介・大阪府立大学工業高等専門学校

1. 目的

近年、工業分野におけるレアメタル需要の高まりや発展途上国の経済発展によりレアメタル資源の供給不安が問題視されている。これに対する対策として、廃棄物からのレアメタルのリサイクル、いわゆる都市鉱山が注目されており、これには安価で分離能の高いレアメタル分離法が必要とされている。湿式の分離法である溶媒抽出法は、水と有機溶媒のような互いに混じり合わない溶媒への溶解度の差を用いて物質を分離する方法である。この時、有機相に界面活性剤を添加すると、水相－有機相間の界面状態の変化や界面活性剤の有機相中での逆ミセルの形成によって協同効果が発揮され、分離能の増大や分離選択性が変化することが期待される。界面活性剤は種類が豊富で入手が容易であるため、この手法は溶媒抽出による既存のレアメタル分離法を安価に改善できると考えられる。本研究では、Pd を始めとするレアメタルの溶媒抽出による分離において、界面活性剤を協同効果試薬として有機相に加え、その際の抽出能の向上を観察した。また、抽出時に添加する界面活性剤の種類や量を検討することでより高抽出能な分離系の探索を行った。

2. 実験方法

有機相（40%ヘキサノール-60%イソオクタン）に抽出剤であるジ-n-ヘキシルスルフィド（DHS）を異なる濃度で溶解した。水相は塩酸濃度を 0.5 mol/L とし、Pd を 100 ppm 溶かした。この水相 0.5 mL を同体積の有機相と混合し、3 時間振とうした。振とう後、6000 rpm で 5 分間遠心分離し、水相を分離した。水相は Ni を内標準として添加するとともに 0.1 M 塩酸で希釈し、Pd 濃度を ICP-AES で測定した。抽出前後の Pd 濃度の変化を全て有機相への抽出によるものとして抽出率を求めた。

先の条件に加え、有機相にさらに界面活性剤を 0.025 g/L 溶解し、同様の操作を行った。界面活性剤は、親水基が陰イオン性の Aerosol OT (AOT)、親水基が中性の Polyethylene glycol mono-4-octylphenylether (PGME)、親水基が陽イオン性の Cethyltrimethylammonium bromide (CTAB)の 3 種類を用いた。

3. 結果と考察

3.1. Pd 抽出に対する界面活性剤の協同効果

親水基の性質の異なる 3 種の界面活性剤（AOT, PGME, CTAB）を添加した場合の、DHS 濃度に対する Pd 抽出率の変化を、界面活性剤を添加しない場合と合わせて図 1 に示す。DHS による Pd 抽出において、いずれの界面活性剤を加えた場合でも抽出率が向上することがわかった。これは界面活性剤により、水相と有機相の界面で DHS 濃度が高くなっ

ためと考えられる。一方、界面活性剤ごとの差を見ると、協同効果は AOT≦PGME＜CTAB の順で大きくなり、陽イオン性の親水基を持つ界面活性剤が、最も大きな協同効果を示すことがわかった。Pd は水溶液中において陰イオンである $PdCl_4^{2-}$ の形で存在する。このため、CTAB の親水基が持つ親水基の陽電荷によって、Pd がより界面に引き寄せられ、それが協同効果の増大につながったと考えられる。

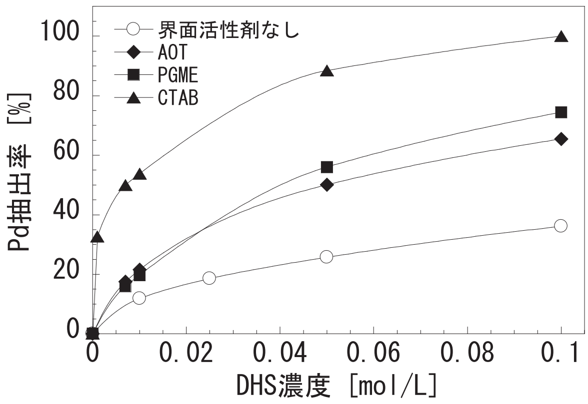


図 1 DHS による Pd 抽出に対する協同効果
水相：[Pd] = 100 ppm, [HCl] = 0.5 M
有機相：[surfactant] = 0.025 g/L

3.2. Pd 以外の金属イオン抽出に対する協同効果

Pd と同様の実験を同族元素である Pt に対して行った。抽出剤が DHS の場合、界面活性剤の有無にかかわらず、Pt はほとんど抽出されなかった。このことから DHS を抽出剤とした場合、Pd/Pt 間の選択性を損なわず Pd の抽出能を向上させられると考えられる。一方、抽出剤をリン酸トリブチル（TBP）とした場合、陽イオン性の親水基を持つ CTAB を添加した時のみ Pt に対しても抽出率の向上が見られるが、Pd より界面活性剤を高濃度とする必要があった（図 2）。水相においては Pt も $PtCl_6^{2-}$ と陰イオンで存在しており、Pd と同様の理由で CTAB のみ協同効果を示したものと考えられる。

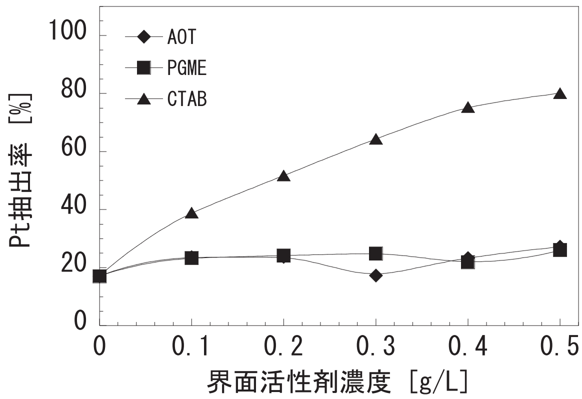


図 2 TBP による Pt 抽出に対する協同効果
水相：[Pt] = 100 ppm, [HCl] = 0.5 M
有機相：90% TBP-10% hexanol

水溶液中で陽イオンとなる金属イオンとしてランタノイドに着目し、同様の実験を行った。抽出剤としてはリン酸水素ビス(2-エチルヘキシル)（DEHPA）、界面活性剤は AOT を用いた。結果を図 3 に示す。AOT を添加することで La, Eu の抽出率が向上したが、Pt より更に界面活性剤を高濃度とする必要があった。

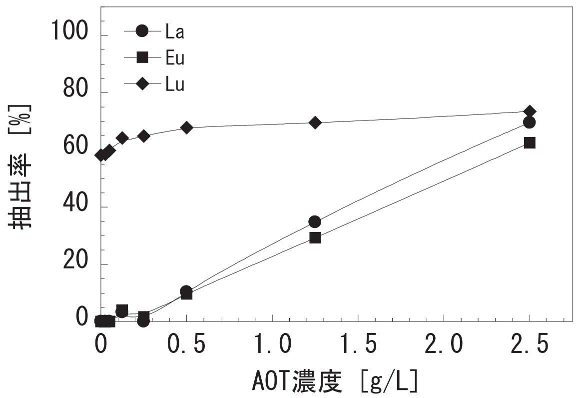


図 3 DEHPA によるランタノイド抽出に対する協同効果
水相：[La] = [Eu] = [Lu] = 100 ppm, pH 1.9
有機相：0.01 M DEHPA in 90% hexane-10% hexanol

4. 成果報告

1） 倉橋健介，近畿地区7高専産学官マッチングフェア，クリエイション・コア東大阪，2015.9
2） 倉橋健介，才原侃星，出口泰地，第34回溶媒抽出討論会，金沢工大，2015.10

有機無機ペロブスカイト単結晶の異方的電荷輸送メカニズムの解明

佐伯昭紀・大阪大学大学院工学研究科

1. はじめに

次世代再生可能エネルギーの一翼を担うべく、柔軟性・軽量性・製造コストに優れた有機太陽電池の実用化を目指した研究が世界各国で行われている。2012～2013 年にかけて、酸化チタン・有機無機ペロブスカイト膜・ホール輸送薄膜から成るハイブリッド型太陽電池が登場し（図 1）[1]、2014 年には最高変換効率は 19%まで上昇した [2]。この太陽電池は色素増感太陽電池の優れた光電変換能を有しながら有機薄膜太陽電池のように全固体型であり、色素増感太陽電池の時にボトルネックであった開放電圧のロスが非常に小さい特徴を持つ。しかし、有機無機ハイブリッド・ペロブスカイトの光電気物性は未だ不明な点が多く、高効率化と併せて活発な研究が行われている。

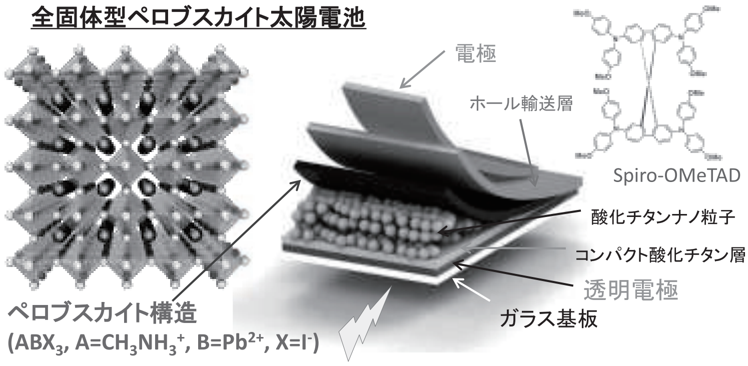


図 1. 有機無機ハイブリッド・ペロブスカイト太陽電池

2.周波数変調マイクロ波法によるペロブスカイト活性層の電荷ダイナミクス

我々は近年、これまで開発してきた時間分解マイクロ波伝導度（TRMC）法のさらなる深化に向け、通常のマイクロ波周波数（9 GHz）に加えて高周波数（15, 23, 34 GHz）の回路を設計・開発し、GHz 周波数変調測定システムを構築した [3]。これまでの評価では実部のみに着目して電荷キャリア移動度評価や太陽電池開発に利用してきたが [4]、実虚部から成る複素伝導度を GHz 周波数変調法で評価することで、電荷キャリアのトラップ密度と深さに関する情報が得られるようになった。

この Frequency-modulated TRMC (FM-TRMC)法を用いて塗布法で作製したペロブスカイトの光電変換過程の詳細を検討した [5]。ペロブスカイト単膜、ペロブスカイト/メソポーラス酸化チタン（mp-TiO$_2$）膜、ペロブスカイト/メソポーラスアルミナ（mp-Al$_2$O$_3$）膜の 9 GHz TRMC 信号最大値（$\phi\Sigma\mu_{max}$）のレーザー強度依存性を評価した。mp-TiO$_2$ 膜単体では励起密度の上昇に伴い、トラップフィリングに帰属される$\phi\Sigma\mu_{max}$の極大が見られるのに対し、ペロブスカイト/mp-TiO$_2$ 膜ではそのような挙動は見られない。さらに低励起強度領域での$\phi\Sigma\mu_{max}$から、ペロブスカイトは mp-TiO$_2$ の有無にかかわらず 20 cm^2/Vs 程度の高い局所移動度を持つことが明らかとなった。代表的な有機薄膜太陽電池である P3HT:PCBM（0.22 cm^2/Vs）と比べると、100

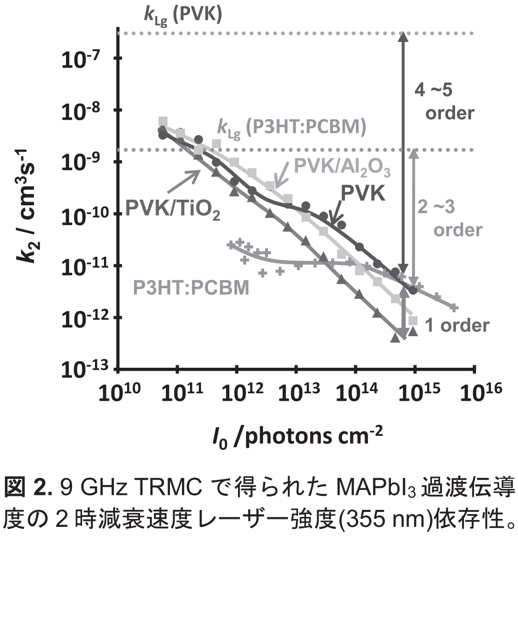


図 2. 9 GHz TRMC で得られた MAPbI$_3$ 過渡伝導度の 2 時減衰速度レーザー強度(355 nm)依存性。

倍程度移動度が高い。また、減衰時間の解析から電荷キャリア再結合定数 k_2 を評価したところ、Langevin モデルから計算される再結合定数 k_L と比べて 5 桁ほど再結合が抑制されていた（図 2）。さらに mp-TiO_2 と組み合わせた薄膜では、電子が一旦 mp-TiO_2 に流れ込んでからペロブスカイトと再結合する過程が含まれるために、再結合速度定数 k_2 はさらに 1 桁抑制された。

FM-TRMC 法で得られた酸化チタンナノ粒子の周波数分散を独自に構築した Drude-Smith-Zener モデルを用いて実虚部比の周波数分散を解析すると、電荷キャリアトラップの深さ（70～110 meV）と密度（全キャリア中 98%程度）が得られた[3]。この手法をペロブスカイトに適応したところ、トラップ深さは 10 meV 程度、さらに密度は 10%程度と電荷キャリア輸送に有利な電子状態であることを解明した。さらに高周波（22 GHz）領域で得られるペロブスカイト中の電荷キャリア移動度は 75 cm^2/Vs にも及び、電荷生成・電荷輸送・電荷再結合・トラップの観点で特に優れた材料であることが分かった[5]。

これまでの一連の研究から、ペロブスカイト中のホール移動度は有機ホール輸送層（HTL）の移動度よりも 2 桁近く高いため、ペロブスカイト層からホール輸送層へホールが移動すると TRMC 信号が大きく減少することが分かった。したがって、TRMC 法の特徴である「デバイスを作製することなく本来の特性を安定に・正確に評価できる」点に加え、パルスエンドでの減少割合と数μs 後までの減少速度からホール輸送効率を直接評価することで、迅速に新規材料の分子設計とプロセスをスクリーニングできる。図 4 にペロブスカイト薄膜単体とホール輸送層（化合物 1, 2, Spiro-OMeTAD）を塗布したペロブスカイト 2 層膜の TRMC 時間挙動を示す。Spiro-OMeTAD のような高性能 HTL では、1 μs 後にはペロブスカイト中のホールがすべて HTL へ輸送しているのに対し、デバイス性能の低い化合物 2 では 2.2 μs ほどかかり、ピークの減衰率（-19%）も小さい。しかし、化合物 1 では Spiro-OMeTAD を上回るピーク減衰率と速い減衰時間（0.72 μs）を示し、すぐれた HTL であることが分かった。実際に太陽電池素子を作製したところ、TRMC 挙動と一致する性能の相関が判明し、新規高効率 HTL の開発に成功した。

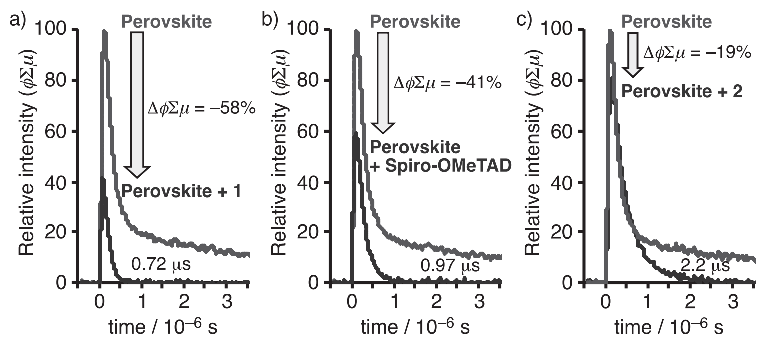


図 4. $MAPbI_3$ 単膜とホール輸送層を塗布した 2 層膜の TRMC 挙動。a) 化合物 1、b) Spiro-OMeTAD、c) 化合物 2。[5]

1) M. M. Lee, J. Teuscher, T. Miyasaka, T. N. Murakami, H. J. Snaith, *Science* **2012**, *338*, 643−647.
2) a) H. Zhou, Q. Chen, G. Li, S. Luo, T.-b. Song, H.-S. Duan, Z. Hong, J. You, Y. Liu, Y. Yang, *Science* **2014**, *345*, 542−546. b) N. J. Jeon, J. H. Noh, W. S. Yang, Y. C. Kim, S. Ryu, J. Seo, S. I. Seok, *Nature* **2015**, doi:10.1038/nature14133.
3) A. Saeki, Y. Yasutani, H. Oga, S. Seki, *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 22561−22572.
4) M. Tsuji, A. Saeki, Y. Koizumi, N. Matsuyama, C. Vijayakumar, S. Seki, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 28−36. b) H. Li, T. Earmme, G. Ren, A. Saeki, S. Yoshikawa, N. M. Murari, S. Subramaniyan, M. J. Crane, S. Seki, S. A. Jenekhe, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14589−14597.
5) H. Oga, A. Saeki, Y. Ogomi, S. Hayase, S. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13818−13825.
6) H. Nishimura, N. Ishida, A. Shimazaki, A. Wakamiya, A. Saeki, L. T. Scott, Y. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15656-15659.

含窒素π共役化合物を基盤とした有機機能性材料の開発

岩永　哲夫・岡山理科大学理学部

【目的】

効率の高い光電変換素子の開発は, 21 世紀の重要課題の一つである光エネルギー(太陽エネルギー)の有効利用と関連して，化石燃料使用による温暖化など，地球規模の環境問題に立ち向かう科学からの取り組みとして，極めて重要な研究課題である．代表的な光電変換デバイスである有機薄膜太陽電池は，低コストかつ低環境負荷の次世代太陽電池として幅広い応用が期待されているが，これまでに達成されている光電変換効率は 7～12 %程度であり，新規材料の提案や方法論の開発が進められている．

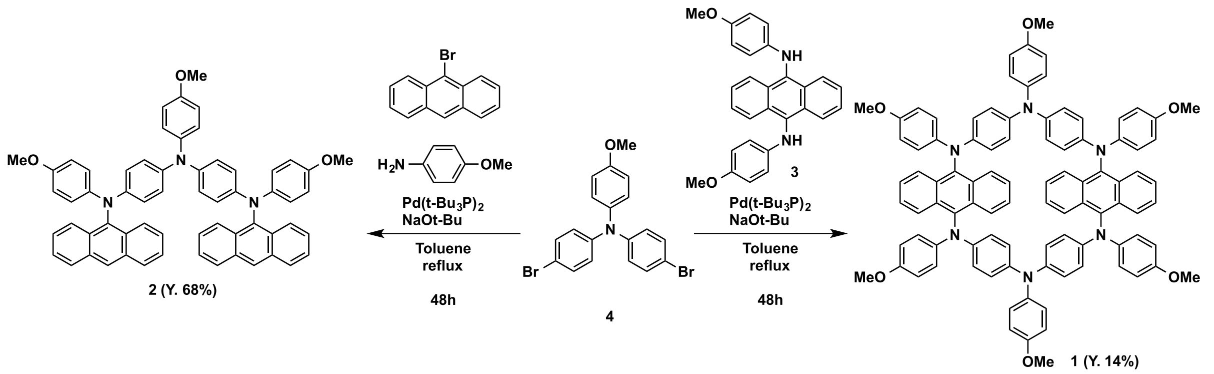
本研究では，汎用元素のひとつである窒素をπ共役ユニットに組み込んだ新しい機能性分子を合成し，機能効率の高い材料を開発することを目的とする．今回，これらの目的を達成するために含窒素芳香族ユニットを組み込んだ大環状化合物を設計し，合成に取り組むこととした．これら分子の合成法を確立し，電子スペクトルなどの分光学的データを収集し，有機太陽電池材料として利用できる分子を選択することとした. 得られたデータにもとづいて構造と物性の相関を精査し, 分子設計へフィードバックすることで高効率な有機太陽電池材料の開発を目指した.

【実験方法】

今回，アントラセン骨格を導入した含窒素大環状化合物 **1** と対照化合物 **2** の合成と電子スペクトル測定を行った．合成した分子の分光学的性質と電子構造に相関を調査するために DFT 計算も行った. また太陽電池材料として利用できるか判断するために, イオン化ポテンシャル測定を京都大学化学研究所にて行った.

【結果と考察】

目的化合物 **1** は 9,10-bis(phenylamino)anthracene 誘導体 **3** と 4,4’-dibromotriphenylamine 誘導体 **4** を用いて，Buchwald-Hartwig カップリングにより赤紫色固体（収率 14%）として得られた．また対照化合物 **2** は合成中間体が不安定であったため,



Scheme 1. Synthesis of Compounds **1** and **2**.

9-bromoanthracene と *p*-anisidine, **4** を用いたワンポットでの Buchwald-Hartwig カップリングにより赤色固体（収率 68%）として得られた（Scheme 1）. 化合物 **1** と **2** は, ^{1}H NMR と ^{13}C NMR スペクトルおよび FAB マススペクトルにより同定した.

化合物 **1** と **2** の酸化還元挙動を調べるためにジクロロメタン中でサイクリックボルタンメトリー（CV）を測定した(Figure 1). 化合物 **1** では 4 対の可逆な 4 電子酸化波が観測され（$E^{1/2}$ = −0.19, −0.08, +0.27, +0.36 V vs Fc/Fc^{+}），化合物 **2** では 2 対の可逆な 2 電子酸化波が観測された（$E^{1/2}$ = −0.17, +0.29 V vs Fc/Fc^{+}）. 化合物 **1** の段階的な酸化波の観測は，トリフェニルアミン部に局在化したラジカルカチオン種と中性ユニットの相互作用によるものと考えられる．化合物 **1** の吸収スペクトルを測定したところ，450〜600 nm に幅広い吸収が観察された．対照化合物 **2** と比較して，45 nm 長波長シフトし, 吸光係数も大きくなった. 環状構造による分子軌道への影響を調査するために DFT 計算を行った. 化合物 **1** のバンドギャップが化合物 **2** と比べて小さくなっており（E^{1}_{gap} = −2.58eV），これは実際の吸収スペクトルにおいて化合物 **1** の最大吸収波長が長波長シフトしていることを再現している.

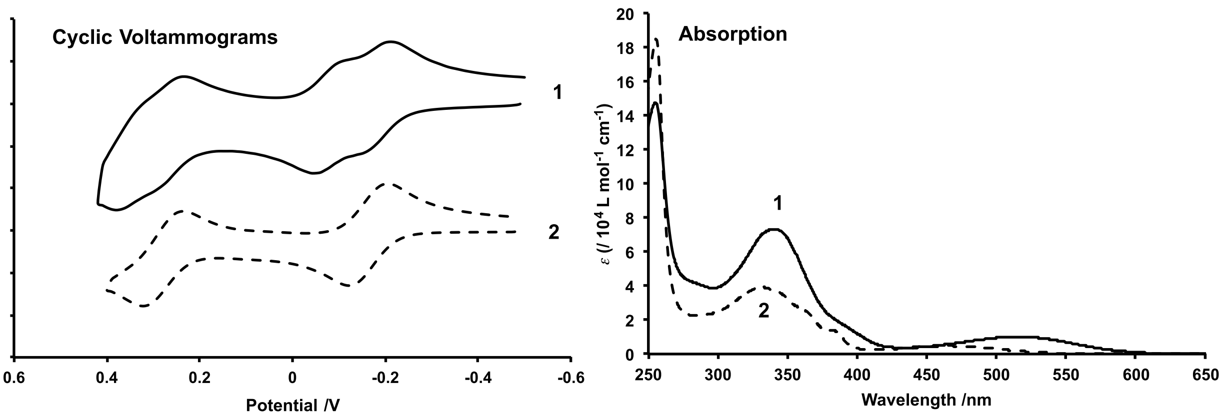


Figure 1. Cyclic voltammograms (CH_2Cl_2 in 0.1 M *n*-Bu_4NPF_6) and absorption spectra (CH_2Cl_2) of **1** and **2**.

化合物 **1** のイオン化ポテンシャル（IP）を測定したところ, −5.26eV と見積もられた. これはペロブスカイト型太陽電池で正孔輸送材料として利用される Spiro-OMeTAD（IP = −5.12eV）と同様な値を示した．しかしながら化合物 **1** の溶解度が悪く，基板への薄膜化が困難であったため，現在導入しているメトキシ基を長鎖アルコキシ基へ変換することで溶解度の向上を図っている.

【まとめ】

アントラセン骨格を組み込んだ含窒素 π 共役化合物を新たに合成し，その分光学的性質を明らかにした．また CV 測定において，アントラセン骨格の導入により分子内に局在化した酸化種が相互作用することを明らかにした．今後，酸化状態での光特性を調べ，その安定性を明らかにしていく予定である．また長いアルコキシ鎖を導入した含窒素大環状化合物の合成も進めていくことで，ペロブスカイト型太陽電池の材料として有用性を確かめていく予定である.

透過電子顕微鏡を用いた
遷移金属酸化物ヘテロ界面における新奇現象の探求

麻生亮太郎・大阪大学産業科学研究所

［目的］

異なる遷移金属酸化物から構成されるヘテロ界面においては、バルクには見られない多彩な物性が発現するために、大きな注目を集めている。近年、酸化物ヘテロ界面の透過電子顕微鏡観察からは、ヘテロ界面における遷移金属に対する酸素の配位環境はバルクとは大きく異なっており、構成原子が同じであっても酸素配位環境には自由度があることが明らかになっている。また、酸素イオンの拡散は電場によって誘起されることも報告されている。これらのことは、ヘテロ界面において電場を印加することで、酸素の配位環境を操作できる可能性を示唆するものである。そこで本研究では、電圧印加によって誘起される、酸化物ヘテロ界面での酸素配位環境の観察およびそれに伴う新奇現象の探索を目的として、酸化物ヘテロ界面の構造および輸送特性評価を行った。

［実験方法］

本研究では、ペロブスカイト型遷移金属酸化物 $La_{0.7}Sr_{0.3}MnO_3$(LSMO)と Nb(5wt%)置換した $SrTiO_3$(STO)とで構成されるヘテロ界面(LSMO/STO)に着目した。ヘテロ界面試料は、パルスレーザー堆積法によって LSMO(膜厚 20nm)を(001)STO 基板上に成膜することで作製した。X 線回折から、LSMO 層はエピタキシャル成長しており、(001) 配向を有していることを確認した。

ヘテロ界面に対して垂直方向に電圧を印加するために、櫛形状にヘテロ構造試料を加工した（図１）。薄膜および基板領域にわたって櫛型構造が形成されているために、印加した電圧によって生じる電流は、薄膜面内方向には拡散せずに、ヘテロ界面に垂直方向にのみ流れる。加工した試料に対して、透過電子顕微鏡(TEM)内で電場印加し電流電圧特性を評価するとともに、透過電子顕微鏡によるその場観察によって、電場印加によって誘起される構造変化の検出を試みた。

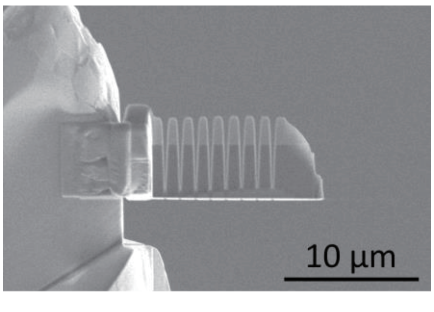


図１：櫛型構造に加工したヘテロ界面試料の SIM 像

[結果および考察]

図２には、作製した櫛型電極試料に対して+10V から-10V の電圧印加によって得られた電流電圧特性を示す。基板から薄膜試料に向かって電流が流れる場合を「+」の極性としてプロットしている。印加電圧が「-」の極性の場合にのみ電流が観測され、その電流の大きさは電圧の印加履歴に依存するために、電流電圧曲線にヒステリシスが観測された。この観測結果は、LSMO/STO ヘテロ界面は整流特性を有しており、さらにヘテロ界面の抵抗は、+10V の電圧を印加した後では高い抵抗状態となり、-10V を印加した後では低抵抗状態へと変化することを示している。また電流電圧曲線におけるヒステリシスは、電圧印加サイクル数に依らず観測されたことから、LSMO/STO ヘテロ界面の抵抗状態の変化は不揮発ものであるといえる。

図３は、+10V から-10V の電圧印加を 3 サイクル施したヘテロ構造の断面 TEM 像である。LSMO/STO 界面領域の LSMO 薄膜のコントラストが、薄膜表面近傍のそれとは大きく異なっていることがわかる。電圧印加前にはこのようなコントラストの変化は観測できなかったことから、界面領域で観測されたコントラストの変化は、電圧印加によって誘起されたLSMO薄膜中の構造変化を反映したものであると考えられる。現在、LSMO/STO 界面における高分解能(S)TEM 観察を行い、観測されたコントラストの変化の起源を解明すると共に、電流電圧特性で見られたヒステリシスと LSMO 薄膜中の構造変化との関連性を調べているところである。

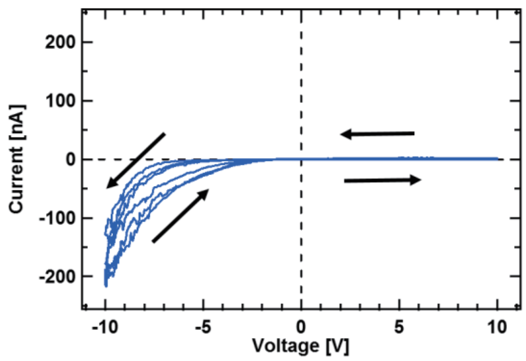


図２：櫛型構造に加工したヘテロ界面試料から得られた電流電圧特性

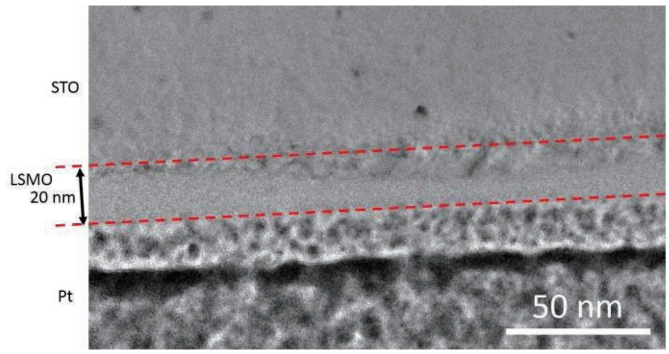


図３：電圧印加後のヘテロ構造試料から得られた断面 TEM 像

酸化鉄系複合酸化物薄膜の磁性、電気伝導性の解明

藤井　達生・岡山大学

【目的】　酸化鉄中の鉄イオンは、多彩な原子価状態を取ることが知られており、強磁性や強誘電性などユニークな物性を示すものが多い。例えば $FeTiO_3$ は、Fe_2O_3 と固溶体を形成することで Fe^{2+}と Fe^{3+}の混合原子価状態を生じ、室温磁性半導体となる可能性が示唆されている。また、希土類鉄酸化物の RFe_2O_4 においては、Fe^{2+}と Fe^{3+}の電荷秩序化に伴う電子強誘電性と大きな光応答性から、新規かつ高効率な太陽電池への利用が提案されている。そこで本研究では、このような混合原子価状態にある酸化鉄系複酸化物として、$Fe_{2-x}Ti_xO_3$ 固溶体および $YbFe_2O_4$ のエピタキシャル薄膜を反応性スパッタ法により作製し、その微細構造と磁気的、電気的特性との関係を検討した。

【実験方法】　$Fe_{2-x}Ti_xO_3$ の成膜は Fe, TiO の 2 種類のターゲットを、一方、$YbFe_2O_4$ の成膜は Fe, Yb_2O_3 の 2 種類のターゲットを備えた RF マグネトロンスパッタ装置により行った。基板はいずれも単結晶サファイア基板であり、1.0×10^{-5} Pa 以下の圧力になるまで排気した後、真空中でアニールすることで清浄表面を得たものを使用した。成膜中は、酸化物を得るため基板近傍に微量の高純度 O_2 ガスを導入し、O_2 分圧を質量分析計により制御しながら成膜した。得られた薄膜の膜厚は、$Fe_{2-x}Ti_xO_3$ および $YbFe_2O_4$ について、それぞれ約 100nm と約 50nm であった。また、薄膜の構造、物性評価として、X 線回折（XRD)、透過型電子顕微鏡（TEM）観察、蛍光 X 線分析（XRF)、磁化測定(SQUID－VSM)、および直流 4 端子法による電気伝導度測定を実施した。

【実験結果】　図 1 にα-Al_2O_3(100)上に作製した $Fe_{1.2}Ti_{0.8}O_3$(100)薄膜の電気抵抗の電流方向依存性およびその成膜条件依存性を示す。(100)配向膜では、電気伝導容易面である *c* 面と困難軸である *c* 軸の双方が膜面内に存在するため、電気伝導に異方性があるが、その程度は成膜時の酸素流量(Q_{O2})に大きく依存することが明らかになった。そこで最も大きな異方性を示した Q_{O2}=0.6 ccm と、異方性が小さい 0.8 ccm の薄膜について、その微細構造を TEM 観察した結果を図 2 に示す。異方性が小さい薄膜は、異方性が大きな薄膜と比較し、成長方向に多数の結晶粒界が生じており、しかも、FFT 解析の結果、その多くは双晶境界となっていることがわかった。すなわち、電子の移動が粒界で散乱されることで電気伝導異方性が低下したものと思われる。

同様に $YbFe_2O_4$ 薄膜について、基板温度 1050℃で成膜した試料の XRD 結果を図 3 に示す。いずれの薄膜も、(001)配向した $YbFe_2O_4$ 相がエピタキシャル成長していることが確認できた。しかし、定比組成である Fe/Yb=2.0 においては $Yb_2Fe_3O_{17}$ が不純物相として出現しており、Fe 過剰となる Fe/Yb=3.0 において、当該不純物相は消失した。よって Fe/Yb=3.0 の組成で、酸素分圧をやや増加させ成膜したところ、ほぼ単相の XRD パターンを示す $YbFe_2O_4$ 薄膜が生成したので、その磁気特性を図 4 に示す。$YbFe_2O_4$

のキュリー点に相当する 260 K において磁化の立ち上がりが観測され、化学量論性に優れた $YbFe_2O_4$ 相の成膜に成功したと言える。しかし室温以上の温度域においても磁化を持っており、これは過剰量の Fe に由来する Fe_3O_4 相の存在によるものであった。

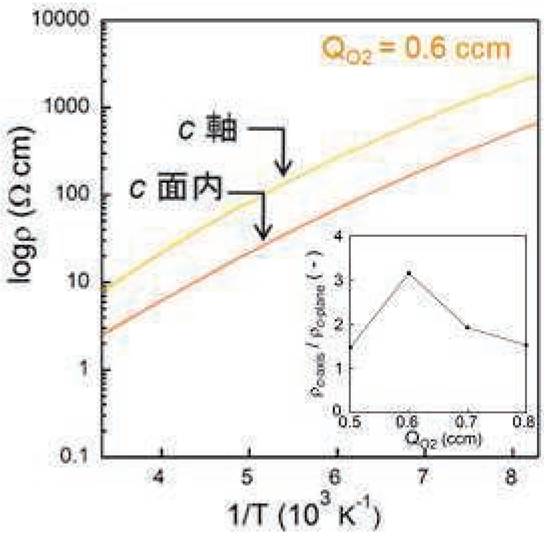


図 1. $Fe_{1.2}Ti_{0.8}O_3$(100)薄膜の面内電気抵抗の異方性と成膜時の酸素流量依存性

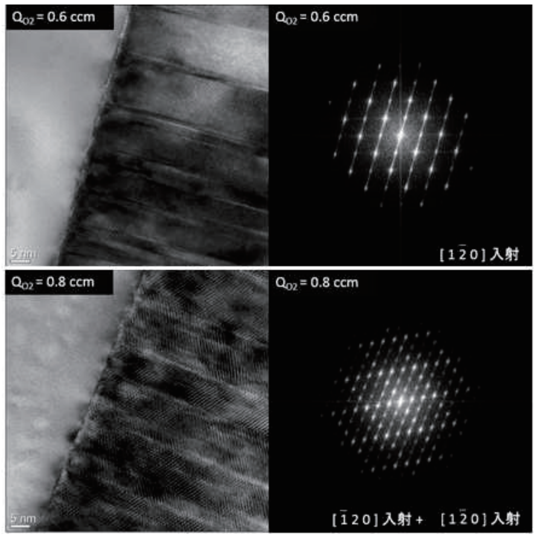


図 2. 異なる成膜条件で作製した $Fe_{1.2}Ti_{0.8}O_3$ 薄膜の TEM 観察像とその FFT 変換像

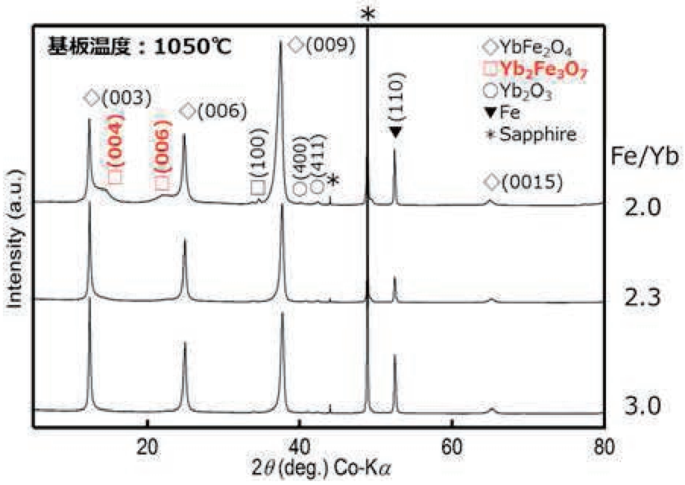
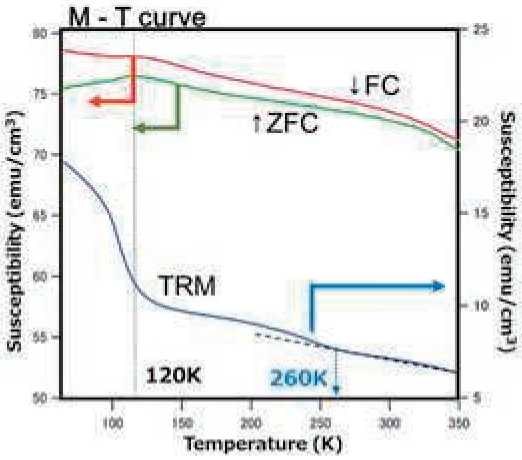


図 3. 種々の Yb/Fe 組成比で作製した $YbFe_2O_4$ 薄膜の XRD パターン



【成果報告】学会発表

1. 岡村直耶, 岡田高彰, 中西真, 狩野旬, 池田直, 藤井達生, スピンコート法によるエピタキシャル $YbFe_2O_4$ 薄膜の作製, 紛体粉末冶金協会 27 年春季大会, 東京, 3-48A.
2. T. Numta, H. Nakahata, M. Nakanishi, J. Kano, T. Fujii, N. Ikeda, Synthesis of multiferroic $YbFe_2O_4$ thin films by reactive sputtering, 25th MRS-J, Yokohama, A1-010-006.
3. 中畑大輝, 沼田知也, 中西真, 狩野旬, 藤井達生, 池田直, スパッタ法による電子強誘電体 $YbFe_2O_4$ 薄膜の作製と評価, 日本セラミックス協会 2016 年年会, 東京, 1P027
4. 北園昌弘, 福富大地, 中西真, 狩野旬, 藤井達生, “スパッタ法によるエピタキシャル $Fe_{2-x}Ti_x$(100)薄膜の作製”, 日本セラミックス協会 2016 年年会, 東京, 1P072.

薬物送達を指向した機能性ペプチド修飾型エクソソームの開発と展開

中瀬生彦・大阪府立大学

【目的】脂質二重膜で囲まれた小胞（100 nm 程度の大きさをもつ）エクソソームは、生体を構成するほぼ全ての細胞から分泌され、血液や唾液、尿や精液等のあらゆる体液中に多量に存在する[1]。エクソソームの内部には、microRNA や酵素等の機能性分子が内包されており、周辺の細胞によってエクソソームが取り込まれると、それらの細胞機能が制御されることが明らかにされている[1]。現在、患者から採取したエクソソーム内包 microRNA を調べることでがん診断を行う技術開発が注目されている。また一方でエクソソームは、①細胞自らが調製した機能性分子を内包、もしくは人工的な機能性分子を外から内包させることが可能、②エクソソーム膜に目的タンパク質を自由に構築可能、③細胞からほぼ無限に分泌、④毒性が無い、⑤自己のエクソソームを用いた場合は免疫原性にならないといった理由から、次世代型ドラッグデリバリー（DDS）のツールとしてもその技術開発が大きく期待されている。現在我々は、機能性ペプチドを利用したエクソソームの DDS ツールとしての研究開発を進めており、本研究課題（化学研究所 二木史朗 教授との共同研究）で実施した、エクソソームの細胞内移行促進の為の、膜透過性アルギニンペプチドを利用したエクソソーム送達法の開発研究について、その成果を報告する。

【方法】本研究で利用した膜透過性アルギニンペプチド（オクタアルギニン、R8）は Fmoc 固相法で合成し、MALDI-TOFMS で目的分子量の確認を行った。エクソソーム膜表面へのペプチド修飾の為、Fmoc 固相合成においてペプチドの N 末端にステアリン酸を脱水縮合させることでアシル化を行った。細胞内へ取り込まれたエクソソームを可視化する為に、CD63-GFP を発現したヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞から分泌された蛍光標識エクソソーム（CD63-GFP-exosome）を超遠心法[2]で単離して実験に用いた。細胞内移行実験では、血清含有（10% FBS）培地中で蛍光標識エクソソームを各細胞に取り込ませた後、共焦点顕微鏡観察、及び、フローサイトメーターで細胞内蛍光シグナルの検出を行った。

【結果と考察】

最近我々は、アクチン骨格依存的なマクロピノサイトーシス経路が、エクソソームの細胞内移行において重要な経路であることを見いだしている[3]。アクチン骨格依存的なラメリポディア構造を伴うマクロピノサイトーシス経路は、無秩序に細胞のあらゆるところで形質膜が大きな波打ち構造をとることで、細胞外物質を大きく囲い込み、約 1 μm もの大き

さで細胞外物質を取り込む。我々は、マクロピノサイトーシスを積極的に誘導するがん受容体（epidermal growth factor receptor 等）の活性化や、がんの悪性化に関わる K-Ras 変異体発現によって、エクソソームの細胞内取り込み量が顕著に上昇することを明らかにしている[3]。一方で、我々が長年研究を進めている膜透過性アルギニンペプチドは、効率的な細胞内移行性を有し、細胞内導入キャリアーとして広く用いられている[4, 5]。そのアルギニンペプチドは、がん細胞膜表面に発現するシンデカン-4 といったプロテオグリカンと相互作用することで細胞内へシグナル伝達を誘起し、最終的にマクロピノサイトーシスで細胞内へ移行することが示されている[4-6]。そこで本研究では、エクソソームの膜表面に新たにアルギニンペプチドを搭載させることで、エクソソーム自体で効果的にマクロピノサイトーシスを引き起こさせ、細胞内へ効率的に取込ませることを目的に検討を行った。

本研究では代表的な膜透過性アルギニンペプチドの一つである R8 ペプチドを用いて実験を行い、ペプチドの N 末端にステアリル基を導入することで、エクソソームとペプチドを混ぜるだけでエクソソーム膜上にペプチドが提示されることを狙った。その結果、エクソソームの細胞内移行性が顕著に促進し、例えばヒト子宮頸癌由来の HeLa 細胞を用いた実験では、10 µg/ml の CD63-GFP-exosome にステアリル基を有する R8 ペプチド（最終 16 µM）と混合させることで約 30 倍も細胞内移行が上昇（24 時間）することが確認されている。一方でステアリル基を導入していない R8 ペプチドの場合はエクソソームの細胞内移行に影響を及ぼさないことも明らかとなり、本手法でエクソソーム膜へステアリル化アルギニンペプチドが効果的に修飾されることで、移行効率を上昇させることが示された。また、マクロピノサイトーシスのマーカーであるデキストラン（分子量約 7 万）の細胞内取り込みについて調べた結果、R8 ペプチドを膜上に提示したエクソソームによって有意に細胞内移行が上昇することから、アルギニンペプチドをエクソソーム膜に修飾することで、エクソソーム自体が効果的にマクロピノサイトーシスを引き起こし、細胞内移行が促進されていることが明らかとなった。

本研究により膜透過性アルギニンペプチドを利用した極めて簡便で効果の高いエクソソーム送達法を構築することに成功した。本研究成果により、生理活性を有するエクソソームの細胞内導入に大きく貢献することが期待され、エクソソームを利用した薬物送達研究において有用な基礎的知見・技術になると強く考えられる。

【参考文献】

[1] van den Boorn, J.G. *et al. Nat. Biotechnol.* 29, 325-326 (2011).
[2] Théry, C. *et al. Curr. Protoc. Cell Biol.* 30, Chapter 3, Unit 3.22 (2006).
[3] Nakase, I. *et al. Sci. Rep*. 5, 10300 (2015).
[4] Nakase, I. *et al. Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 598-607 (2008).
[5] Nakase, I. *et al. Acc. Chem. Res.* 45, 1132-1139 (2012).
[6] Nakase, I. *et al. BBRC* 446, 857-862 (2014).

2015-66

膜透過ペプチドを用いた乳癌細胞における poly(ADP-ribose)の検出法の開発

奥田明子・新潟大学医学部保健学科

1.背景・目的

膜透過ペプチド（cell-penetrating peptide, CPP）は、生細胞内へと様々な積荷（薬剤、タンパク質、オリゴ核酸など）を運び込むことができる。既に「創薬」における『ドラッグデリバリーシステム』ではCPPは必要不可欠なツールとなっているが、「臨床検査」では“生細胞へ物を運ぶ”という特性を生かして、『コンパニオン診断』への応用など新たな検査法の開発が期待されている。

分子標的治療薬は、癌細胞特有の分子を標的とする副作用の少ない治療薬であり、効果的な治療の為には、それぞれの患者の癌細胞を精査し適合性を判断する『コンパニオン診断』が必要とされる。この診断には、薬の効果や副作用を予め予想するような遺伝子検査、薬剤標的となるタンパク質や酵素などの発現量分析などが含まれる。BRCAタンパク質は二本鎖DNAの修復に重要な役割を担うタンパク質であり、この遺伝子の変異は高頻度で家族性乳癌を誘起する。近年、PARP［poly（ADP-ribose）polymerase］阻害剤が*BRCA*変異を有する癌細胞に対して選択的かつ強力な抑制効果を示すことが報告された。そこで、「*BRCA*変異細胞中のDNA損傷の程度ならびにPARPによる修復効率により癌の悪性度や併用抗癌剤の効果が規定される」と仮定し、この妥当性を検討する上で、DNA損傷に応じて増加するpoly(ADP-ribose)（PAR）量が指標になるのではないかと考えた。本研究では、PARP阻害剤やその他の抗がん剤の併用を検討できるシステムの構築を目指し、膜透過ペプチドを用いた生細胞内におけるPARの検出を試みた。

2.方法

CPPとしてオリゴアルギニン(r12)に膜透過促進配列Pas（FFLIPKG）[1]配列を一部改変したものを二つ繋げ、全てD体アミノ酸からなるdPas-r12を使用した。細胞への抗体導入は、CPP（20μM dPas2-r12）と蛍光ラベル抗体（2μM Alexa Fluor 488 rabbit anti-mouse IgG, Thermo Fisher）を室温にてインキュベートして複合体を形成させ、HEK293細胞に加えた。一晩培養後、共焦点レーザー顕微鏡により観察を行った。細胞内における相互作用検出は、CoralHue Fluo-chase kit（Amalgaam）をもとにしてKGN安定発現株（HEK293 p65-KGN）を作製した。外側からdPas2-r12によって導入したp50-KGCと、細胞内で発現させたp65-KGNとの相互作用を緑色蛍光タンパク質KGの再構成系を用いて検出を行った。

3.結果および考察

CPPの主な導入経路はエンドサイトーシスであり、導入物質の多くはエンドソーム内へと留まる。しかし、CPPにPasなどの配列を付加することでペプチドをサイトゾルへと拡散させることができる。これまでに、Pas2-r12によってクサビラグリーン（KG、Amalgaam）

（約 25 kDa）や EGFP（Clontech）（約 27 kDa）などのタンパク質がサイトゾルへ拡散することが分かっている（投稿準備中）。細胞内の PAR 化を検出する為に、抗体による直接検出法を試みた。核膜孔の通過は分子量の制限があり抗体などの大きな分子は核内へは移行されないとされていたが、実際に生細胞において抗体を導入した例はほとんどない。そこで、Pas2-r12 によって蛍光ラベルされた抗体の導入を行い、共焦点レーザー顕微鏡による観察を行ったところ、抗体に由来する蛍光が細胞質全体に拡散する様子が観察された（図1）。しかし、核内への局在はほとんど見られなかった。この結果から、IgG（約 150 kDa）は、核膜孔を通過することができず核内への導入は困難であることが示唆された。検出対象である PAR は、核内の DNA 損傷部位に起こる。よって、PAR を認識する Fab（約 60 kDa）や PAR 結合ドメイン（RNF146 の WWE ドメイン 約 10 kDa）などの小分子を利用するなど更なる検討を必要とする。

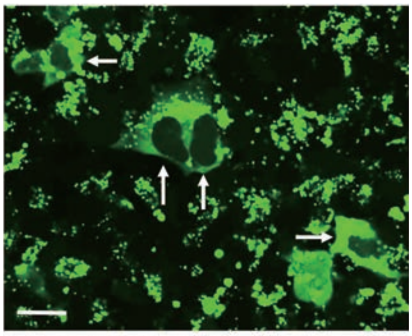


図1 dPas2-r12によるIgG-Alexa488の導入 矢印で示す細胞内でサイトゾルへの拡散が観察された。核への局在はみられなかった。スケールバーは20μmを示す。

一方、細胞内に導入した PAR 認識分子の標的認識を感知する方法として、PAR を認識すると同時に蛍光を発するような仕組みにしようと考えた。そこでまず、細胞外から加えた物質が細胞内に導入されて、標的へ近接すると蛍光を発するようなシステムの構築を目指した。蛍光タンパク質 KG の再構成を利用し、適切な部位で 2 分割した KG の断片 KGN（N 末端側）と KGC（C 末端側）に、相互作用ドメイン p65 と p50 をそれぞれ連結した。p50-KGC は His6-タグを付加し大腸菌で発現させて精製し、Pas2-r12 により KGN 安定発現株（HEK293 p65-KGN）へと導入した。その結果、KG の再構成による蛍光を捉えることができた（図 2）。これは、細胞外から導入した p50 がサイトゾルへと拡散し、細胞内の p65 を認識して結合することで KG が再構成されたことを示す。今後、PAR 特異的認識検出系を構築し、図 3 に示すような *BRCA* 変異細胞における PAR の検出を目指したい。

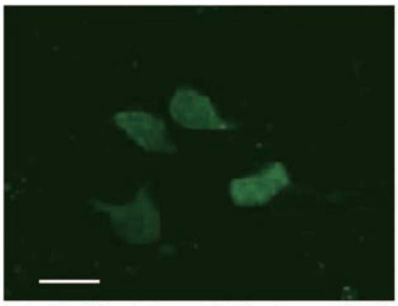


図2 標的ドメインの認識によって生じたKGの再構成 p50-KGN安定発現株にdPas2-r12によってp65-KGCを導入。細胞内に再構成によるKG由来の蛍光が観察された。スケールバーは20μmを示す。

［ 参考文献 ］1）Takayama K. *et. al.* J. Control. Release 138, 128-133（2009）

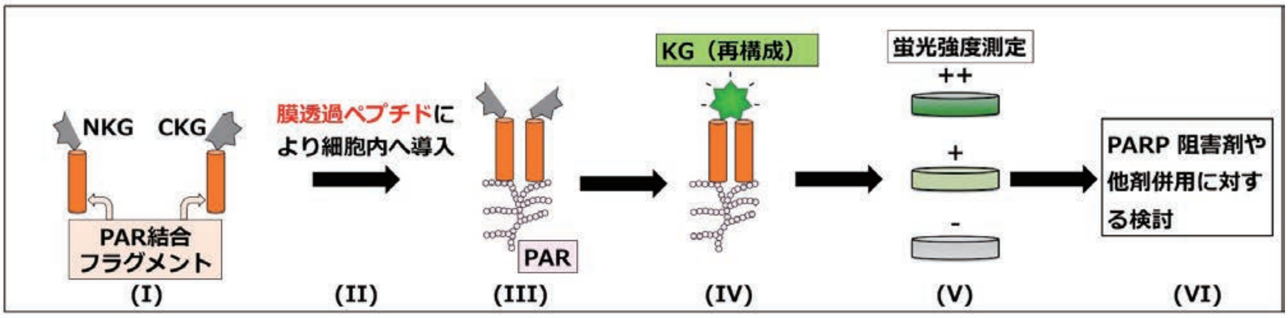


図3 PARP 阻害剤効果の評価法 (I) NKG と CKG を PAR 結合フラグメントと結合させる。(II) これらを膜透過ペプチドにより *BRCA1* 変異細胞へ導入。(III) 細胞内で抗体部分が PAR を認識し結合。(IV) NKG と CKG が再構成され蛍光を発する。(V) 蛍光強度測定。(VI) PARP 阻害剤に対する感受性や他の抗癌剤との併用について検討。

2015-67

膜透過ペプチドを用いた消化管組織への物質輸送法開発

大橋若奈・富山大学大学院 医学薬学研究部

【目的】

腸管上皮幹細胞を含む腸陰窩または、腸管上皮幹細胞を体内から取り出し、細胞外基底膜成分を多く含むゲル（マトリゲル）中で種々の成長因子とともに培養すると、自己複製と分化を繰り返しあたかも生体内の腸管組織を模した 3 次元組織"mini-gut"を構築する。このように生体外で培養した mini-gut を炎症などにより傷害を受けた腸組織へ移入すると損傷部位に生着し組織修復を担うなど生体への移植も可能であることが報告され、再生医療、がん治療をはじめとした臨床応用が期待される。この組織培養法は、まずマウス小腸上皮細胞で確立され、その後大腸、胃、膵臓、肝臓などの組織やヒト由来組織へと応用されている。培養組織に対してはレトロウイルス、レンチウイルスなどのウイルスベクターを利用した遺伝子導入が可能である。しかしながら、これらのウイルスベクターはマトリゲル中に浸透しない。このため、遺伝子導入の過程においては、マトリゲル中から組織を取り出し、さらに酵素処理などにより構築された組織を分散してウイルス感染を行い、その後に再度マトリゲルへ埋め込み、組織構築を促すなどの工夫を必要とする場合があり、導入に要する期間の長期化、導入効率、導入可能物質などにおいて課題が存在する。本研究では、膜透過ペプチドによる培養マウス腸管上皮組織への物質輸送の可能性について検討を行った。効率的に細胞内へ透過する膜透過ペプチドは、ウイルスベクターに比べてサイズが小さくマトリゲル中に浸透しうる。膜透過ペプチドを用いることにより、マトリゲル中にて培養した組織に対して、その構造を破壊することなく物質の導入が可能となることが期待される。

【方法】

C57BL/6J マウスより小腸を採取し、EDTA 処理により腸陰窩を得た。得た腸陰窩を Corning 社製マトリゲルマトリックス中に懸濁しゲル化した後、EGF、R-spondin1、Noggin を添加した Advanced-DMEM/F12 培地 (ENR-ADF 培地) にて培養した。FITC-GABA-R8-amide ペプチドを ENR-ADF 培地へ添加して一定時間培養した後、培地を交換し、PBS で洗浄後、ホルマリンによる固定を行った。PBS による洗浄の後、Hoechst33342 及び Phalloidin-Rhodamine による染色を行い蛍光顕微鏡観察によって評価した。

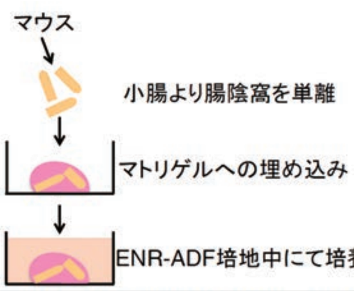


図1.腸陰窩培養の模式図。採取した腸陰窩をゆるい固形状態のマトリゲル中に埋め込み、ENR-ADF液体培地中にて培養を行う。

【結果と考察】

マウス小腸より採取した腸陰窩はコラーゲンなどの細胞外基質からなるマトリゲル中にて培養を行う。これまでの検討から、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入では、ウイルスを培地中に添加しても、マトリゲル中に入り込めないため腸陰窩へ到達せずほとんど感染しないことが報告されている。また、マトリゲルから取り出した状態では腸陰窩の生存率は著しく下がる。このため、腸陰窩をマトリゲル中に埋め込んだままの状態で輸送可能な物質輸送法の重要性は高い。FITC 標識を行った GABA-R8-amide ペプチドのマトリゲルの透過及び培養腸陰窩への到達について蛍光顕微鏡観察により検討を行った。

腸陰窩をマトリゲル中にて培養を行い、FITC-GABA-R8-amide ペプチドを ENR-ADF 培地へ添加し30分経過後の取り込みの様子を観察した結果を図 2 に示す。図中黄色矢印で示すように Phalloidin により腸陰窩の内腔側辺縁が染色され、腸陰窩外側の輪郭を縁取るように FITC-GABA-R8-amide ペプチドが到達している様子が観察された。すなわち、FITC-GABA-R8-amide ペプチドは培地中への添加によりマトリゲル中へ容易に浸透し、培養腸陰窩へ接着可能なことを示している。このような FITC-GABA-R8-amide ペプチドの培養腸陰窩への接着は、培地添加 3 時間後においても観察された。その一方で、18 時間経過後においては、蛍光強度はかなり減弱した。FITC-GABA-R8-amide ペプチドの細胞内移行については、共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いた更なる解析を必要とする。

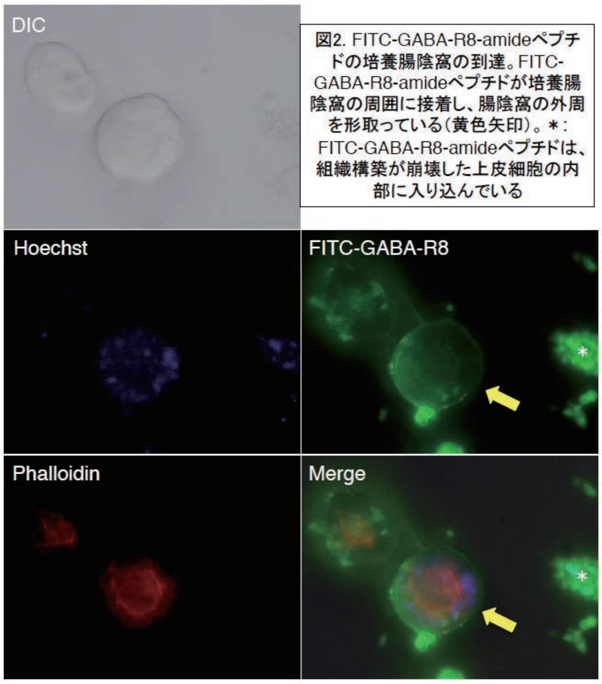


図2. FITC-GABA-R8-amideペプチドの培養腸陰窩の到達。FITC-GABA-R8-amideペプチドが培養腸陰窩の周囲に接着し、腸陰窩の外周を形取っている（黄色矢印）。＊：FITC-GABA-R8-amideペプチドは、組織構築が崩壊した上皮細胞の内部に入り込んでいる

腸陰窩の培養はマトリゲル中で行うのが必須であり、この培養状態を維持したまま核酸、酵素などの導入を可能とする物質輸送法の必要性は高い。本検討により、FITC-GABA-R8-amide ペプチドが容易にマトリゲル中の腸陰窩へ到達することを見出した。腸陰窩はタイトジャンクション構造が高度に発達し物質の透過は極性を持って厳密に制御されている。このような極性と物質移動の方向性を規定する分子機構と膜透過ペプチドの利用を検討することで、マトリゲル培養中の腸陰窩への物質輸送法についての新しい展開となり得ることが期待される。

2015-68

微細気泡の特性評価および作物のイオン取り込み効率

二瓶直登・東京大学大学院農学生命科学研究科

[目的]

微細気泡水は大気と水のみから作ることのできる環境負荷の小さな水であり，種々の応用研究が進められている。微細気泡が水中で長時間存在できるのは，微細気泡が水から受ける圧力と表面電荷に由来する反発力が釣り合うためだとされる。このような表面電荷が植物の無機イオン（養分）の取り込みに何らかの影響を与えるのではないかと考えた。ダイズを用いたこれまでの試験より、微細気泡水ではカチオン（Cs^{+}）吸収を促進するが、これは表面がマイナスに荷電している微細気泡が地下部（根）表面に付着し、カチオンが微細気泡に吸着するため吸収が向上したものと想定している。

本プロジェクトでは，養分の取り込み効率に関する知見を元にしてダイズ以外の作物がイオンを取り込む際の微細気泡水の影響について報告する。また、微細気泡の特性評価として、微細気泡を保存する際の容器の材質、容量の影響も検討したので併せて報告する。

[実験方法]

養分の取込効率を検討するため、精製水、微細気泡水（IDEC 社 FZ1N10-Ⅰで１時間作成)、シリカ粒子（シーホスタ KE-W10、日本触媒）を用いて溶液を作成し（表１)、^{22}Na、^{42}K、^{86}Rb、^{137}Cs、^{32}P を各溶液に添加した。レタス幼植物を 2 時間浸漬後，^{32}P 以外は地下部を切り取り、Ge 半導体検出器(SEIKO NOMAD)で放射性核種毎のγ線を測定（cpm）し、2 時間当たりの単位重量当たりの吸収量（cpm/g）として算出した。32P を吸収したレタス幼植物は、イメージングプレート（GE ヘルスケア）に添付した。

微細気泡水を保存する際の容器の影響を検討するため、上記と同様に作成した微細気泡水を、ポリプロピレン（PP）質（アイボーイ）の 2000ml と 250ml、ガラス容器の 1000ml と 100ml に入れ、12 時間冷蔵庫内で保存したサンプルの微細気泡水密度（個/ml）と微細気泡直径（μm）を測定した。

[結果と考察]

図 1 にレタス地下部の微細気泡水およびシリカ粒子水に溶存した ^{22}Na，^{42}K,^{86}Rb,^{137}Cs 吸収量（cps/g）を精製水を 1 として示した。図 1 より Na、K、Rb、Cs の吸収は，精製水より微細気泡水に浸漬する方が大きかった。微細気泡水の上昇率はダイズを用いた試験より小さかったが、レタスでもこれまでと同様の傾向を示した。表面がマイナスに荷電しているシリカ粒子水でも同様の結果となったことから、微細気泡水に溶存したカチオン（Na、K、Rb、Cs）の吸収が促進したのは、表面がマイナスに荷電している微細気泡が地下部（根）表面に付着し、カチオンが微細気泡に吸着するため地下部周囲の濃度が上がり、吸収が向上したものと考えられた。図 2 に異なる pH ごとの ^{32}P 吸収に関わるオートラジオグラフィを示

した。pH が上昇するとアニオンである ^{32}P の吸収が低下する傾向はダイズと同様であったが、精製水と微細気泡水の比較ではダイズと異なり（ダイズでは微細気泡水に溶存した ^{32}P の吸収が抑制）、^{32}P の吸収に判然とした差はみられなかった。

保存容器別の微細気泡水の密度と直径を図 3 に示した。容量が小さくなるほど微細気泡水の密度が小さくなり、直径は大きくなった。これは、微細気泡水に対する容器面積が容量の小さい方が大きく、微細気泡水が容器に接する割合が多くなり、浮遊する微細気泡が少なったものと考えられる。また、微細気泡水の密度の低下から、浮遊する微細気泡同士の凝縮が進み、直径が大きくなったものと推察された。材質の違いについては、PP よりガラス質の方が密度の低下が抑えられる傾向はあったが、同一容量で比較できなかったため、判然とはしなかった。

表1　供試した微細気泡またはシリカ粒子

	メディアン径 μm	濃度 個数/ml
精製水	−	−
微細気泡水	0.629	1.18E+06
シリカ粒子水	0.206	1.94E+06

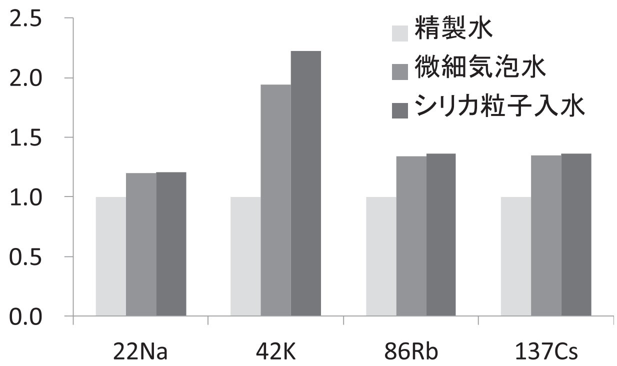


図 1　各溶液に溶存した ^{22}Na,^{42}K,^{86}Rb,^{137}Cs 吸収

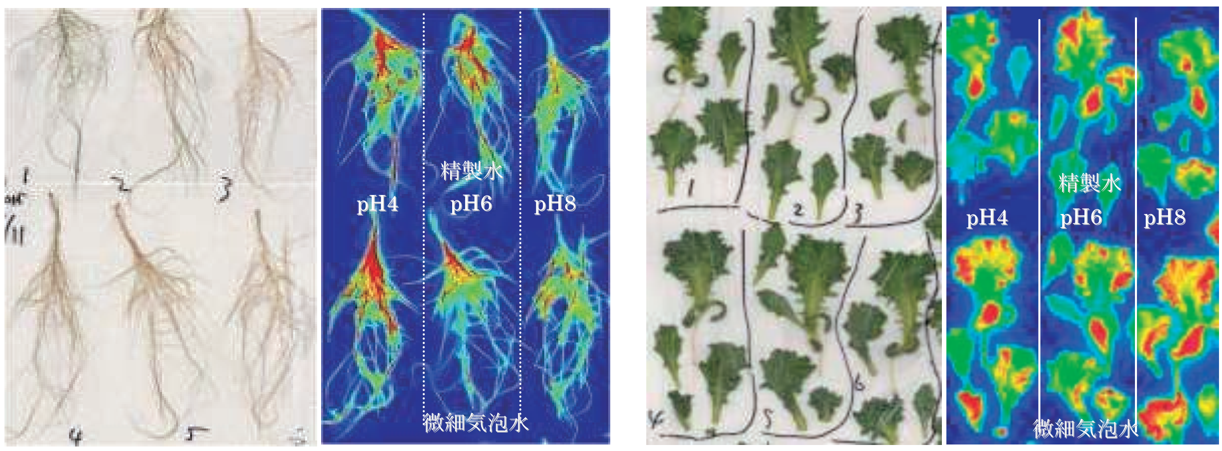


図 2　異なる pH の精製水と微細気泡水に溶存した ^{32}P の吸収（左：地下、右：地上）

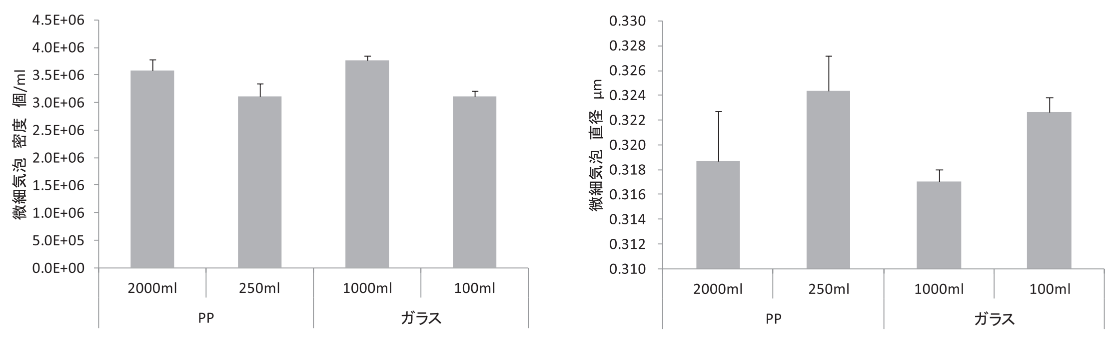


図 3 保存容器の材質と容量が微細気泡の密度（左）と直径（右）への影響

[成果報告] 特になし

光散乱分光法を用いた酸化物ガラスにおけるランダム性の評価

是枝聡肇・立命館大学

【背景】

ガラス材料における音速，弾性定数，音波減衰などの音響特性は，試料の作製プロセスの違いやドーパントなどの化学特性の違いに対して敏感に変化する．そのため，ガラス材料における音響特性を精密に測定することにより，逆に，作製プロセスやドーパントの違いによって材料内部にどのような物理的・化学的な差異がもたらされているかを議論することが可能である．ガラス材料の音響特性については，従来は音速あるいは弾性定数の測定[1]が中心であったが，音波減衰についてはその減衰量が極めて小さいために精密な測定が難しく，音速や弾性定数に比べるとこれまでにあまり多くの報告はなされていない．音波減衰は音波（フォノン）の寿命に反比例して大きくなり，粘性またはガラス内部の局所的な構造の乱れを反映する．また，音速と組み合わせることによって，内部摩擦という物性指数を導くことができる．研究代表者は、これまで、国内で唯一である、音速と音波減衰を同時に精密測定することが可能な高分解能誘導ブリルアン散乱分光システム[2]を用いて、光散乱を用いた材料物性に関する研究に取り組んできた。本研究では、国内の酸化物ガラス研究において実績を挙げている京都大学化学研究所の正井博和助教と協力し、酸化物ガラスを対象とした物性評価をおこなった。

【実験】

まず、申請者が用いている高分解能誘導ブリルアン散乱分光システム[2]について説明する．このシステムでは，超音波周波数については 5 桁の精度，超音波減衰については 10/cm 以下（ブリルアン線幅の単位で数十 kHz）という非常に高い分解能で精密に測定することが可能となっている．図 1 は周波数変調法を導入して高感度化をした誘導ブリルアン利得分光システムの概略である．誘導ブリルアン散乱では，2 台のレーザーの周波数差（数十 GHz）によって生じる物質内部の屈折率のうなりによって，そこを通過するレーザー光を変調する．2 台のレーザーの周波数差が音波の周波数と共鳴すると，屈折率の変調が激しくおこり，レーザー光が増幅を受けるので，2 台のレーザーの周波数差を掃引しながら一方のレーザー強度を測定することにより，レーザー光の単色性で決まる非常に高い周波数分解能で音波のブリルアンスペクトルを取得することが可能である．

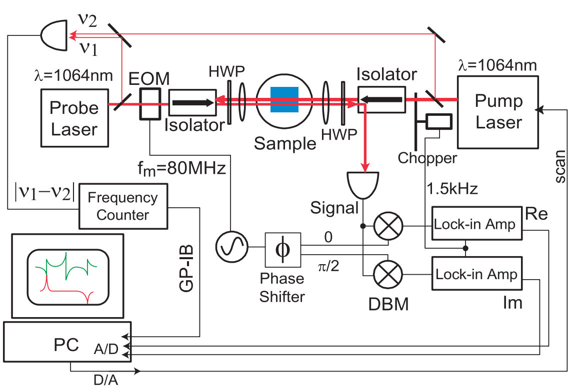


図 1 周波数変調誘導ブリルアン利得分光システム

【結果および考察】

本研究では、測定用試料として、合成石英（SiO_2）ガラス試料を選択し、作製法、および、ハロゲン濃度の異なる試料について物性評価を行った。試料としては，旭硝子社製、および、Cl を含んだ SUPRASIL-F300（信越石英社製）を用いた。一方、無共溶媒ゾルーゲル法[3]を用いて作製した SiO_2、および、F ドープ SiO_2 ガラス[4]を選択した。これら計 4 種類の試料表面は鏡面研磨し，屈折率および密度は別途測定を行った．図２に，測定されたブリルアンスペクトルの一例を示す．周波数変調を考慮に入れたスペクトルの解析から，ブリルアン周波数（図では中心周波数）および線幅が求まり，屈折率と密度の測定値と組み合わせることによって弾性定数，超音波減衰，内部摩擦などの物性値を抽出できる．現在のところ，フッ素の含有による弾性定数の増加，内部摩擦の減少などが明らかになっており、今後は、より詳細に検討をおこなってゆく。

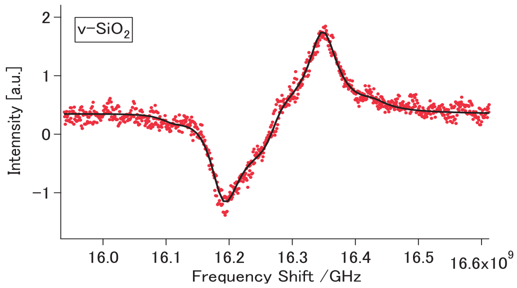


図 2 シリカガラスに置いて測定された誘導ブリルアンスペクトル

【参考文献】

[1] 櫛引淳一ほか，電子情報通信学会技術研究報告 **110**, 23-28 (2010)

[2] T. Sonehara et al, *J. Opt. Soc. Am B*, **24**, 1193-1198 (2007).

[3] K. Kajihara, M. Hirano, H. Hosono, *Chem. Commun*. 2580-2582 (2009).

[4] R. Maehana, S. Kuwatani, K. Kajihara, K. Kanamura, *J. Ceram. Soc. Jpn* **119,** 393-396 (2011).

【成果報告】

◆ 査読付き論文

1. H. Masai, S. Matsumoto, Y. Ueda, **A. Koreeda**, *submitted.*
2. H. Masai, **A. Koreeda**, Y. Fujii, T. Ohkubo, S. Kohara, *submitted.*
3. H. Masai, S. Kohara, **A. Koreeda**, S. Okumura, T. Ohkubo, *submitted.*

◆ 国際学会発表

1. H. Masai, **A. Koreeda**, Y. Fujii, T. Okubo, and S. Kohara, Photoluminescence of Sn^{2+}-centere as prove of transient state of supercooled liquid. 11th International Symposium on Crystallization in Glasses and Liquids (Oct. 11 - 14, 2015, Nagaoka, Japan) 他 2 件

◆ 国内学会発表

1. 「ガス浮遊炉を用いて作製した SiO_2 ガラスの構造」 正井博和，小原真司，**是枝聡肇**，藤井康裕，尾原幸治　第 76 回応用物理学会秋季学術講演会
2. 「誘導ブリルアン散乱によるシリカガラスの高分解能音響フォノン分光」 三澤七菜美，宮野晃，藤井康裕，**是枝聡肇**，正井博和，梶原浩一　日本物理学会 第 71 回年次大会　他 3 件

セシウムイオンの土壌への吸着および作物への取り込み挙動の解明

藤村恵人・農研機構東北農業研究センター

[緒言]

2011 年の東京電力福島第一原発事故により種々の放射性物質が環境中に飛散した。その中で ^{137}Cs は半減期が比較的長く、また質量も比較的小さいため、広範囲に長期にわたって影響を与えることが知られている。

環境に放出された ^{137}Cs は、土壌における粘土鉱物などの陽イオン交換サイトに吸着される。付着初期は比較的容易に脱離するが、時間の経過とともに固定化が進行し脱離しにくくなる。^{137}Cs による汚染程度が比較的低い地域では農業生産が行われているが、作物によるセシウムの取り込みについては不明瞭な点が多く、安全安心な農業生産のためには、セシウムの作物への移行メカニズムについての理解を進める必要がある。また、汚染程度が比較的高い地域においては重機による土壌表面の剥ぎ取りが行われており、排土はフレコンバッグに詰めて仮置き場で保管するという手法がとられている。ここで、風雨に晒されてフレコンバッグから放射性セシウムが溶出しないかという問題が生じる。

このような一連の課題は、セシウムの粘土鉱物への固定化や脱離(溶出、移行)がキーとなっている。そこで本プロジェクトでは、セシウムの粘土鉱物への固定化挙動や作物への移行の理解を目的として研究を行った。

農耕地土壌に沈着した ^{137}Cs は固定態、交換態、水溶態として存在している。植物が最も吸収しやすいのは土壌溶液にイオンとして溶解している水溶態であり、交換態はカリウムなど他の陽イオンとイオン交換して水溶態となる。固定態は粘土鉱物へ固定された形態であり最も移動しにくい形態であるが、交換態と平衡関係にある。農業現場においては酢酸アンモニウムで抽出できる陽イオン（交換性陽イオン）の量が土壌の陽イオン供給能力の指標とされることが多い。

本研究では、原発事故由来の ^{137}Cs が沈着した水田において水稲の栽培試験を行い、栽培期間における交換性 ^{137}Cs 濃度の経時変化を調査した。伴わせて、土壌での動態と植物による吸収の両局面でセシウムと強い関係を持つカリウムについても交換性含量を調査した。さらに、水稲による ^{137}Cs の吸収量として地上部 ^{137}Cs 蓄積量を調査し、^{137}Cs 吸収量と交換性 ^{137}Cs 濃度および交換性 K_2O 含量の関係を解析した。

[試験内容]

栽培試験にはカリウムの高吸収品種である北陸 193 号を供試し、5 月 15 日に移植を行った。水稲の主要生育時期である分げつ期（7 月 2 日、移植後 48 日目)、幼穂形成期（7 月 29 日、75 日目)、出穂期（8 月 22 日、99 日目)、登熟期（9 月 17 日、125 日目)、成熟期（10 月 16 日、154 日目）に水稲を採取し、前後 3 日以内に水稲と同じ地点から土壌を採取した。水稲は地上部のみの採取とし、根の採取は行わなかった。

[結果と考察]

土壌中交換性 ^{137}Cs 濃度は分げつ期と幼穂形成期は同程度の値であったが、その後、登熟期にかけて増加した（図 1 上)。土壌中の ^{137}Cs は栄養生長期（幼穂形成期より前の時期）に比べて生殖成長期の方が植物に吸収されやすい形態であったと推察された。水稲生育期間中の交換性 ^{137}Cs 濃度の変動には植物による養分吸収とそれに伴う土壌中の養分組成の変化が関わっていると予想され、今後、詳細に変動要因を解明する必要があると考えられた。

土壌中交換性 K_2O 含量は分げつ期から出穂期にかけて減少し、その後はほぼ一定の値で推移した（図 1 中)。水稲が栽培期間中に吸収するカリウムのほとんどは出穂期までに吸収されることが報告されており、本試験における土壌中交換性 K_2O 含量の推移は水稲によるカリウム吸収を反映しているものと考えられた。

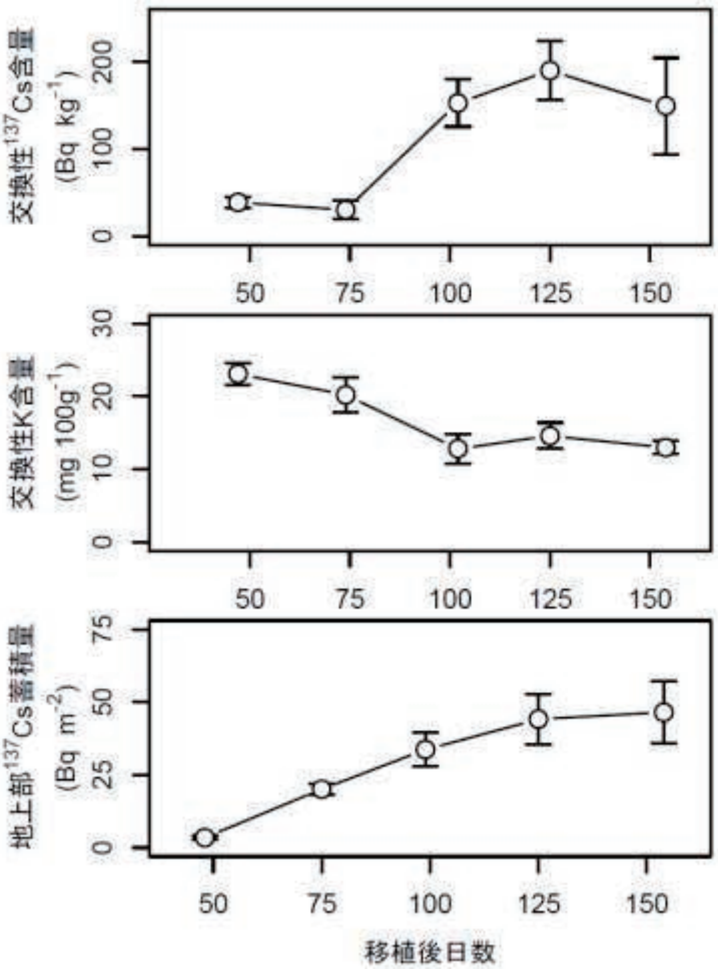


図 1. 土壌中交換性 ^{137}Cs 濃度（上)、土壌中交換性 K_2O 含量（中）および地上部 ^{137}Cs 蓄積量（下）の推移（平均値±SE、n=3).

植物による吸収局面においてカリウムはセシウムと拮抗関係にあることから、^{137}Cs 吸収は、交換性 ^{137}Cs 濃度が低くて交換性 K_2O 含量が高い生育前半において少なく、生育後半に上昇するものと予想されたが、分げつ期から登熟期にかけて地上部 ^{137}Cs 蓄積量の増加は直線的であり、登熟期までの吸収速度はほぼ一定であった（図 1 下)。本試験のような土耕栽培においては、土壌中の ^{137}Cs やカリウムの動態とそれら元素の植物の要求量・吸収能の両方が同時に変動するため、植物による ^{137}Cs 吸収の挙動の解析が困難となる。今後は、水耕栽培など両者を切り分けられる実験手法も用いて ^{137}Cs の取り込み挙動の解析を継続する予定である。

[成果報告]

1. 水稲における ^{137}Cs 集積量の推移, 藤村恵人・石川哲也・太田健・江口哲也・松波寿弥・高橋義彦・信濃卓郎, 日本土壌肥料学会 2015 年度京都大会

2015-71

機能性触媒を用いた膜局在性生体分子の選択的化学修飾

国嶋崇隆・金沢大学大学院薬学系

【研究目的】　生体膜は、細胞分裂や貪食作用、あるいはリポソームやエクソソーム等に代表される膜小胞の発生や吸収など、生命の営みの中で常に多様且つダイナミックに変化しており、これらの現象は主にそれを司るタンパク質によって高度に制御されている。また、膜の大きな形態変化を伴うことなく、膜内外の情報伝達や物質の輸送を行うために、生体膜中には、受容体、チャネル、酵素、あるいはトランスポーターなど、多数の内在性及び表在性タンパク質が存在している。従って、これら生体分子の構造や機能を解明することは、生命科学研究や創薬科学研究の観点から学術的に大きな意義がある。

しかしながら、膜局在性生体分子の構造・機能解析は、それらが本来あるべき状態、すなわち膜中で行うことが必要であり、このことが当該研究を困難にしている一因と考えられる。例えば、脂溶性の膜タンパク質を水中に分散すると、オリゴマーの解離などに基づく高次構造の変化や、他の脂溶性膜タンパク質等との非特異的な会合体形成を起こすため、単離精製が困難になると同時に、タンパク質機能の低下や消失を招く。そのため、タンパク質単独の活性評価や、高純度タンパク質を必要とするX線結晶解析やNMRなどの構造解析法の適用は容易ではない。一方、糖タンパク質中の糖鎖は翻訳後修飾により導入されるため、タンパク質の任意の位置に糖鎖を入れたり、糖鎖構造を自在に変換したりすることは、生物工学的な方法では困難であり、有機化学的手法に基づいた化学変換技術の開発が望まれる。生体膜を構成する脂質分子はタンパク質や糖鎖と比べれば、低分子量で構造も単純であるため、合成や物性解明は容易である。しかし、膜の形態変化のような生命科学的現象は、会合体である膜の形成によって初めて発現されるもので、単分子状態では一切観察できない。

そこで、本共同研究課題では、上記の目的に資する技術として、膜に局在する生体分子の標識化や化学修飾などに利用可能な、様々な化学変換反応の開発を目指す。その際、生体分子中に存在しない官能基を標的とする生体直交反応ではなく、多数存在する、水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを対象とする戦略をとることにより、生体分子の自在な化学変換を可能とする点が特長である。また、それによって得られる誘導体はアミドやエステルのような生分解性のある天然型の化学構造であることから、生体への様々な応用も可能となる。鍵となる反応は「選択的アシル化」であり、研究代表者である我々（国嶋・北村ら）は主に脱水縮合によるアミド合成を、共同研究者である川端・古田らは、水酸基のアシル化によるエステル合成を中心に研究を実施する。双方の研究成果を単にあわせるだけでも、目的とする技術開発が達成されるが、相互の方法論を融合することができれば、より高度で応用性の高い分子変換技術の開発が可能であると期待され、昨年度に引き続き共同研究を実施した。

【研究内容】　我々は、1,3,5-トリアジンの持つπ電子欠乏性を利用し、水中で進行する脱水縮合剤 DMT-MM [4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride]を開発するとともに、この反応剤を基盤として様々な反応場での触媒的脱水縮合反応を開発している。その中で、界面集積型脱水縮合剤（和光純薬）を用いると、ミセル界面において2000倍の反応加速が起きることを報告している。そこで今年度は、同様の脱水縮合反応に対する膜界面の効果について検討を行った。また、トリアジンの反応特性に関して蓄積してきた一連の知見に基づいて、最近、独自に開発した 2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT)を始めとする幾つかのアルキル化剤を活用した官能基選択的化学変換反応について検討し、中でも共同研究の観点から、アミドではなく官能基選択的エステル合成を行った。一方、共同研究者である川端らは，独自に開発したアシル化分子触媒を活用して、生理活性物質の高効率的全合成を達成した。

【実験結果及び考察】　界面集積型脱水縮合剤を用いて膜界面でのアミド合成反応を検討した結果、ミセル界面の場合よりさらに大きな反応加速がもたらされることを見出し、脂質合成において膜界面が優れた反応場であることを明らかにした。この成果については次年度中に論文として纏める予定である（未発表データのため詳細は割愛）。一方、TriBOT を用いた酸触媒 *O*-ベンジル化では、カルボキシ基と水酸基とが共存する場合、両方の官能基が反応するのに対し、今回、中性条件下に加熱することにより、カルボキシ基だけを選択的にベンジルエステルへと変換することに成功した [1)]。観察された選択性は、反応機構が S_N1 から S_N2 に変化したことに起因すると考察される。一方、トリアジンの基本骨格をその互変異性構造であるトリアジノンに変換すると、*O*-アルキル化反応活性が向上することを見出し [2)]、不活性化合物の化学変換に展開可能な有用な知見を得ることができた。

一方、共同研究者の川端らは、独自に開発したアシル化分子触媒を用いた、無保護グルコースの位置選択的な直接的アシル化反応を基盤とする、エラジタンニン類の短工程全合成を達成し（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180）、さらに、抗腫瘍性配糖体天然物の全合成にも成功した（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966–11970）。水酸基の保護を必要としない位置選択的なアシル化反応を合成工程の最終段階に活用する後者の反応は、全合成の終盤における脱保護のトラブルを解消するのみならず、類縁体の効率的な多様性合成を達成するための優れた方法論を提示する点でも重要な成果である。

以上の研究成果は、疎水性場である膜内での選択的アシル化反応という、本研究課題を達成するための重要な技術開発につながるもので、今後の応用が期待される。

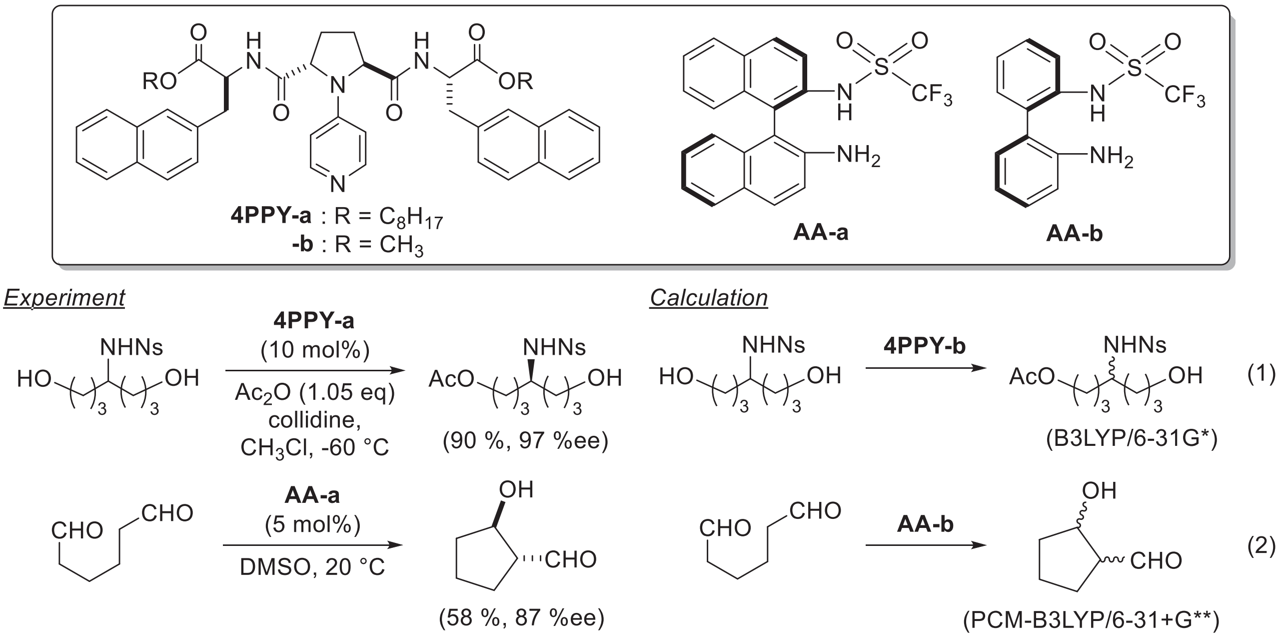
【研究成果】

1) Yamada, K,; Yoshida, S.; Fujita, H.; Kitamura, M.; Kunishima M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7997–8002.　2)Fujita, H.; Hayakawa, N.; Kunishima, M. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 11200–11205.

4-ピロリジン - ピリジン型分子触媒による化学選択的アシル化反応の理論的解析

山中正浩・立教大学理学部

4-ピロリジン - ピリジン型（**4PPY**）、アニリン-アミン複合型分子（**AA**）は、それぞれヒドロキシル基の選択的アシル化、立体選択的分子内アルドール反応に対して有効な有機分子触媒として作用することが、共同研究者である川端・古田らによって報告されている。本研究では、これらの有機分子触媒の選択性発現機構を解明するため、(1) **4PPY** を触媒とする 4-ノシルアミノ-1,7-ヘキサンジオールの不斉非対称アシル化、および (2) **AA** を触媒とする 1,6-ヘキサンジアールの立体選択的分子内アルドール反応について、量子化学計算による解析を行った（Scheme 1）。



Scheme 1

昨年度に引き続いて (1) では、簡略化したモデル触媒（**4PPY-b**）が求核触媒として作用する反応機構を想定し、遷移状態（TS）構造の探索を行った（B3LYP/6-31G*）。*S* 体、*R* 体を与える TS（TS-S, TS-R）を計 35 個計算し、最安定 TS の自由エネルギーを比較した結果、TS-S が TS-R よりも 2.7 kcal mol^{-1} 安定であり、*S* 体が選択的に得られる実験事実と非常に良い一致を示した。どちらの TS にも共通な安定化相互作用として、基質の NH 部位と触媒のアミド基の CO 部位、基質の OH 部位と酢酸アニオンの間に強い水素結合がみられた。これらの水素結合に加えて、TS-S では、触媒のもう片方のアミド基の NH 部位と基質の OH 部位の間に水素結合が存在するため、TS-R よりも安定であることがわかった（Figure 1A）。このように、**4PPY** は 2 つのアミド部位による水素結合の協働作用を介して、基質の立体構造を認識し、不斉非対称アシル化を達成していることを明らかにした。

関連研究として本年度より実施した（2）では、ビナフチルをビフェニルに簡略化したモデル触媒（**AA-b**）のアニリン部位が、求核触媒として作用する反応機構を想定し、TS 構造の探索および反応プロファイルの作成を行った（PCM(DMSO)-B3LYP/6-31+G**）。その結果、イミニウム - エナミン異性化（TS-IE）が律速段階であり（Figure1B）、生成物決定段階（分子内アルドール反応）では、（1*R*, 2*S*）の立体を与える TS-1R2S が最も安定であった（Figure1C）。以上の計算結果は、実験的に得られた速度論および生成物比を再現している。TS-IE では、**AA** の構造的特徴を反映して、プロトン移動の媒体として水分子 1 個を含んだ構造が最も安定であった。また TS-1R2S では、C_1'-C_2'-N-C_1、C_2'-N-C_1-C_2、N-C_1-C_2-C_3 それぞれがアンチの相対配置をとっており、かつ触媒の酸性 NH 部位が、基質のアルデヒド部位の近傍に位置しているため、骨格的、相互作用的に安定であることが分かった。このように、**AA** は反応中心と酸性 NH 部位の配向を制御することで、立体選択的な分子内アルドール反応を可能にしていることを解明した。得られた成果については、学会および学術論文にて公表を行った。

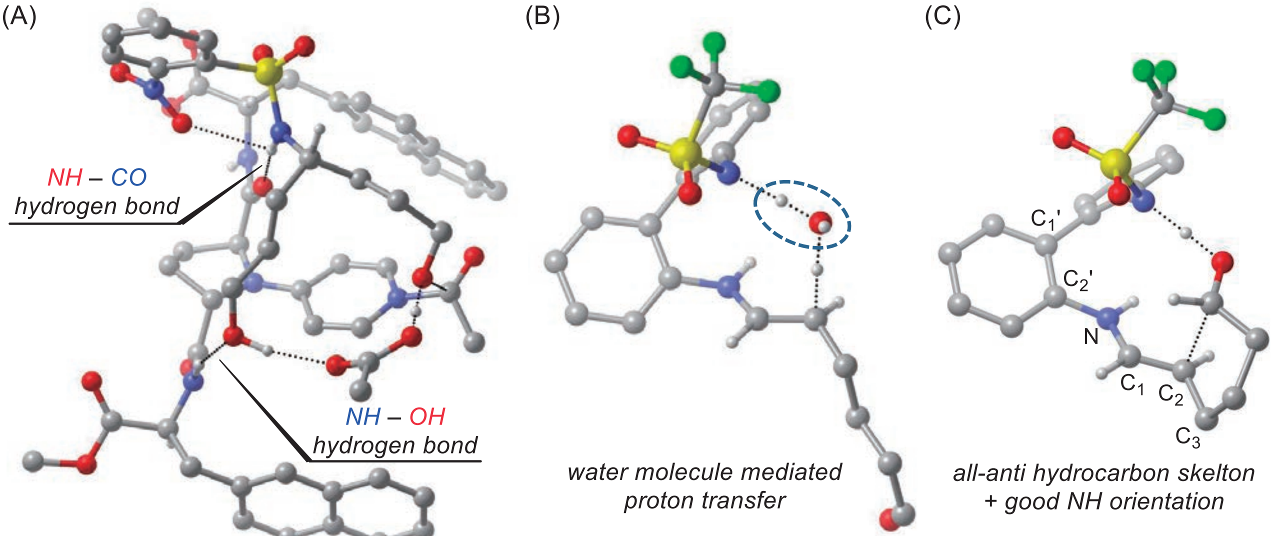


Figure 1. (A) 不斉非対称化（TS-S）, (B) イミニウム - エナミン異性化（TS-IE）, および (C) 分子内アルドール反応（TS-1R2S）それぞれの最安定 TS 最適化構造.

成果報告

1. アニリン型酸 - 塩基触媒を用いた分子内アルドール反応の理論的解析; 佐藤真・山中正浩・馬場智明・古田巧・川端猛夫; 第 8 回有機触媒シンポジウム, 2015 年 5 月，沖縄県市町村自治会館（沖縄）
2. Insights into the Molecular Recognition Process in Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,5-Pentandiol, Ayumi Imayoshi, Masahiro Yamanaka, Makoto Sato, Keisuke Yoshida, Takumi Furuta, Yoshihiro Ueda, Takeo Kawabata, *Adv. Synth. Catal.*, *Accepted*.
3. Catalytic Discrimination Among Formyl Groups in Regio- and Stereoselective intramolecular Cross-Aldol Reactions, Tomonori Baba, Junya Yamamoto, Kazuhiro Hayashi, Makoto Sato; Masahiro Yamanaka, Takeo Kawabata, Takumi Furuta, *Chem. Sci.*, *Accepted*.

局在表面プラズモン共鳴輻射場を用いた ナノ粒子のナノギャップ電極間への導入

真島 豊・東京工業大学応用セラミックス研究所

[目的]

本研究では、光照射時の局在表面プラズモン共鳴輻射場により、ナノ粒子を優先的にナノギャップ間に導入する技術を確立することを目指している。ナノギャップ電極は、光照射時に光アンテナとして作用し、ギャップ間に強度比 1000 倍もの局在表面プラズモン共鳴輻射場を発生させることが期待される魅力的なプラットフォームである。我々はこれまでに、無電解金メッキによりギャップ長 3 nm のナノギャップ電極を作製する技術を確立し、無電解金メッキナノギャップ電極間に、寺西研究室で合成したさまざまなナノ粒子を化学吸着により導入することにより、極めて安定に動作する単電子トランジスタ(SET)、2 入力 SET 論理回路等を実現してきた。最近の寺西研究室との共同研究により、ナノ粒子の粒径が小さくなるほど、ナノギャップ間にナノ粒子を導入することが困難になることが明らかになってきた。本研究では、光照射時の局在表面プラズモン共鳴輻射場を利用して、ナノギャップ間にナノ粒子を優先的に導入し、化学吸着させるプロセスを確立することを目的としている。

[実験方法]

電子線ビーム描画によりアンテナ構造を有するサイドゲート付きギャップ電極を作製し、無電解メッキの自己停止反応を用いてギャップ長 5 nm 以下のナノギャップ電極を作製する。このナノギャップ電極に、レーザー光を照射することにより、寺西研で合成したナノ粒子を、局在表面プラズモン共鳴輻射場を用いることにより優先的に導入するプロセスを検討する。これと合わせてナノギャップ電極間にナノ粒子を化学的に吸着させ SET を構築し、その動作についての検討を行った。

[実験結果及び考察]

レーザー光を照射により局在表面プラズモン共鳴輻射場がナノギャップ電極間に生じるようなアンテナ構造を有するサイドゲート付きナノギャップ電極を電子線ビーム描画により作製し、このナノギャップ電極に対して無電解メッキを施した。この際に電極が破損してしまうという結果が得られた。これはナノギャップ電極の膜厚が薄かったために、メッキプロセスの際にエッチングが起こってしまったためであると考えられる。この課題を克服するために無電解メッキに最適なナノギャップ電極の膜厚についての検討を行い、これによりナノギャップ電極に対して安定に無電解メッキを行うことが出来る条件を見出した。

上記と合わせて、ナノギャップ電極とナノ粒子の間における化学吸着の効果を実証するため、寺西研で合成したナノ粒子をナノギャップ電極間に化学吸着させて SET の作製を行った。図 1(b)は作製した SET の SEM 像、図 2 はこの SET における微分コンダクタンス値 dI_D/dV_D のドレイン電圧 V_D、ゲート電圧 V_{G1} に対する依存性(いわゆる Stability diagram)を示したものである（T=9 K）。SET において測定されるクーロンダイヤモンドと呼ばれる dI_D/dV_D=0 の領域が観測されていることが分かる。これまでに報告されてきた SET ではこのクーロンダイヤモンドは平行四辺形の形状を有するものがほとんどである。これに対し今回作製した SET ではこの形状が菱形になっている。これはクーロン島である金ナノ粒子が、図 1(c)のようにドレイン・ソースの両電極に対してオクタンジチオール分子を介して化学結合しており、これによりドレイン電極-金ナノ粒子間のトンネル抵抗と接合容量が、ソース電極-金ナノ粒子間のそれらとほぼ同じ値を持つことに起因する。

上記のようにナノ粒子を化学的に吸着させた SET の作製技術の確立を行った。今後はこの技術とアンテナ構造を有するナノギャップ電極を用いレーザー照射を行うことで、ナノギャップ間にナノ粒子を優先的に導入し、化学吸着させるプロセスを確立する

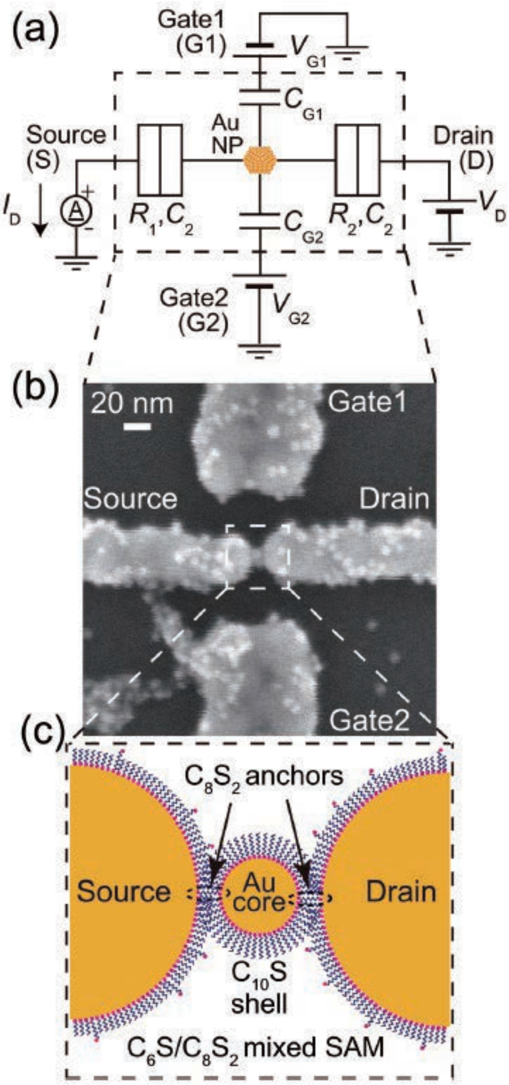


図 1 (a)測定回路模式図、(b)作製した単電子トランジスタの SEM 像、(c)オクタンジチオール分子による化学結合の様子を示す模式図。

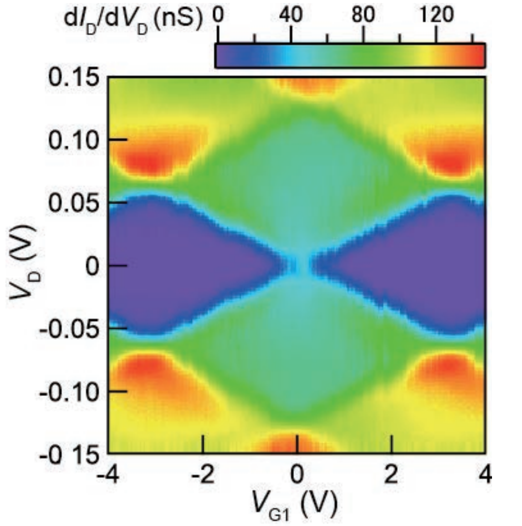


図 2 作製した単電子トランジスタの Stability diagram。

[成果報告]

1. Y. Azuma, Y. Onuma, M. Sakamoto, T. Teranishi, Y. Majima, Nanoscale, **8**, 4720 (2016).
2. S. Kano, K. Maeda, D. Tanaka, M. Sakamoto, T. Teranishi, Y. Majima, J. Appl. Phys., **118**, 134304 (2015).
3. J. C. Frake, S. Kano, C. Ciccarelli, J. Griffiths, M. Sakamoto, T. Teranishi, Y. Majima, C. G. Smith, M. R. Buitelaar, Sci. Rep., **5**, 10858 (2015).

2015-74

フェリ磁性スピネル超薄膜の逆位相境界の制御と磁気伝導性

長浜太郎・北海道大学大学院工学研究院

目的：代表的な鉄酸化物であるスピネルフェライト MFe_2O_4 は、高いキュリー点をもつフェリ磁性体で磁性材料として多く活用されている。近年はスピントロニクス材料、すなわち磁性体と伝導を組み合わせたデバイス材料として注目を浴びている。多くはスピン偏極絶縁体としての活用を、また Fe_3O_4 はスピン偏極率 100%の伝導体として興味深いスピン伝導性を示すと期待されている。現在問題となっているのは、これらの材料を薄膜化した際の特性である。ひとつは薄膜化による磁気特性の角型性の低下、もうひとつはデバイス特性から評価されるスピン偏極率の低下である。原因ははっきりとはわかっていないが、逆位相界面と呼ばれる構造的な問題によると言われている。また、界面の電子状態の問題もあると考えられる。本研究の目的は、これらの問題の解決を図るとともに、スピネルフェライトを用いたデバイスを作製しスピントロニクス材料としての性能の向上、更には新材料の開発を行うことである。

実験方法: 典型的なスピネル型フェライトである Fe_3O_4 を電極とする強磁性トンネル接合(MTJ)素子 MgO(110)/Fe_3O_4(110)/AlO_x/Fe/Au を作製した。Fe_3O_4 はバンド計算からハーフメタルであると期待されているが実験的にはトンネル磁気抵抗比（TMR 比）の符号さえ報告によってばらついており、そのトンネル特性は不明な点が多い。そこで本研究では磁気抵抗とともにトンネル分光測定を行うことで、Fe_3O_4 電極内の電子状態についての情報を得ることを試みた。試料の作製は反応性分子線エピタキシー法を用いて行い、エピタキシー成長は RHEED の *in-situ* 観察により確認した。トンネル分光はロックイン法により行った。さらにデバイス作製の試みとして、スピネルフェライト層を有する TMR 素子 MgO-MTJ/Pt/$CoFe_2O_4$ および Fe_3O_4/Cr/MgO-MTJ を作製した。エピタキシャルスピネルフェライト薄膜と TMR 素子を同一基板上に積層した例はなく、本研究が初めての試みであった。

実験結果・考察: MgO(110)/Fe_3O_4(110)/AlO_x/Fe/Au 接合の TMR 曲線を図 1 に示す。室温で−15%の TMR 効果を得ることができた。負の TMR が得られることは Fe_3O_4 のバンド計算から得られる負のスピン分極率に対応している。また、その MR 曲線は良好な角形性を示しており、これまで得られた TMR 曲線と比較して大幅な向上といえる。おそらく AlO_x バリア層作成後のアニールによる、AlO_x

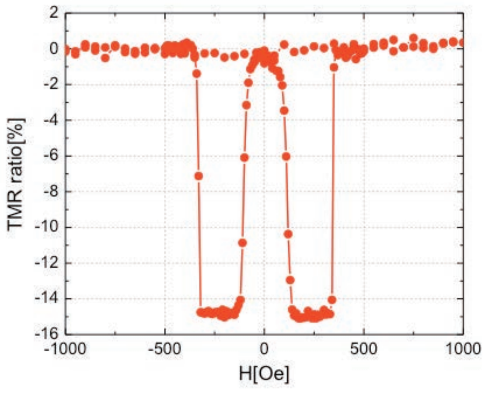


図 1 MgO(110)/Fe_3O_4(110)/AlO_x/Fe の室温における TMR 曲線

製膜時に表面に付着した酸素分子の除去や界面状態の改善などが磁気特性の向上につながったと考えられる。また TMR 比の温度依存性を測定した所、170K までは TMR 比は増大したが、さらに低温にすると TMR 比は減少に転じた。このような温度変化は通常の TMR 素子には見られない。TMR 比減少の原因は２つ考えられる。一つは磁気特性の変化による不十分な磁化反平行状態である。温度の低下による Fe_3O_4(110)層の保磁力の低下が観測されており、それにより反平行状態が実現されなくなることが考えられる。もう一つは Fe_3O_4 の Verwey 転移によるスピン依存伝導の減少である。Verwey 転移とは Fe_3O_4 中 B サイトの Fe^{3+}, Fe^{2+}の秩序化に起因する金属絶縁体転移であり、120K 付近で観測される。これによりスピン依存伝導が抑制された結果見かけの TMR 比が減少したと考えられる。また、図 2(b)にトンネル分光により得られた微分 TMR 曲線を示す。Fe_3O_4 の電子状態を示すような構造は見られない。ゼロバイアス付近に平坦な部分があるようにも見えるが明瞭ではない。これらの観測から、Fe_3O_4 のハーフメタル性を反映したトンネル伝導とはなっていないことがわかった。

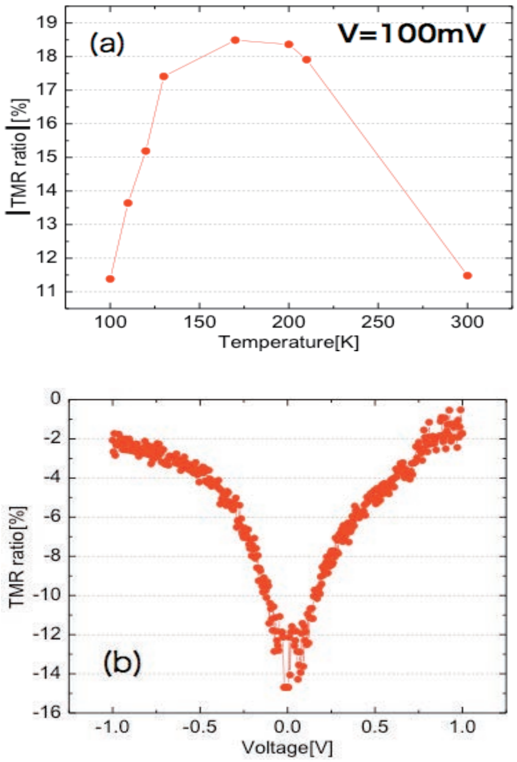


図 2 MgO(110)/Fe_3O_4(110)/AlO_x/Fe の (a)TMR 比の温度依存性と(b)トンネル分光による微分 TMR 曲線。

また、スピネルフェライトと MTJ の積層素子においては充分大きな TMR 比を室温で得ることに成功した。しかし、MTJ 単独時の TMR 比と比較すると半分程度に減少しており、また磁気的な応答が緩慢で良好な角形性を示さない場合がある。素子加工時のダメージや、フェライト層と MTJ 層との静磁的な相互作用によるものと考えられ、今後の改善が必要である。

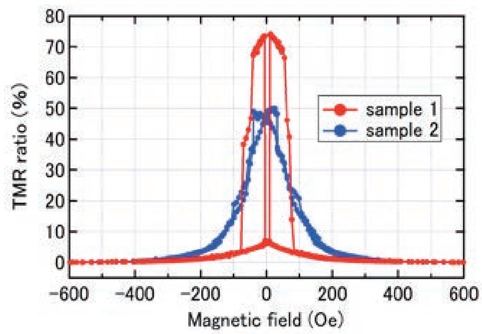


図 3 スピネルフェライト-MgO-MTJ の TMR 曲線。Sample1:MgO-MTJ/Pt/$CoFe_2O_4$,Sample2:Fe_3O_4/Cr/MgO-MTJ。

成果報告（論文、学会発表等）

1, N. Takahashi, T. Nagahama et al., Jpn. J. Appl. Phys. 54, 118003 (2015)

2, 佐々木駿、島田敏宏、長浜太郎 第39回日本磁気学会学術講演会 09pC-2 名古屋市

3, T. Nagahama et al, Korea-Japan Spin-orbit workshop 11.28-12.1(2015) Daejeon Korea

4, 佐々木駿、島田敏宏、長浜太郎 第63回応用物理学会春季学術講演会 20a-W241-5 東京都

高スピン偏極電流源の開発を目指した強磁性体薄膜の局所磁性とトンネル磁気抵抗効果に関する研究

田中雅章・名古屋工業大学

背景・目的

電子がもつスピン自由度を電子デバイスに利用するスピントロニクス分野では，効率的なスピン偏極電子の注入方法の開発が重要である．近年，半導体デバイスが持つ特長とスピントロニクス技術が融合した新しい半導体スピントロニクスデバイスが提案されている．現在，室温において半導体にスピン偏極電子を効率的に注入する技術が確立されていない．半導体への効率的なスピン注入技術として，強磁性絶縁体薄膜を用いたトンネル型スピンフィルター効果が提案されている．これは強磁性絶縁体薄膜では電子が持つスピン自由度によりそのバリア高さが違うために，透過するトンネル電流のスピン自由度が偏極する現象である．一方で，キュリー温度が高いスピネル型の強磁性絶縁体であるコバルトフェライトの（0001）方向にエピタキシャル成長した薄膜は，面内方向に引き延ばすことで磁歪の逆の効果により垂直磁気異方性を有することが知られている[1]．

本研究では強磁性絶縁体のコバルトフェライト薄膜を用いて金属や半導体に効率的にスピン偏極電流を注入する垂直磁化型のトンネル型スピンフィルター効果の実現を目指している．本研究ではトンネル型スピンフィルター効果のために，非磁性金属上での垂直異方性を持つコバルトフェライト薄膜の成膜を行った．

実験方法

YAG 2 倍波レーザーを用いたパルスレーザー堆積法を用いて MgO(001)単結晶基板上にコバルトフェライトを面内に伸長することが期待される非磁性金属の窒化チタンと強磁性絶縁体コバルトフェライトの製膜を行った．トンネル型スピンフィルター効果を示すには表面平坦性が良好な強磁性絶縁体の成膜が必要なので，成膜ではドロップレットの付着を防ぐために立体型シャドウマスクを用いた．試料に対して X 線回折法による結晶性評価，SQUID 磁束計による磁化測定，X 線光電子分光分析法による元素分析などを行い，垂直磁気異方性などの評価を行った．また，コバルトフェライト層の絶縁性とスピンフィルター効率を評価するために，京大化研の微細加工装置を用いて強磁性金属 $L1_0$ FePd 層を参照層とする $CoFe_2O_4$/MgO/$L1_0$ FePd 構造の，磁気トンネル接合(MTJ)素子を作製し，トンネル磁気抵抗効果の評価を行った．

実験結果・考察

図 1 に基板温度 200℃，酸素圧 10 Pa で製膜した窒化チタン/コバルトフェライト多層膜試料の室温における面内，膜面垂直方向の磁気ヒステリシス曲線を示す．結果からコバルトフェライト層は若干の垂直磁気異方性を示すことがわかった．同様の作製条件で MgO(001)基板上に直接成長したコバルトフェライト薄膜に比べて，窒化チタン上に製膜したコバルトフェライト薄膜は垂直磁気異方性が大きくない [2]．X 線回折測定から下地の窒化チタン層の格子定数がバルクの値よりも小さいことがわかっており，そのためコバルトフェライト層が面内方向に引き延ばされず，垂直磁気異方性が十分に誘起されなかったと考えられる．MTJ 素子に対する電気伝導特性評価から，比較的良い絶縁性は得られたもののスピンフィルター効果に起因する明確な磁気抵抗の変化は確認されなかった．

1) H. Yanagihara *et al*., J. Appl. Phys., **109**, 07C122 (2011).

2) M. A. Tanaka *et al*., J. Appl. Phys., **115**, 17C101 (2014).

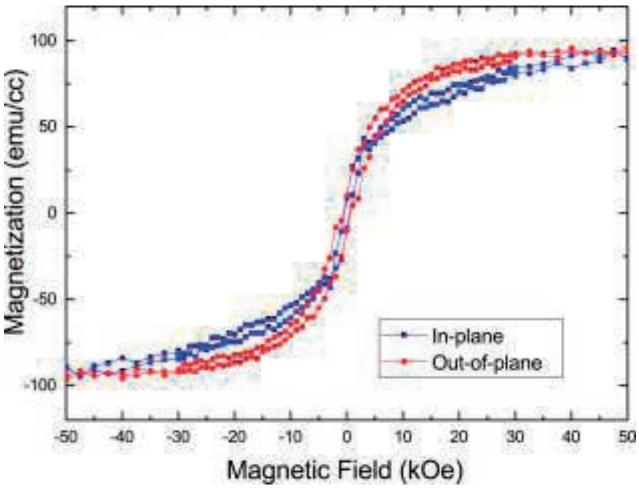


Fig. 1 Magnetic hysteresis loops of an MgO(001) subst./TiN/CoFe2O4 sample at 300 K.

成果報告

<学会発表>

・成瀬克芳，來多佑亮，田中雅章，谷口卓也，小野輝男，壬生攻
垂直磁化方式のトンネル型スピンフィルター素子実現に向けた非磁性金属層上の $CoFe_2O_4$ 薄膜の作製と評価
第 63 回応用物理学会春季学術講演会，東京工業大学，2016 年 3 月 19 日．

・來多祐亮，成瀬克芳，田中雅章，壬生攻
非磁性金属上の $CoFe_2O_4$(001)薄膜の磁気異方性
日本物理学会第 71 回年次大会，東北学院大学，2016 年 3 月 19 日．

2015-76

磁壁移動におけるDyaloshinskii-Moriya相互作用の効果

仲谷栄伸・電気通信大学

研究目的

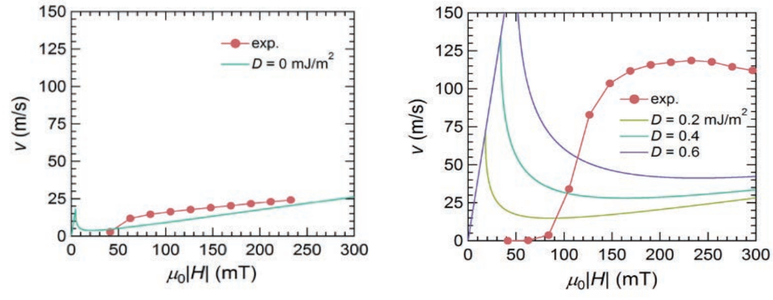
　これまでスピン電流による磁化操作についての研究が盛んに行われている。特に細線中の磁壁に対するスピン電流による磁化操作は、実験･シミュレーション解析･理論解析との比較より、そのメカニズムの解明が進んでおり、本現象を利用したメモリデバイス等も提案されてきた。しかしながら近年、膜の上下方向に非対称性を持つ細線を用いた実験結果では、これまでの理論では説明できない磁壁の高速移動や移動方向の変化等が報告されており、さらなる解析が必要となっている。特に膜の境界面に現れるDzyaloshinskii-Moriya 効果（以下DMI効果）や隣接層からのスピンホール効果等がこれらの現象の可能性として指摘されているが、まだ詳細な検討は行われていない。研究代表者と共同研究者はこれまでに共同で、DMI効果にのみ対象をしぼり、本効果による磁壁移動速度の変化について調査を行い、実験とシミュレーションの比較より DMI 値の推測を行い、学会や論文発表を行ってきたが、今後 DMI 効果による磁壁移動メカニズムの変化や、さらにさらにスピンホール効果と組み合わせた場合についての検討が必要となっている。

　本研究では、研究代表者によるシミュレーションと共同研究者による実験との共同作業によりDMI効果の解析を行った。

実験結果

　実験はCoNi磁性層の上下をPtで挟んだ対称的な構造を持つ細線と、CoNi磁性層の下面はPt層､上面はMgO 及びPt層で挟んだ非対称な構造を持つ細線を用いて行った。対称な構造ではDMI 効果がキャンセルされるが、非対称な構造では下面のDMI 効果が残る。これら細線を用い磁界による磁壁移動速度の測定を行い、磁壁移動速度の違いよりDMIによる効果を調べた。

　図１に２種類の細線を用いて得られた磁界による磁壁移動速度の変化を示す。非対称細線での磁壁移動速度は、対称細線での場合に対し非常に高速になっており、DMI による磁壁移動メカニズ

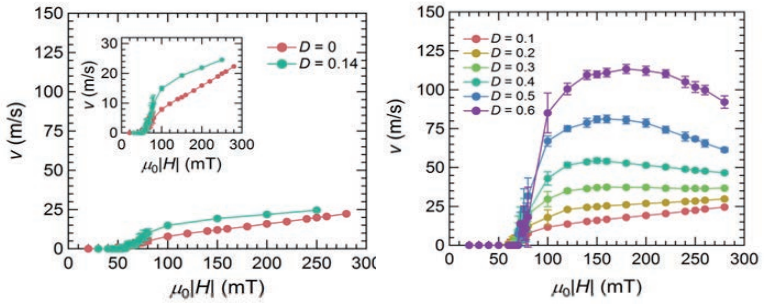


(a) 対称細線　　(b) 非対称細線

図 1　対称及び非対称細線での磁界による磁壁移動速度の変化（実験及び１次元モデルの結果）

ムの変化による結果と考えられる。しかしながら、これまでに行われた１次元モデルによる解析では、DMI 効果により Walker field 及び velocity は増加するが、breakdown のために強い磁界での移動速度は実験で得られた値よりも小さな値になると考えられてきた（図中の実線）。このためより現実に近い 2 次元モデルを用い、さらに現実の細線に現れる外的ピニング効果を取り入れたシミュレーションを行った。結果を図２に示す。

シミュレーション結果は実験結果と非常によく一致しており、実験で得られた高速な磁壁の移動速度はDMI及び外的ピニング効果であることが分かった。移動速度の変化の原因を調べるために、シミュレーションで得られた磁壁移動の様子を解析したところ、磁壁移動に伴い垂直ブロッホラインの生成と消滅が頻繁に起こっており、これらの消滅によるエネルギーの散逸により breakdown が抑制され、高速に磁壁が移動することが分かった。



(a) 対称細線　　(b) 非対称細線

図 2　対称及び非対称細線での磁界による磁壁移動速度の変化（２次元モデルの結果）

成果報告

・Yoko Yoshimura, Kab-Jin Kim, Takuya Taniguchi, Takayuki Tono, Kohei Ueda, Ryo Hiramatsu, Takahiro Moriyama, Keisuke Yamada, Yoshinobu Nakatani and Teruo Ono, “Soliton-like magnetic domain wall motion induced by the interfacial Dzyaloshinskii-Moriya interaction”, Nature Physics, 9 November 2015, DOI: 10.1038/NPHYS3535.

・Takuya Taniguchi, Kab-Jin Kim, Takayuki Tono, Takahiro Moriyama, Yoshinobu Nakatani, and Teruo Ono, “Precise control of magnetic domain wall displacement by a nanosecond current pulse in Co/Ni nanowires”, Applied Physics Express 8, 073008, 2015.

・Yoko Yoshimura, Kab-Jin Kim, Takuya Taniguchi, Takayuki Tono, Kohei Ueda, Ryo Hiramatsu, Takahiro Moriyama, Keisuke Yamada, Yoshinobu Nakatani, Teruo Ono, “Fast DW motion through the annihilation of vertical Bloch lines induced by Dzyaloshinskii-Moriya interaction”, SSNS16, Poster 4, 2016.

・吉村瑶子, KIM Kab-Jin, 谷口卓也, 東野隆之, 上田浩平, 平松亮, 森山貴広, 山田啓介, 仲谷栄伸, 小野輝男, “ジャロシンスキー・守谷相互作用に誘起されるソリトン的な磁壁移動現象”, 日本物理学会第 71 回年次大会(2016 年) 19aAU-8.

γ-グルタミルシクロトランスフェラーゼ（GGCT）を標的とした癌治療薬の開発

影山 進・滋賀医科大学泌尿器科学講座

【目的】

われわれは尿路上皮癌プロテオーム解析から機能未知タンパク質 chromosome 7 open reading frame 24（C7orf24）を同定した．後年，C7orf24 は長年未同定であったγ-グルタミル回路の主要酵素の一つ gamma-glutamylcyclotransferase（GGCT）と同一であると判明した(Oakley, *J Biol Chem*, 2008)．われわれは癌における GGCT の役割解明と GGCT を標的とした治療法の開発をテーマに研究を積み重ね，多臓器にわたる悪性腫瘍でも広く高発現が見られ，癌細胞増殖に寄与し，また，RNA 干渉では強い増殖抑制が認められることを明らかにしてきた(Kageyama, *Proteomics Clin Appl*, 2007)．

京都大学化学研究所 平竹潤教授らは当該代謝経路研究の世界的なトップグループである．その卓越した知識・技術を GGCT 阻害物質の設計・合成に応用できれば，全く新しい作用点を持つ画期的な新規抗癌剤を創生できるものと考え，本研究を立案した．

【実験方法】

① GGCT 阻害物質の合成：　平竹研究室にて低分子化合物の設計・合成を行う．同時に共同研究を行っている京都薬科大学臨床腫瘍学講座で GGCT 阻害ペプチドを設計，合成する．

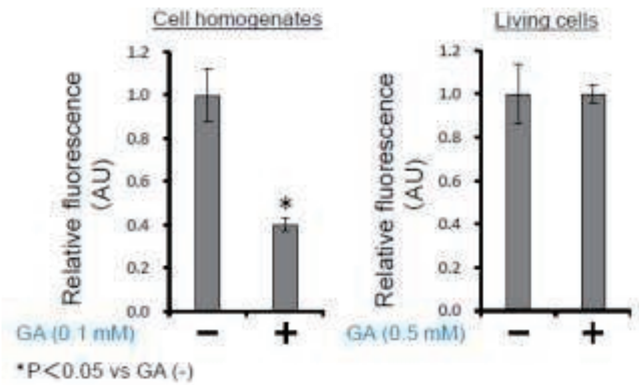
② GGCT 阻害効果の検証：　われわれは蛍光プローブを利用した GGCT 活性測定法をすでに確立した(Yoshiya, *ChemBioChem*, 2013; *Org Biomol Chem*, 2015)．同法を用いて酵素反応の阻害効果を検証する．

③ 抗腫瘍効果の in vitro 検証：　癌細胞株に化合物およびペプチドを投与し，細胞増殖抑制効果を確認する．また，正常細胞における毒性も検証する．

【実験結果】

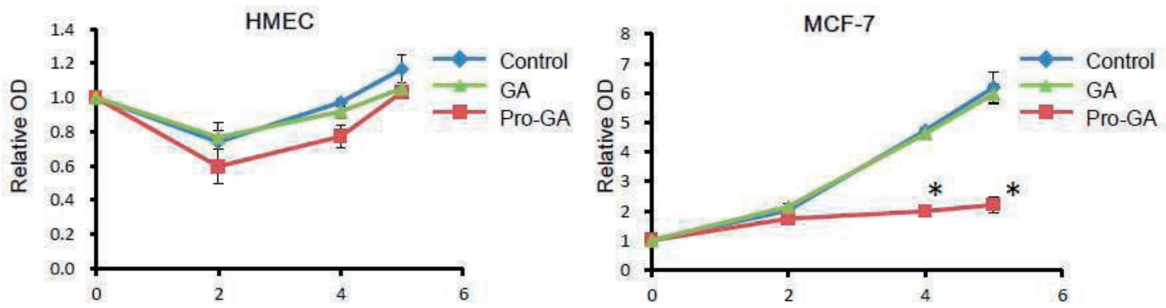
① GGCT 阻害物質の合成：　GGCT(MW 21kDa, 188 アミノ酸)は Oakley らの構造解析から，活性中心が Glu98 であると示されている．想定される反応機構にもとづき，Glu98 と強い静電的相互作用をする阻害剤 1a($C_{10}H_{13}F_3N_2O_6$, MW 314.22)を合成した．また，GGCT が細胞内酵素であることを考慮し，1a のプロドラッグである細胞透過性にすぐれたエステル型誘導体，阻害剤 1d（$C_{12}H_{20}N_2O_4$, MW 256.30）も合成した．並行して京都薬科大学において 40 数種の候補ペプチドをスクリーニングし，最も有用な GGCT 阻害ペプチド *N*-glutaryl-*L*-alanine（GA)を選別した．

② GGCT 阻害効果の検証：　平竹研究室において設計・合成された阻害剤 1a および 1d に関しては，完成後間もないため阻害効果の検証は未施行である．そこで，先行して完成している GGCT 阻害ペプチド GA に関して検証を行った．先述のとおり，われわれ



がすでに確立した GGCT 活性測定法を用いて GA の阻害効果を検討した．GGCT を高発現している乳がん細胞株 MCF7 を試料として，その細胞可溶化液と生細胞のそれぞれに GA を反応させた（左図）．可溶化液では高率に GA の良好な GGCT 阻害効果が示された．一方，生細胞では阻害効果が得られず，GA の細胞内移行性の不良のためと推察された．そこで細胞膜透過性に優れたプロドラッグ（pro-GA［N^{α}-methoxyglutaryl-L-Lys-OCH_2OCOCH_3］）を設計・作成した．

③ pro-GA による抗腫瘍効果の in vitro 検証： HMEC（human mammary epithelium cell, GGCT 低発現）と MCF7 を対象として，GA および pro-GA を培養培地に添加して細胞増殖活性を WST-8 アッセイで測定した（下図）．HMEC ではいずれの処置群でも増殖活性に差



は見られなかったが，MCF7 では pro-GA 処理群のみで有意な増殖活性の低下が認められた．

【考察】

以上の検討により，(1) GGCT の酵素活性阻害をもたらすペプチドの作成に成功し，(2) 細胞内移行を効率よく得られるプロドラッグ型ペプチドの合成にも成功した．また，(3) この pro-GA は GGCT 高発現の癌細胞にのみ増殖抑制，細胞死を招来させ，(4) GGCT 低発現である非癌細胞には細胞毒性をもたらしにくいという特性も示された．したがって GGCT を標的とした癌治療が既存の治療薬とは作用機序が異なる，そして，副作用の極めて少ない有望なものになりうると期待される．

しかしながら，ペプチド医薬品は投与経路制限等の多くの困難さを有すため，当該研究の主目的である低分子医薬品開発への道は必須である．当該研究期間内では平竹研究室で設計された低分子阻害剤の検討は未だ不十分であるが，先行した合成ペプチドによる研究結果から類推すると，その抗腫瘍効果を十分期待できる状況にあると思われる．

【成果報告】 本研究所・平竹研究室の設計化合物については検証途上のため未報告である．pro-GA に関しては投稿準備中である．

2015-78

植物表皮細胞の分化における制御機構の研究

冨永　るみ・広島大学

［目的］

シロイヌナズナの根毛細胞やトライコームなどの表皮細胞は、観察の容易さやそれらに関する突然変異体の多さから細胞分化および細胞形態形成の研究対象として集中的に用いられてきた。その結果、表皮細胞の分化パターンや細胞極性の形成などが様々な遺伝子機能に基づき厳密に制御されていることが明らかとなっている。一方、個々の遺伝子機能がどの様に相互作用し、全体の制御機構として働くのかを理解するには、遺伝子転写制御ネットワークを中心とした、より詳細な分子生物学的な解析が必要である。本申請研究では、遺伝子発現調節の主役となる転写因子が細胞形態形成に関わる様々な遺伝子群の発現をどのように制御するのかを明らかにすることにより、植物表皮細胞における分化制御機構および形態形成制御機構を解明することを試みる。

［研究計画］

シロイヌナズナの根表皮および葉表皮の細胞分化パターン形成に関わる転写因子群の遺伝学的な相互作用解析を行う（研究代表者：冨永るみ）。その結果をもとに、それら転写因子が細胞形態形成に関わる遺伝子群の発現をどのように制御しているのかを、逆遺伝学的手法を用いて解析する（共同研究者：青山卓史）。作製された形質転換シロイヌナズナ株、およびそれらと変異体との掛け合わせ株を適宜双方の大学で観察することにより遺伝学的解析を進める（研究代表者：冨永るみ、共同研究者：青山卓史）。この間研究者がお互いに双方の大学に赴き、それぞれの研究の進展状況を確認するとともに研究の方向性に関して議論を行う。

［実験方法］

シロイヌナズナの根毛形成を正に制御する *CAPRICE*（*CPC*）遺伝子と、４つのファミリー遺伝子（*TRY, ETC1, ETC2, CPL3*）の機能についてこれまで解析を進めてきた。*CPC* ファミリー遺伝子は、R3 タイプの MYB 転写因子をコードしており、根毛やトライコーム形成を含む植物表皮細胞の分化制御において協調的に働いている。これまでの研究により、*CPC* ファミリー遺伝子の翻訳産物が、分解速度が早いもの（TRY, ETC2）とそうでないもの（CPC, ETC1, CPL3）に分類されること示唆するデータを得た。TRY と ETC2 は、他の３つの CPC ファミリータンパク質には見られない長い C 末端配列を持っており、これらの配列がタンパク質分解に関与しているのではないかと予想された。現在、TRY 及び ETC2 に特異的な C 末端の部分を取り除いたコンストラクト（*CPC::TRYΔC* および *CPC::ETC2ΔC*）と、CPC や ETC1 に、TRY の長い C 末端モチーフを付加したコンストラクト（*CPC::CPC:C* および *CPC::ETC1:C*）を作製し、形質転換体の解析を進めている。

［実験結果］

*CPC::TRYΔC:GFP*及び*CPC::ETC2ΔC:GFP*形質転換体の根毛数は、野生型や*CPC::TRY:GFP*及び*CPC::ETC2:GFP*形質転換体に比べて顕著に増加していることを明らかにした（図１）。GFP融合タンパク質の蛍光局在を共焦点レーザー顕微鏡により観察した結果、C末端を除去した場合（CPC::TRYΔC:GFP及びCPC::ETC2ΔC:GFP形質転換体）、コントロール（CPC::TRY:GFP及びCPC::ETC2:GFP形質転換体）に比べてかなり強い蛍光局在が観察されることがわかった(図２)。また、ウエスタンブロッティングにより*CPC::TRY:GFP*及び*CPC::TRYΔC:GFP*形質転換体から抽出したタンパク質を比較すると、TRY:GFPに比べてTRYΔC:GFPに、GFP抗体による強いシグナルが検出された。これらの結果から、TRYタンパク質はC末端配列の機能により分解が促進されていることが示唆された。そこで、TRYタンパク質の分解が、ユビキチン化を経由したプロテアソームによる分解であるかどうかを明らかにするために、プロテアソーム阻害剤であるMG132、MG115処理実験を試みた。その結果、TRY:GFP融合タンパク質の分解は、プロテアソーム阻害剤であるMG132、MG115により抑制されることがわかった。現在、さらに分解機構を解明するための実験を行っている。

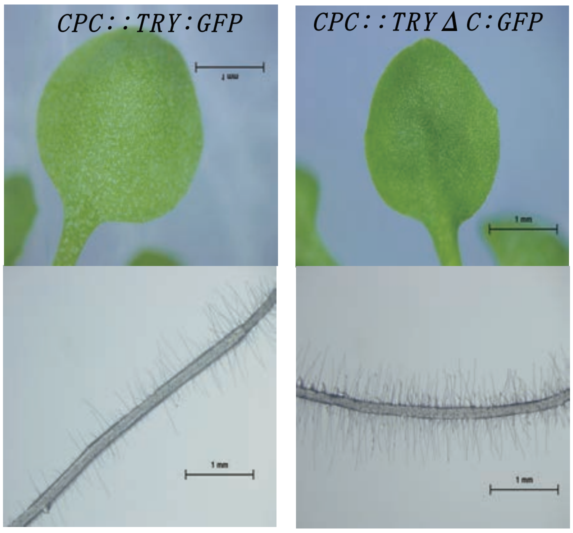


図１．形質転換体の表現型
***CPC::TRYΔC:GFP*形質転換体は、*CPC::TRY:GFP*形質転換体に比べて多くの根毛を形成した。両者ともトライコーム形成は抑制した。**

［考察］

本研究により、CPCファミリータンパク質の局在の違いは、TRY及びETC2の長いC末端配列に起因することが明らかになった。TRY及びETC2のC末端配列を除去すると、タンパク質分解が抑えられることにより、CPCファミリータンパク質の機能である根毛形成促進作用が回復したと考えられる。また、プロテアソーム阻害剤を用いた実験により、TRYタンパク質の分解は、ユビキチン―プロテアソーム系による分解であることが示唆された。一方、ETC1にTRYのC末端を付加しても、根毛形成促進機能は阻害されなかった。この結果については、さらに詳しい解析が必要だと考える。

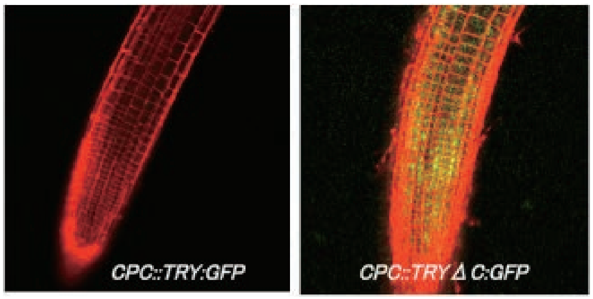


図2．形質転換体のGFP蛍光局在
***CPC::TRYΔC:GFP*形質転換体では、*CPC::TRY:GFP*形質転換体に比べると強いGFP蛍光が観察された。**

シロイヌナズナを用いたミラクリン分子機能の解明

井上裕康・奈良女子大学生活環境学部

［目的］

ミラクリンは、霊長類の味覚において酸味を甘味に変換する味覚修飾活性を有する糖タンパク質であり、西アフリカ原産の果実ミラクルフルーツに含まれる。このミラクリンの生理作用の分子機構を調べることは、ヒトの味覚受容体からのシグナル伝達機構の解明につながると考えられ、非常に興味深い研究対象と考えられる。しかし、これまでにミラクリンの立体構造および味覚受容体との相互作用などに関しては不明な点が多い。それらを解明するためには、純度の高いミラクリンタンパク質標品を安定的に得ることが前提となる。一方、ミラクリンはそのアミノ酸配列から Kunitz 型トリプシンインヒビターファミリーに属するタンパク質と考えられていることから、タンパク質の分子進化という観点からその構造と機能の相関を明らかにすることは意義深い。

そこで本研究においては、モデル植物であるシロイヌナズナにおいてミラクリンを大量発現させる系を構築するとともに、改変ミラクリンや蛍光タンパク質融合ミラクリンを発現させることにより、ミラクリンのタンパク質としての性質や植物組織内での動態を明らかにしようとする。また、形質転換シロイヌナズナから効率的にミラクリンを抽出・精製する方法を検討し、純度の高いミラクリンタンパク質標品を安定的に得ることを目指す。

［実験方法］

N 末端に本来のシグナルペプチドを持つミラクリンタンパク質、およびその C 末端側に YFP を付加したミラクリン-YFP 融合タンパク質をそれぞれ構成的に強いプロモーターにより発現する遺伝子を作製した。アグロバクテリアを介した T-DNA 導入法によりそれら遺伝子を有する形質転換シロイヌナズナを得た。それら形質転換シロイヌナズナを水耕栽培した後、植物体からそれぞれのタンパク質の抽出・精製を行った。その過程において、精製条件の最適化を図るとともに、細胞内および細胞外の成分をそれぞれ主に含む画分を得て、ミラクリンのシロイヌナズナにおける細胞内局在性を検証した。ミラクリンの検出に関しては、SDS-PAGE 法で分離後、抗ミラクリン抗体および抗 YFP 抗体を用いることにより行った。また、細胞内画分、細胞外画分の精製の指標として、UDP グルコースピロホスホリラーゼ（UGPase）、エクステンシン（XET）の検出をそれぞれの抗体を用いて行った。

［実験結果と考察］

これまでのミラクルフルーツを用いたミラクリンの精製実験では、セルラーゼで細胞壁を分解することにより、ミラクリンを上清分画に回収できることが明らかにされており、ミラクリンを発現する形質転換シロイヌナズナにおいても同様の精製方法が可能であることが検証されている。また、シロイヌナズナにおいてミラクリン-YFP 融合タンパク質は細胞膜および細胞間隙を含む領域に蓄積されることが観察されている（１）。そこで、シロイヌナズナ中でミラクリンが細胞壁を含む細胞外画分に局在することを検証するために、ミラクリンタンパク質を発現する形質転換シロイヌナズナを用いた分画実験を行った。水耕培地中で震盪栽培されたシロイヌナズナをプロトプラスト作成溶液で処理した後、上清と沈殿に分け、ウェスタンブロット解析によりミラクリンを検出した。その結果、セルラーゼ処理後にはミラクリンは上清に検出されたが、沈殿においては弱いシグナルしか検出されなかった。また、細胞壁マーカーである XET もセルラーゼ処理後に上清特異的に検出された。一方、細胞質マーカーである UGPase は沈殿に検出され、上清には検出されなかった。このことから、シロイヌナズナにおいてミラクリンは細胞外画分に局在することが確認された。

ミラクリンと相同性の高い Kunitz 型トリプシンインヒビターはこれまでゲノム配列が決定された多くの植物種において保存されており、それらは昆虫による食害や植物病原体の感染に対する防御機能に関与すると考えられている。ミラクリンの細胞外における局在もこの機能に符合することから、ミラクリンもトリプシンインヒビター活性を有していることが想像される。一方、ミラクリンおよび大腸菌から精製されたミラクリンはトリプシンインヒビター活性を有しないことが示されており（１）、ミラクリンの機能が分子進化とともに変化した可能性が考えられる。また、ミラクリンは他の Kunitz 型トリプシンインヒビターとは異なりジスルフィド結合により二量体を形成することから、この二量体形成とトリプシンインヒビター活性喪失との関連を調べることは非常に興味深い。

参考文献

（１）Takai, A., Satoh, M., Matsuyama, T., Ito, A., Nakata, R., Aoyama, T., and Inoue, H. (2013) Secretion of miraculin through the function of a signal peptide conserved in the Kunitz-type soybean trypsin inhibitor family. *FEBS Lett.* 587: 1767-1772.

2015-80

植物細胞形態形成における PIP5K と ROP-GTPase の役割の研究

草野　博彰・東京理科大学基礎工学部

［目的］

植物細胞の形態は個々の細胞が果たす機能を構造面から支えるだけでなく、組織や器官の形態の決定においても主要な役割を果たす。また、細胞壁で囲まれた植物細胞の形態形成過程は不可逆的に進行することから、常に厳密に制御する必要である。特に細胞極性の確立・維持は植物細胞の多様な形態を生み出すために欠かせない過程であり、その制御機構を解明することは重要であると考えられる。本研究では、ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸[PI(4,5)P_2]などのリン脂質シグナルと植物の Rho-type GTPase である ROP との相互作用が植物細胞極性の決定に関わるという作業仮説を立て、それらリン脂質シグナルの生成酵素の一つであるホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ(PIP5K)および ROP の根毛形成過程における制御的役割を、細胞極性の確立・維持という観点から解明する。

本研究においてリン脂質シグナルと植物 Rho-type GTPase ROP との相互作用が明らかになることにより、植物細胞形態形成制御の一般的な分子基盤としてのシグナル伝達経路が解明されるものと期待される。また、リン脂質シグナルは植物の環境ストレス応答においても重要な役割を果たすことから、本研究は植物形態形成の環境応答の研究分野に大きく貢献するのみならず、環境ストレスに強い農作物など有用植物の開発につながると期待される。

[実験と方法]

本研究ではシロイヌナズナの根毛細胞伸長に関わる PI(4,5)P_2 生成酵素である PIP5K3 と、同じく根毛細胞伸長に関わる ROP である ROP2、ROP4、ROP6 の間の相互作用を調べるために、それぞれの遺伝子に対する T-DNA 挿入変異体を用いて遺伝学的解析を行った。T-DNA 挿入変異体は Arabidopsis BioResource Center (ABRC) から入手した以下のものであり、これまでの発現解析の結果、それぞれ null allele もしくは hypomorphic allele と考えられている。

pip5K3-3: SALK_000024、*rop2-1*: SALK_055328、*rop4*: N434338、*rop6*: SALK_091737

[結果と考察]

シロイヌナズナはPtdIns(4,5)P_2を生産する鍵酵素であるPIP5Kを11コードしており、それらの中でPIP5K3 は伸長中の根毛先端に局在し、先端伸長の量的制御を行うとともに、伸長極性の決定に関わることが報告されている (Kusano et al., 2008, Plant Cell, 20,

367-380)。 また、シロイヌナズナは植物の Rhoファミリー低分子量 G蛋白質であるROPを11コードしており、それらの中でROP2、ROP4、ROP6はPIP5K3同様に先端伸長中の根毛で発現し、細胞極性の確立・維持に関与すると考えられている（Molendijk et al., 2001, EMBO J, 20, 2779-2788; Jones et al., 2002, Plant Cell, 45, 83-100)。PIP5K と Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の相互作用は様々な細胞内シグナル伝達に関わり、特に動物細胞の板状仮足形成においては低分子量 G タンパク質 Rac のポリベーシック領域が PIP5K との結合に必須であると報告されている（Chao et al., 2010, J. Cell Biol., 190, 247-262)。

本研究では、まずROP2、ROP4、ROP6の根毛伸長における働きを遺伝学的に解析するために、それぞれの変異体の根毛における形質を解析することを試みた。まず、それらの変異体、*rop2-1*、*rop4*、*rop6*のホモ株の樹立することを試みた結果、*rop2-1*、*rop6*ではホモ株が得られたが、*rop4*ではヘテロ個体*rop4/+*は得られるもののホモ個体は発芽後の早い段階で致死となった。そこで、ホモ個体*rop2-1/rop2-1*、*rop6/rop6*およびヘテロ個体*rop4/+*に関して根毛形態を観察するとともに、播種後10日における根毛の長さを測定した。その結果、*rop2-1/rop2-1*および*rop4/+*の根毛は*pip5k3-3*のものに比べると長いものの野生型に比べて有意に短いことが判った。さらに、*rop2-1*と*pip5k3-3*とを掛け合わせて得られた*rop2-1pip5k3-3*二重変異体では根毛が*pip5k3-3*に比べて有意に短いことが判った。これらの結果から、ROPはPIP5Kおよびその生成物であるPtdIns(4,5)P_2と機能的相互作用することによって根毛伸長の制御に関わることが示唆された。根毛の形態に関しては、これまでのところ上記の変異体において目立った異常は見出されていないが、今後様々に変化させた生育条件下で詳細に観察を行う必要がある。

これまで、ROP2およびROP4の根毛における細胞内局在性、および過剰発現株における表現型がPIP5K3のものと高い類似性があることが指摘されていたが（Kusano et al., 2014, “*Plant Cell Wall Patterning and Cell Shape*”, pp239-268)、本研究において変異体の表現型においても類似性があることが示された。このことは、ROPとPIP5K3が根毛極性の確立・維持を含む伸長制御機構において機能的相互作用を行っていることを強く示唆するものである。

ビタミンDの新機能の発見と調節

長澤和夫・東京農工大学大学院工

●**目的**：京都大学上杉教授の研究グループでは、脂質恒常性維持において中心的役割を担っているSREBP (Sterol Regulatory Element-binding Protein)を強力に阻害する内因性化合物として、25(OH)-VD$_3$ (**1**)および 1,25(OH)$_2$-VD$_3$ (**2**)を見いだした。本研究では、**1** および **2** の SREBP 阻害活性と VDR（Vitamin D receptor）由来の生物活性の分離を目的とし、**1** のＡ環 1 位に窒素置換基を有する 1N,25(OH)-VD$_3$ (**3**)を設計した。さらに **3** の R^2 に様々な官能基を有する化合物を合成し、これらの生物活性を評価することを計画した。

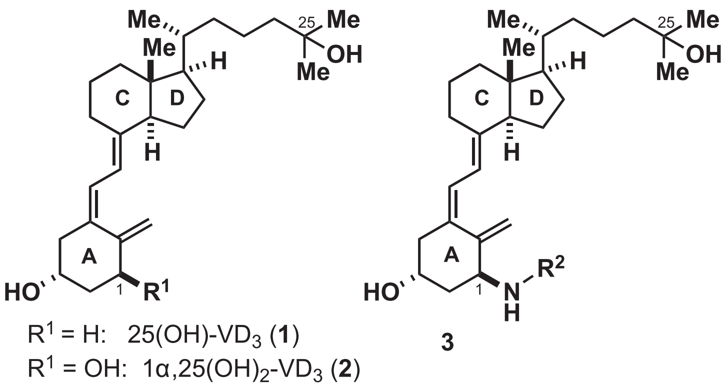
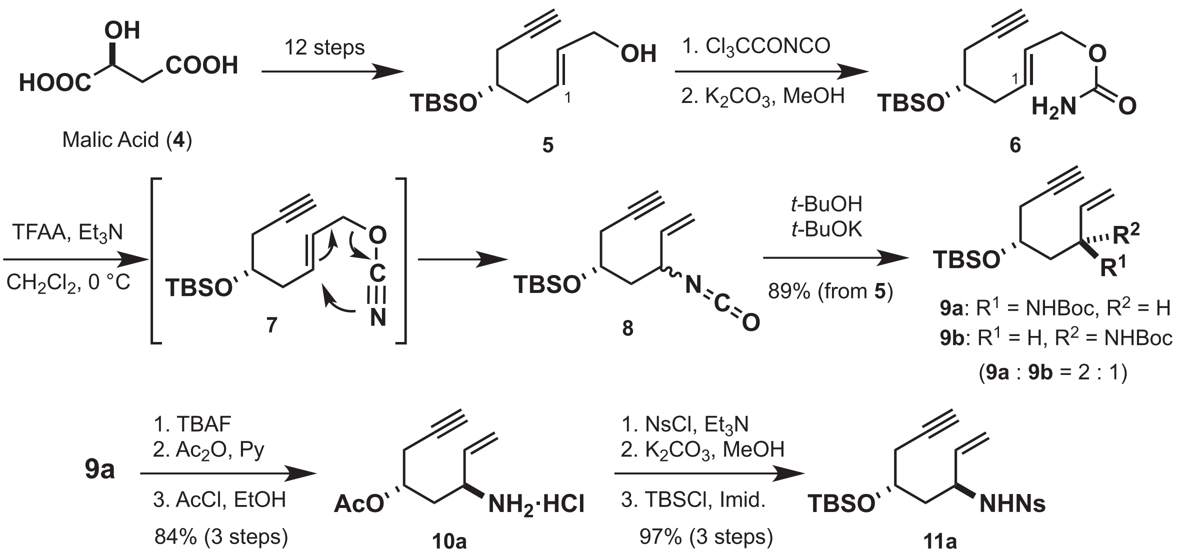


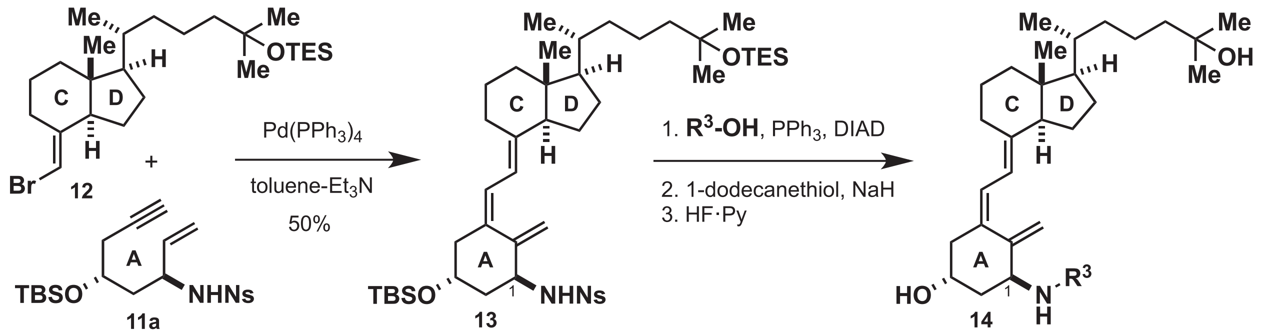
Fig 1. 25(OH)-VD$_3$ (**1**)、1,25(OH)$_2$-VD$_3$ (**2**)、および 1N,25(OH)-VD$_3$ (**3**)の構造

●**実験方法**：1N,25(OH)-VD$_3$ (**3**)を合成するためのＡ環シントン **11a** は、これまでに開発した化合物 **6** に対する Overman 転位反応を用い、**9a** を経て合成することとした。次いでＡ環シントン **11a** を CD 環 **12** と結合し **13** を得、**13** から窒素上に様々な置換基を有する **3** の誘導体を合成することとした（Scheme 1 参照）。

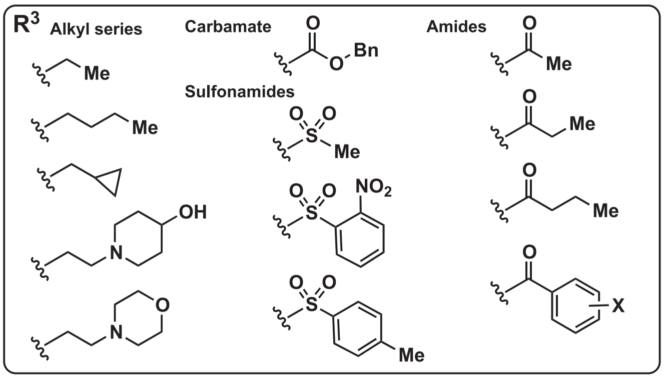
●**実験結果**：Ａ環シントン **11a** の合成を、以下の通り行った(Scheme 1)。Malic acid (**4**)を原料とし、光学活性なアリルアルコール **5** を得た。**5** にトリクロロアセアセチルイソシアネートを反応させ、ついで加水分解を行うことで一級水酸基がカーバメートに変換された **6** を合成した。そこで次に **6** に対し Overman 転位反応を行った。**6** に無水トリフルオロ酢酸(TFAA)を 0 °C で作用させたところ、**7** を経由して転位反応がスムースに進行しイソシアネート **8** が得られた。**8** は精製することなく反応系中に *t*-BuOH を加えることで、窒素が Boc 基で保護された **9** を高収率で得ることができた。なお **9** は、１位に関する２種のジアステレオマーとして得られるが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離することができる。ついで分離した **9a** をアミン **10a** に変換した後、アミノ基を Ns 基で保護することで、目的とするＡ環シントン **11a** を合成することができた。



Scheme 1　Overman 転位反応を基盤とするA環シントン **11a** の合成



Scheme 2　**14** の合成



11a を用い **14** の合成を行った(Scheme 2)。**11a** と CD 環 **12** を、Pd 触媒を用いたカップリング反応条件下に付すことで **13** を得た。ついで **13** に対し光延反応条件下、様々なアルコール（R^3-OH）を反応させることで窒素上に様々な置換基を有する **14** を合成することができた（アルキル体、カーバメート体、スルホンアミド体、アミド体）。

京都大学上杉研究室において、合成した上記の化合物について SREBP 阻害活性の評価をおこなった。その結果、いくつかの化合物が強力な阻害活性を示すことを見いだすことができた。

●**まとめ**：今回、SREBP 阻害活性と VDR（Vitamin D receptor）由来の生物活性が分離された新規ビタミン D 誘導体の創製を目的とし、A環 1 位に窒素置換基を有する 1N,25(OH)-VD_3 を合成した。その結果、合成した化合物の中から目的とする活性を有する誘導体を数化合物得ることができた。

アシルドーパミンの新機能発掘

伊藤　昭博・理化学研究所　環境資源科学研究センター

【目的】

●目標①　アシルドーパミンによる HIF-1α 活性化の分子理解

転写因子 HIF-1 は、低酸素応答の司令塔である。低酸素応答に関わる遺伝子発現の多くは HIF1 によって制御されており、低酸素微小環境下のがん細胞の生存に関与する。HIF-1 は HIF-1α と HIF-1α のヘテロダイマーから成るが、低酸素応答性を担っているのは HIF-1α である。今回、我々は HIF1α を活性化する内因性分子を発見した。約 300 個の脂質関連内因性分子ライブラリーから、通常酸素濃度でも HIF-1α を安定化させる因子としてアシルドーパミンを見出した。

アシルドーパミンは、痛み受容体として知られているカンナビノイド受容体やバニロイド受容体のリガンドとして知られる。しかし、他の生理機能があることは知られていない。目標①では、アシルドーパミンによる HIF-1α 活性化制御メカニズムを明らかにし、その生理的意義の解明に挑む。

●目標②　選択的な人工アシルドーパミンの創製

HIF-1α は、がん、虚血性疾患、貧血などの創薬ターゲットとして有望である。目標②では、HIF-1α だけを選択的に活性化する人工アシルドーパミンを創製する。本化合物は、虚血性疾患、貧血を標的とした創薬シーズとなる可能性がある。逆に、アシルドーパミンの生合成酵素は癌の標的になる可能性がある。

【実験方法】

大腸菌を用いて HIF-1α 水酸化酵素であるリコンビナント PHD2 タンパク質を精製し、Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) を用いた *in vitro* で PHD2 の酵素活性を測定するアッセイ系を構築し、アシルドーパミンが PHD2 の酵素活性を直接阻害しているかどうか検討した。ウエスタンブロッティング法により、細胞レベルでアシルドーパミンが HIF-1α の水酸化を阻害しているかどうか検討した。HIF-1α の標的遺伝子の mRNA の発現は定量 RT-PCR 法により評価した。合成された種々のアシルドーパミンを用いて、HIF-1α の活性化能を検討した。

【実験結果とまとめ】

１．大腸菌を用いて HIF-1α 水酸化酵素であるリコンビナント PHD2 タンパク質を精製

し、Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) を用いた *in vitro* でPHD2 の酵素活性を測定できるアッセイ系を構築した。

２．上記アッセイ系を用いて、アシルドーパミンは PHD2 の酵素活性を阻害することを明らかにした。

３．HIF-1α の水酸化を特異的に認識する抗体を用いたウエスタンブロッティング法により、細胞レベルでアシルドーパミンはHIF-1αの水酸化を抑制することを見出した。

４．アシルドーパミンは、HIF-1α の発現を増加させる濃度領域で、HIF-1α の標的遺伝子の mRNA の発現を増加させることを見出した。

５．上記結果により、アシルドーパミンは PHD2 依存的な HIF-1α の水酸化を抑制することにより、HIF-1α を安定、活性化することを示し、アシルドーパミンによる HIF-1α 活性化制御メカニズムを明らかにした。

６．合成された種々のアシルドーパミンを用いて構造活性相関研究を実施し、HIF-1α 活性化能を有するアシルドーパミンを同定すると共に、HIF-1α だけを選択的に活性化する人工アシルドーパミンの創製に有益な構造活性相関情報を得た。

7. 上記研究過程で、翻訳開始因子 eIF5A が低酸素に応答した HIF-1α の活性に必須な因子であることを明らかにした。

【成果報告】

原著論文

1. Matsumoto Y, Ito A, Uesugi M, Kittaka A. Efficient *N*-Acyldopamine Synthesis. ***Chem. Pharm. Bull.*** Submitted.

2. Tariq M, Ito A, Ishfaq M, Bradshaw E, Yoshida M. Eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF5A) is essential for HIF-1α activation in hypoxia. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 470, 417-424, 2016.

学会発表

1. 芹澤茉里子、伊藤昭博、中田明子、前田里子、中尾洋一、吉田稔、「HIF-1α 内因性活性化物質の同定と作用機序の解明」、第 39 回日本分子生物学会年会、第 89 回日本生化学会大会　合同年会　2015 年 12 月　神戸

２．松本洋太郎、溝越怜、本谷小佑里、伊藤昭博、上杉志成、橘高敦史、「アシルドーパミン合成法の最適化に関する研究 」、第 59 回日本薬学会関東支部会大会　2015 年 9 月　船橋

2015-83

多角入射分解分光を用いた
表面増強赤外吸収（SEIRA）の増強メカニズムの解明

島田　透・弘前大学教育学部

背景と目的　分子が金属ナノ微粒子や不連続金属薄膜表面等に吸着したとき、異常に強い赤外吸収を示す表面増強赤外吸収（SEIRA）が観測される。分子の赤外吸収が、概ね 2～3 桁程度増強されることから、SEIRA を利用した高感度分析法実現への期待が高まっている。高感度な分析を再現性よく行えるようにするためには、金属集合体の構造とそこに吸着した分子による赤外吸収の増強度との関係を明らかにし、増強メカニズムを明らかにすることが重要である。しかし、従来の SEIRA 研究では、さまざまな形状やサイズの粗さをもつ金属表面や金属粒子集合体が SEIRA 活性基板として主に用いられており、そこに吸着した分子による赤外吸収は、さまざまな構造に吸着した分子からの信号を統計平均したものとして検出・解析されてきた。このため、金属ナノ微粒子サイズや粒子間隔と赤外吸収増強度との関係には未だはっきりしない部分が残っていた。

このような背景から、電子線描画技術に基づいたリフトオフ法により、構造をきちんと制御して作製した金ナノ四角柱周期配列を、SEIRA 活性基板として用い、赤外吸収測定を行えば、SEIRA 増強メカニズムの解明が可能になると考え、これまで研究を進めてきた。その結果、赤外吸収の増強度の大部分が、粒子間隔と粒子サイズの比によって決定されることを明らかにすることができた[1]。しかしながら、増強メカニズムにおける金属表面の影響など未解明な部分が残った。そこで、本研究では、赤外多角入射分解分光（MAIRS）法を、金ナノ四角柱周期配列に適用することで、この未解明な部分の解明を目指した。

実験　長谷川研究室で開発された pMAIRS 法は、これまで両面研磨された基板に対して適用されてきた[2]。これに対し、金ナノ四角柱周期配列は、片面のみ研磨されたシリコン基板に作製されたものである。このため、本年度は、片面研磨基板に対する pMAIRS の適用可否や最適測定条件の検討に取り組んだ。これらの検討は、詳細な構造解析が pMARIS 法によりすでに行われている、ポリ(3-ヘキシルチオフェン-2,5-ジイル)(P3HT)薄膜[3]を、片面研磨したシリコン基板上に作製することで行った。P3HT 薄膜は、種々の有機溶媒で超音波洗浄した片面研磨シリコン基板上にスピンコート法により作製を行った。入射角を変えた赤外吸収の測定は、MAIRS 測定装置（TN10-1500）を備えた Nicolet 6700 FT-IR 赤外分光計で行った。その際の入射角は、5°から 40°まで 1°刻みで行った。

結果と考察　代表的なスペクトル（IP：面内、OP：面外）を図 1 に示す。これらのスペクトルは、赤外線の入射角を変えて測定を行った 41 のシングルビームスペクトル（バックグランドとサンプル）から、入射角 9°、14°、19°、24°、29°、34°、39°、

44° の測定データを抽出し、MARIS アルゴリズムに従って解析を行うことで得た。このデータ抽出条件は、両面研磨基板における pMAIRS の最適測定条件である。図 1 のスペクトルを、両面研磨されたシリコン表面に作製した P3HT 薄膜に対するスペクトル[3]と比較したところ、ピーク位置と形状は一致してたが、強度は高波数領域で大きく異なっていた。1510 cm^{-1} 付近に観測される ν (C=C)バンドと 820 cm^{-1} 付近に観測される γ (C-H)バンドのピーク強度から、配向角 ϕ を $\phi=\arctan(2I_{IP}/R^{iso}I_{OP})^{0.5}$ に基づいて見積もったところ、それぞれ $\phi_{C=C}=67°$、$\phi_{C-H}=41°$ （$\phi_{C=C}+\phi_{C-H}=108°$）が得られた。このとき、$R^{iso}$ は両面研磨の pMAIRS における配向角の見積りと同様に 1 とした。同試料に対し、両面研磨基板から得られた配向角は、それぞれ $\phi_{C=C}=63°$、$\phi_{C-H}=28°$（$\phi_{C=C}+\phi_{C-H}=91°$）であり、今回得られた結果は大きく異なっている。片面研磨基板で得られたスペクトルから、両面研磨基板で得られたのと同じ配向角を得るためには、R^{iso} として、$R^{iso}_{C=C}=0.53$、$R^{iso}_{C-H}=1.18$ とする必要があることが分かる。このことは、R^{iso} に波数依存性があることを示唆している。これは、未研磨面における赤外光の散乱などが波数によって異なっていることによるものと考えられる。今後は、R^{iso} 関数の決定や片面研磨基板に対する最適測定条件の検討を理論、実験の両面から進め、最終的には pMAIRS 法を金ナノ四角柱周期配列基板に適用し、SEIRA の詳細な増強メカニズムの解明を行う。

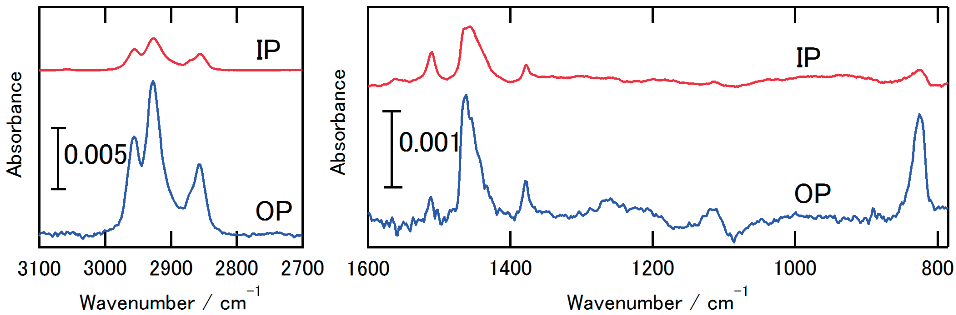


図 1　片面研磨シリコンウェハ上に作製した P3HT 膜に対する赤外 pMAIRS スペクトル。

参考文献

[1] T. Shimada, H. Nakashima, Y. Kumagai, Y. Ishigo, M. Tsushima, A. Ikari and Y. Suzuki, What is the key structural parameter for infrared absorption enhancement on nanostructures?, *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 534-541.

[2] T. Hasegawa, Advanced multiple-angle incidence resolution spectrometry for thin-layer analysis on a low-refractive-index substrate, *Anal. Chem.* **2007**, 79, 4385-4389.

[3] N. Shioya, T. Shimoaka, K. Eda and T. Hasegawa, A new schematic for poly(3-alkylthiophene) in an amorphous film studied using a novel structural index in infrared spectroscopy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 13472-13479.

成果報告

島田　透、長谷川健、ブロモチモールブルーの水素イオン指数に応じた構造の推定、日本化学会 第 96 春季年会 (2016)、2016 年 3 月 27 日、同志社大学（京都）

2015-84

パーフルオロアルキル鎖型両親媒性分子の双極子アレイによる発色団配向制御

山田哲弘・千葉大学 大学院教育学研究科

【目的】　疎水性はパーフルオロアルキル鎖（Rf 鎖）が有する最大の特性であると考えられている。しかし，C-F 結合はフッ素の高い電気陰制度のために大きく分極していることに加え，水素原子よりはるかに大きいフッ素原子の Van Der Waals 径によって隣接するフルオロメチレン基はトランス配座を取ることができず，主鎖は炭素 1 個につき約 15°ずつねじれたらせん型コンホメーションを形成する。そのため Rf 鎖は親水性でなければならず，Rf 鎖を有する物質が疎水性である周知の事実と矛盾する。これに対し長谷川（化学研究所内の共同研究者）は，双極子アレイモデルを提唱し，Rf 鎖のらせん軸が個々のフルオロメチレン基の双極子を揃えてHead to Headで会合すれば，Rf 鎖の個々の極性が消失して集合体は疎水性になることを説明した［1］。このモデルは Rf 鎖の集合体物性が鎖長によって著しく変化する理由も説明できる。しかし双極子アレイモデルは脂肪酸のような比較的簡単な構造の分子についての研究にとどまっており，構造要素として Rf 鎖を有する分子を用いて機能開発を行うためには，双極子アレイが Rf 鎖以外の構造要素に対してどのように影響するかを検討する必要がある。そこで，本研究では，アゾベンゼン基を含む両親媒性分子の疎水鎖を Rf 鎖に置き換え，疎水鎖の双極子アレイが発色団間相互作用に及ぼす影響を検討した。

【実験方法】

[n = 8, 10] [n = 8, 10] 疎水基の Rf 鎖には，$CF_3(CF_2)_7CH_2CH_2OH$ と $CF_3(CF_2)_9CH_2CH_2OH$ を用いグリシン（Gly）もしくはロイシン(Leu)を介してアゾベンゼン基と結合したアルキルアンモニウム塩を合成した（図１）。これらの化合物を用いれば，アゾベンゼンの

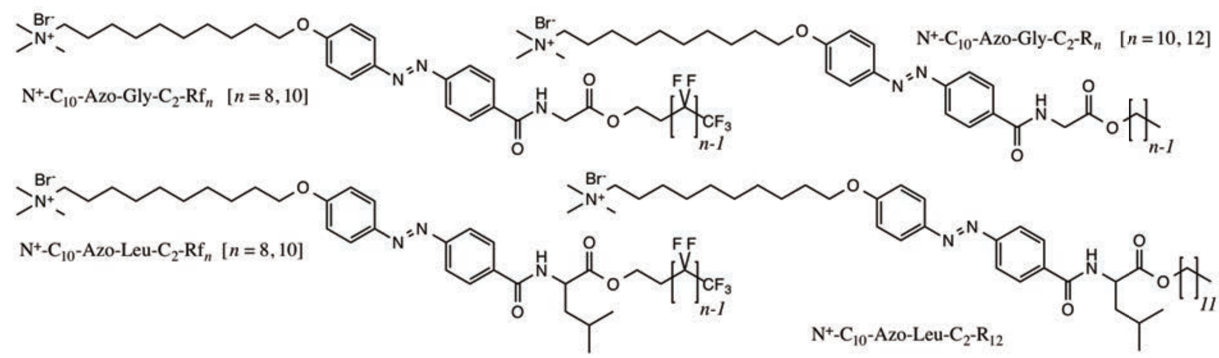


図１　パーフルオロアルキル鎖あるいはハイドロカーボン鎖を有するアゾベンゼン型両親媒性分子（パーフルオロアルキル鎖とハイドロカーボン鎖の鎖長は Rf_8 が R_{10}, Rf_{10} が R_{12} とほぼ等しい）.

λmax から発色団の配向状態を検出できる。双極子アレイモデルによれば，理想的には Rf 鎖は炭素数が 8 個の時 cubic パッキング，10 個の時 hexagonal パッキングを形成する。それに伴ってアゾベンゼンのλmax や水素結合様式に変化が見られるかを検討した。また，大きな側鎖を有する Leu は Rf 鎖のパッキングを阻害する可能性があり，側鎖のない Gly 型分子と比較すれば両親媒性分子の会合におよぼす各種の分子間相互作用の

大小関係を検討することが可能であると考えた。

【結果と考察】

表1に水溶液試料とフィルムのλmaxをまとめた。

表1 アゾベンゼン型両親媒性分子のλmaxにおよぼす疎水鎖構造の影響

	Aqueous Solution	Monolayer Film on CaF_2	Cast Film on CaF_2
N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_8	317 nm	324 nm	321 nm
N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_{10}	319 nm	312～326 nm	378 nm
N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-R_{10}	*	*	*
N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-R_{12}	*	*	*
N^+-C_{10}-Azo-Leu-C_2-Rf_8	340 nm	*	351 nm
N^+-C_{10}-Azo-Leu-C_2-Rf_{10}	340 nm	*	355 nm
N^+-C_{10}-Azo-Leu-C_2-R_{12}	320 nm	*	*

＊：未測定

アゾベンゼンと疎水鎖のコネクターがGlyの**N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_n**では，水溶液の場合もフィルムの場合もフルオロアルキル鎖の鎖長によってλmaxは異なることがわかった。特にCaF_2基板上に水溶液をキャストし風乾したフィルムのλmaxは，**N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_8**が321 nmであるのに対し，**N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_{10}**では378 nmとなった（図2）。これらのλmaxはそれぞれアゾベンゼン間のFace to Face配向に起因する典型的なH-会合（Head to Head aggregation）状態とJ-会合（Head to Tail aggregation）状態に対応する。これらに対し,側鎖の大きいロイシンをコネクターにした場合は,疎水基がハイドロカーボンかフルオロカーボンかの違いこそあれ,フルオロアルキル鎖の鎖長はλmaxに影響しない。以上から考察すれば，疎水鎖のパッキングを阻害する官能基がない**N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_n**では,パーフルオロアルキル鎖の双極子アレイによる影響が発色団間相互作用に反映されることがわかる。今後形態観察や構造解析を行えば，アゾベンゼン発色団間相互作用を利用した双極子アレイの検出が可能になると考えている。

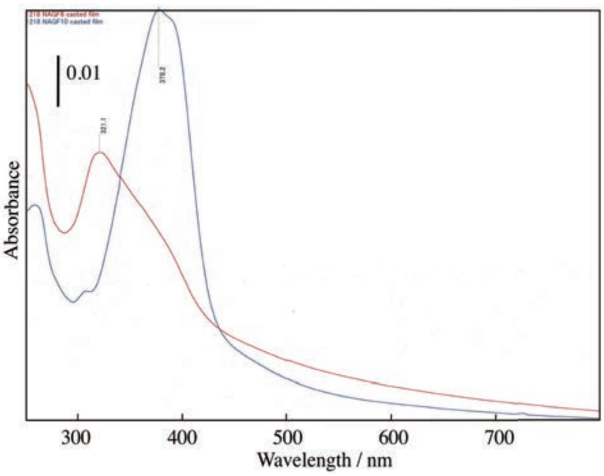


図2 フルオロアルキル鎖長が異なるアゾベンゼン型両親媒性分子（**N^+-C_{10}-Azo-Gly-C_2-Rf_n**）キャストフィルムのUV-Visスペクトル（水溶液試料をCaF_2基板上にキャストし風乾して鵜飼（化学研究所内の共同研究者）が測定）.

【参考文献】

T. Hasegawa *et al.*, *ChemPlusChem*, **79**, 1421(2014).

【成果報告（論文，学会発表等）】

1. 野田 卓夢，近藤 沙南，荷堂 清香，長谷川 健，山田 哲弘，*高分子論文集*，**73**(1),69-75(2016).
2. 学会発表2件（第66回コロイドおよび界面化学討論会（鹿児島大学））

微生物による不飽和脂肪族有機ハロゲン化合物の分解機構解析

倉田 淳志・近畿大学 農学部

【背景・目的】

有機ハロゲン化合物は農薬・医薬・溶剤などの最終製品として、また各種化学工業における合成原料・合成中間体として重要であり、その酵素的変換法の開発はグリーンケミストリーの実現に寄与するものである。その一方で、ダイオキシン類やトリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどの有機ハロゲン化合物は環境汚染物質として知られており、有機ハロゲン化合物を分解する微生物や酵素は環境保全の観点からも有用と期待されている。こうした観点から有機ハロゲン化合物に作用する種々の酵素が単離され機能解析されてきたが、その多くは飽和脂肪族有機ハロゲン化合物または芳香族有機ハロゲン化合物に作用するものであり、不飽和脂肪族有機ハロゲン化合物に作用する酵素についての知見はきわめて限定的である。本研究では、不飽和脂肪族有機ハロゲン化合物の一種である 2-クロロアクリル酸 (2-CAA) を資化する細菌を対象とし、本菌が生産する 2-CAA 代謝酵素の構造と機能の詳細を明らかにすることを目的とする。

これまでの研究により、2-CAA 資化性細菌である *Pseudomonas* sp. YL が 2-CAA への水付加反応を触媒する 2-ハロアクリル酸ヒドラターゼを生産することを明らかにしている。本酵素反応では、2-CAA の炭素-炭素二重結合への水付加により、2-クロロ-2-ヒドロキシプロピオン酸が生成し、ここから自発的に塩化水素が脱離することでピルビン酸が生成する（図 1）。この水付加反応には還元型フラビン ($FADH_2$) が補酵素として要求される。フラビンを補酵素とする酵素の多くは酸化還元反応を触媒するが、本酵素はフラビン酵素としては例外的に基質への水付加反応を触媒することから、その反応機構は酵素化学的な観点からも興味深い。本酵素によるユニークな脱ハロゲン反応の触媒機構解明に向けて、昨年度に引き続き本酵素の結晶構造解析に取り組んだ。

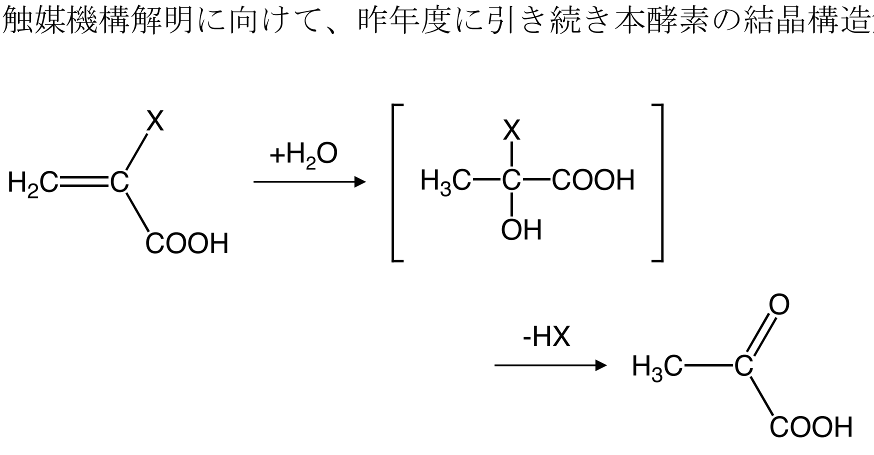


図 1. 2-ハロアクリル酸ヒドラターゼによる 2-CAA の分解反応

【方法・結果・考察】

Pseudomonas sp. YL の 2-ハロアクリル酸ヒドラターゼを高生産する組換え型 *Escherichia coli* から、Butyl-Toyopearl 650M カラムクロマトグラフィーを用いて本酵素を均一に精製し、結晶化実験に供した。結晶化条件の検討には Hampton Research 社の Index HT などのスクリーニングキットを用いた。1.9 mg/ml または 0.9 mg/ml の精製酵素を含む 20 mM HEPES (pH 7.1)、1 mM DTT、0.1 mM FAD 溶液 1 μl を、沈殿剤を含む平衡化溶液 1 μl と混合して母液とし、これを 100 μl の平衡化溶液と蒸気平衡化することで結晶化を試みた。その結果、表 1 に示す条件で、図 2 に示す結晶の生成が認められた。いずれも X 線結晶構造解析に供するには大きさなどが不十分であり、周辺条件の検討、今回得られた結晶をシードとした結晶成長条件の検討などが必要と考えられる。

表 1. 2-ハロアクリル酸ヒドラターゼの結晶化条件

平衡化溶液	タンパク質濃度 (mg/ml)	写真
0.1 M Tris pH 8.5, 25% w/v polyethylene glycol 3,350	1.9	図 2A
0.2 M sodium chloride, 0.1 M BIS-TRIS pH 5.5, 25% w/v polyethylene glycol 3,350	1.9	図 2B
0.2 M sodium chloride, 0.1 M BIS-TRIS pH 6.5, 25% w/v polyethylene glycol 3,350	1.9	図 2C
0.2 M sodium chloride, 0.1 M Tris pH 8.5, 25% w/v polyethylene glycol 3,350	0.9	図 2D
0.2 M ammonium citrate tribasic pH 7.0, 20% w/v polyethylene glycol 3,350	0.9	図 2E

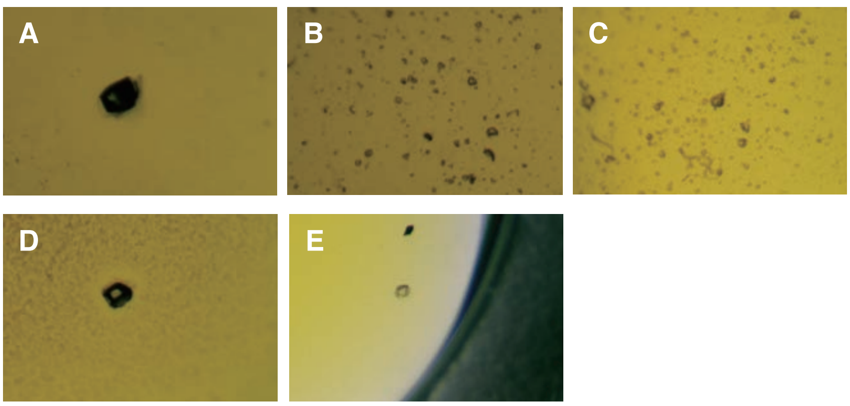


図 2. 2-ハロアクリル酸ヒドラターゼの結晶

微生物による金属呼吸に関与する膜タンパク質の機能解析

三原　久明・立命館大学・生命科学部

[背景と目的]　地球上の多様な環境の中で、嫌気的な環境を好む微生物群には、鉄やクロム、マンガン、セレン、テルルなど様々な金属酸化物を最終電子受容体としてエネルギーを獲得する嫌気呼吸機構が備わっており、このようなプロセスを金属呼吸と呼ぶ。微生物による金属呼吸の過程で、基質となる金属酸化物は還元される。その結果、金属イオンの溶存状態が変化する。このような微生物の金属呼吸に伴う金属イオンの溶存状態の変化は、土壌中の不溶性金属酸化物を水溶性金属イオンとして溶出させることから、生物の金属利用に重要なプロセスであり、バクテリアリーチングと呼ばれている。一方で、バクテリアリーチングは、カドミウムやヒ素、放射性金属といった汚染金属の除去や希少金属の回収に応用できる基盤技術として注目されており、一部実用化されている。このように、微生物の金属呼吸は、産業面での応用が期待される微生物機能であるが、その分子機構の詳細は明らにされておらず、特に金属イオンの輸送や金属イオンの選択的還元メカニズムについての知見は乏しい。

本研究では、生物機能に基づく汚染金属の除去、希少金属の回収の基盤技術として微生物の金属呼吸の分子基盤を明らかにすることを目的とし、種々の金属イオンを呼吸基質として利用する特殊環境微生物 *Shewanella livingstonensis* Ac10 の金属呼吸機構の解明を試みた。本菌は、嫌気条件下で鉄やマンガン、クロムの酸化物を最終電子受容体として生育する。フマル酸、もしくはクエン酸鉄を添加した培地で本菌を培養したとき、*S. livingstonensis* Ac10 はクエン酸鉄依存的にリン酸選択的チャンネルタンパク質 (PhoE) の類縁タンパク質を生産する。PhoE は、大腸菌においてリン酸欠乏時に発現誘導される ß-バレル型膜タンパク質であり、正電荷を有するアミノ酸が局在する親水的な筒型構造を生体膜上で形成することで、リン酸イオン ($H_2PO_4^{2-}$, HPO_4^{2-}, PO_4^{3-}) を特異的に取り込む輸送体と考えられているが、嫌気環境下での金属代謝との関連は現在報告されていない。嫌気条件下での PhoE の誘導生産は、ウランやプルトニウム、セレンやクロムといった多様な金属酸化物の還元能を有する *Shewanella* 属細菌が、従来報告されている微生物の金属呼吸とは異なるメカニズムを有していることを示唆している。本研究では、*S. livingstonensis* Ac10 の金属呼吸における PhoE の生理機能解析を試みた。

[方法・結果・考察]

PhoE の発現機構を解析するために、フマル酸もしくはクエン酸鉄存在下で培養した菌体から全 RNA を抽出し、リアルタイム RT-PCR 解析に供した結果、クエン酸鉄存

在下で *phoE* の転写レベルが約 2 倍まで増加していた。この結果は、クエン酸鉄存在下での PhoE の生産は転写レベルで制御されていることが示された。

S. livingstonensis Ac10 の金属呼吸における PhoE の生理機能を解析するために、*phoE* 遺伝子破壊株（Δ*phoE*）を作製した。野生株および Δ*phoE* を、フマル酸もしくはクエン酸鉄含有培地に植菌し、嫌気条件で培養した結果、フマル酸含有培地で Δ*phoE* は野生株と同様に生育したのに対して、クエン酸鉄含有培地では Δ*phoE* の生育速度は顕著に低下することがわかった。クエン酸鉄含有培地における三価鉄の還元は培地の色調の変化で確認することができ、野生株を植菌した場合、5 日目にクエン酸鉄が還元された。一方で、Δ*phoE* をクエン酸鉄含有培地に植菌したとき、三価鉄の還元に伴う培地の色調の変化は観察されなかった（Fig. 1）。二価鉄をキレートする 1-10-phenanthoroline をもちいて培養後の二価鉄量を定量した結果、野生株の生育に伴って三価鉄が二価鉄に還元され、培養後 5 日目には培地中の三価鉄がほぼ 100% 還元されていたのに対して、Δ*phoE* では二価鉄の生成能が約 20% まで低下していた。以上の結果から、*S. livingstonensis* Ac10 の金属呼吸に、PhoE を介した物質輸送が関与していることが示された。先述の通り、PhoE は正電荷をもつアミノ酸で構成される親水性のチャンネル構造を形成する膜タンパク質と予想されることから、本菌の鉄呼吸において基質となる酸化鉄は負電荷をもつ水溶性分子と結合し、PhoE を介してペリプラズム空間に取り込まれる可能性が示された。

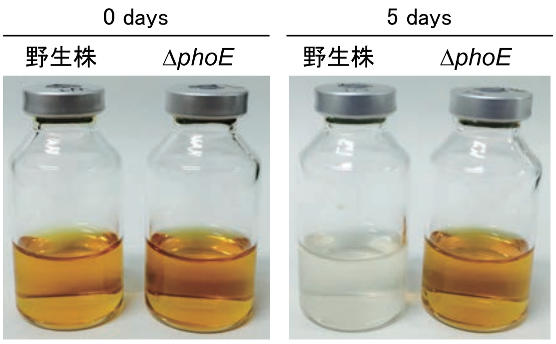


Fig. 1 *S. livingstonensis* Ac10 および *phoE* 遺伝子破壊株のクエン酸鉄還元能

光機能性有機結晶の光物性を変換する構造相転移の機構解明

網本貴一・広島大学 大学院教育学研究科

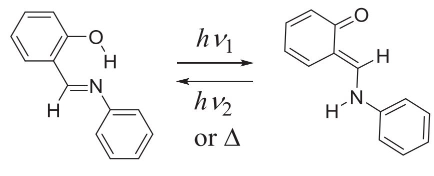


図 1. サリチリデンアニリン類の結晶中分子構造変化.

【はじめに】剛直で静的なものと思われがちな有機結晶も、結晶を構成する有機分子がしなやかに動くことによって、結晶構造や結晶物性が動的に変化する。サリチリデンアニリン類結晶は、励起状態分子内プロトン移動(ESIPT)によってエノール構造からケト構造へ互変異性化し、ケトアミン構造が光らない場合はフォトクロミズムを、光る場合はルミネッセンスを示すという、二重光物性を持つ(図 1)。いずれの現象も結晶状態でのみ発現し、溶液中ではそのような現象を一切示さないという点で、結晶ならではの物性発現と言える。さらに、結晶多形を与える化合物系において、α形はフォトクロミズムを示すがβ形はルミネッセンスを示すという選択的光物性発現や、多形の相互変換に伴って物性が変化することも既に明らかにしている。我々は最近、あるサリチリデンアニリン類のα形結晶の一端に機械的刺激を与えると、その場所の色調と発光性が大きく変化し、さらにその変化が結晶全体に伝播してβ形のようにルミネッセンスを示すという、興味深い現象を見いだした(図 2)。このように、固体を擦ることによって色調や発光性が変化する現象は、メカノクロミズムやメカノフルオロクロミズムなどと呼ばれる。このような現象は報告され始めた黎明期にあり、構造変化の駆動力や物性変換に及ぼす影響など未解明の部分が多く残されている点で、課題提案型の萌芽的研究に相応しい研究対象である。そこで、平成 26 年度と 27 年度の 2 年間にわたって採択を受け、分子集合解析研究領域(佐藤直樹教授、Richard Murdey 博士)との共同研究を実施することができた。この間に取り組んだ研究成果と今後の課題を報告する。

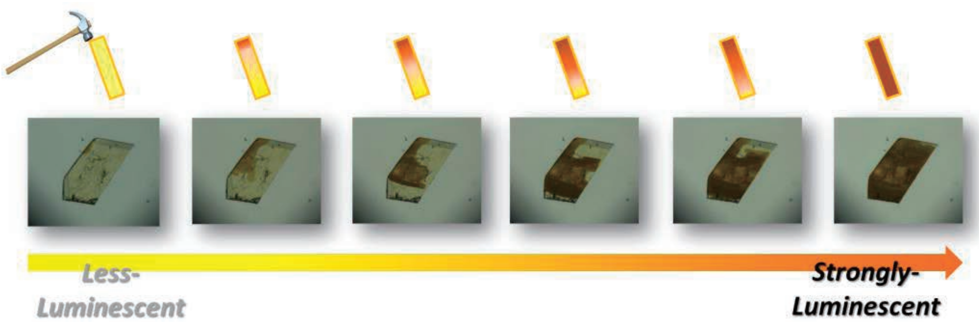


図 2. 機械的刺激による構造相転移で、色調が刻々と変化するサリチリデンアニリン類有機結晶。

【結果と考察】

(1) サリチリデンアニリン類結晶のメカノクロミック現象に関する動的構造相転移

化学研究所設置の迅速粉末 X 線回折装置によって追跡した動的構造相転移に伴う XRD の時間変化を図 3 に示す。破砕前後に見られる XRD は両多形の単結晶 X 線回折

実験からシミュレートされたパターンと一致した。試料調製時に加えた衝撃でα形の中にβ形の結晶核がわずかに生じ、時間経過に伴ってβ形の回折ピークが支配的になる様子が観測された。このように、機械的刺激によるサリチリデンアニリン類結晶のα形からβ形への動的構造相転移の過程を、結晶構造変化の観点から追跡することに成功した。しかしながら、均質な無配向試料とするのに必須の操作である試料の粉砕を十分に行うことができない(粉砕するとそのすべてがβ形へ構造変化する)ため、観測された XRD には選択配向した回折ピークのみが現れているという問題点が残されている。

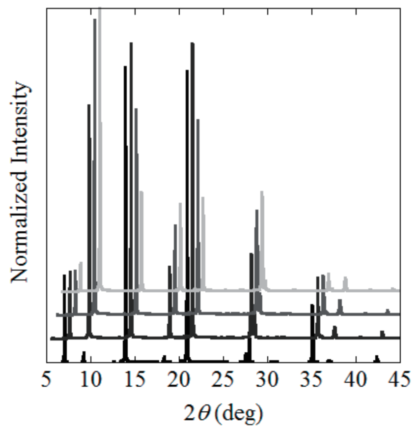
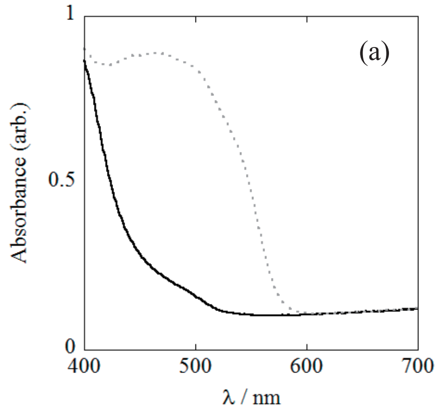


図 3. 動的構造相転移に伴う XRD 変化。下から順に、破砕直後および破砕 3 時間ごとの XRD を示す。

(2) サリチリデンアニリン類単結晶の光物性変化

結晶フォトクロミズムや構造相転移に伴う吸収特性変化は、その簡便さから拡散反射法によって評価されるが、結晶表面でしか吸収と反射は起こらないため、拡散反射スペクトルには結晶表面の情報が反映される。本研究ではフォトクロミズムや構造相転移が結晶内部まで伝播しているかを把握する必要があると考え、単結晶透過吸収スペクトル測定によって結晶全体の吸収特性変化を捉える実験を行った。

フォトクロミック反応前後のサリチリデンアニリン単結晶の拡散反射スペクトルを図 4(a)に、化学研究所設置の顕微分光装置によって測定された単結晶透過吸収スペクトルを図 4(b)にそれぞれ示す。拡散反射スペクトルではケト構造の吸収が大きく立ち上がり、結晶表面にケト構造が高濃度に生成していることが示された。単結晶透過吸収スペクトルにおいてもケト構造の吸収が観測され、結晶内部にもフォトクロミック反応がかなり進行していることがわかった。本測定手法は結晶内部の吸収特性変化をモニタできる方法として有用であり、メカノクロミズムに伴う結晶内部への構造相転移の伝播が追跡できるかについて、引き続き検討を進める予定である。



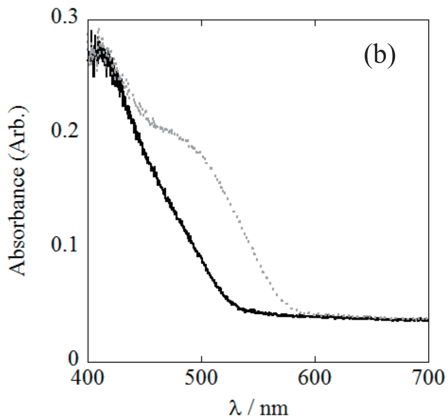


図 4. フォトクロミック反応前後のサリチリデンアニリン単結晶の吸収特性変化。(a)拡散反射スペクトル、(b)単結晶透過吸収スペクトル。ともに、実線は光照射前、破線は光照射後を示す。

【成果公表】 K. Amimoto, “Controlling Optical Properties of Salicylidene Schiff Bases Polymorphs Accompanied by Structural Phase Transition”, 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS 2015), P-7, Niigata.

薄膜化したラジカル解離型フォトクロミック化合物の光伝導特性

加藤恵一・東北大学大学院理学研究科

研究目的：申請者は、金基板上に吸着した有機ラジカル分子が分子の集合形態によって分子－基板相互作用にわずかな変調をもたらし、それに伴って電子状態が様々に変化することを報告してきた[1]。本研究の目的は、基板上に吸着したラジカル解離型フォトクロミック分子の光照射前後での電子構造や膜構造の変化が電気伝導物性に与える影響について解明することである。電子構造が動的に変化しながら光物性転換が起こるフォトクロミック分子が注目を集めている。フォトクロミズムを示す化合物は、有機化合物を始め有機金属化合物、無機物、生体物質と幅広く、その研究対象も蛍光特性、分極率、屈折率、電気伝導性に絡んだ分子スイッチングデバイスへの応用へ広がっている。特にスイッチングデバイスを指向した研究は今まさに報告され始めた黎明期にあり、構造変化の駆動力や物性変換に及ぼす影響など未解明の部分が多く残されている。申請者はフォトクロミック分子ヘキサアリールビイミダゾール（HABI）の電子構造－物性相関に注目した（図１）。HABI は１９５７年日本で生まれたT-タイプ（光と熱による変換）のラジカル解離型フォトクロミック化合物である[3]。HABI は他のフォトクロミック化合物では類を見ない超高速発色反応を示すのが特徴である。本課題は、薄膜化したフォトクロミックを示す HABI の閉殻構造⇔開殻構造の動的な構造変化と電子構造の変化に伴う電気伝導特性の変化を捉えるという未踏領域を含んでいるため、分子集合系の物理化学に関するデータ収集や解析に実績のある化学研究所・佐藤研究室との共同研究が有意義である。

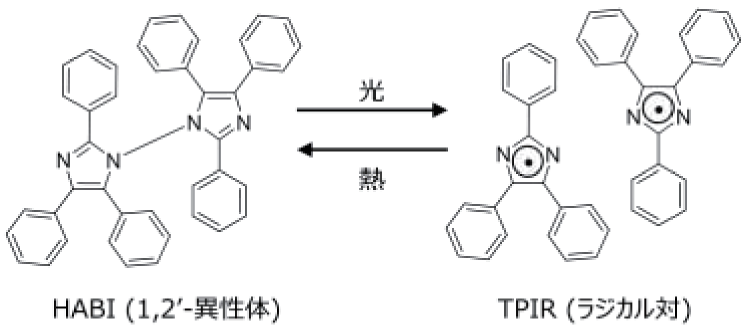


図 1. ヘキサアリールビイミダゾール（HABI）

実験方法：HABI は既報の論文を参考に合成した[1]。2,4,5-トリフェニルイミダゾール (Lophine)（1 mmol）を脱気ベンゼン（80 mL）に溶解させる。これに、別途調整した $K_3Fe(CN)_3$（28 mmol）と KOH（57 mmol）の混合水溶液（50 mL）を約１時間かけて滴下した。遮光下で一日撹拌したのち、分液して得られた有機層を乾固した。得られた固体をベンゼン/エタノールで再結晶し HABI を得た。薄膜を超高真空中で調製後、in situ で電流―電圧特性や光電流の照射光エネルギー依存性を測定した。これらの測定は共同研究者である佐藤研究室（Murdey）が開発した超高真空槽内で行った（図２）[3]。*in situ* で測定することには以下のメリットがある。薄膜作製後大気に触れること

なく測定するため、薄膜への酸素や水等の不純物のドープを減らすことができる。また、有機薄膜は分子の集合形態であるため様々な分子構造をとるが、その変化と電気的性質の変化を直接的に観測できる。

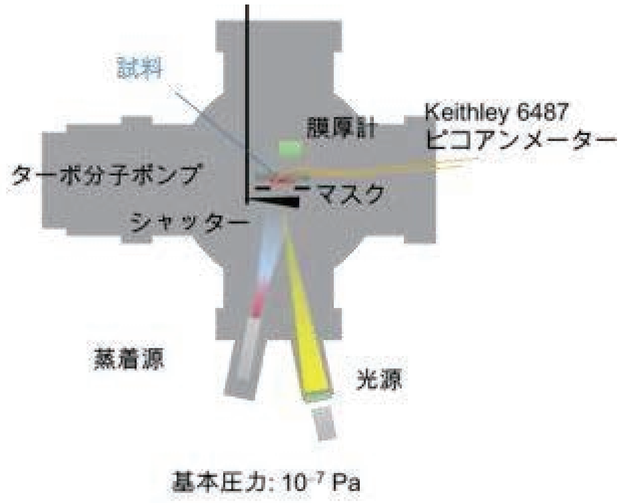


図 2. *in situ* 電気測定を行った超高真空槽の模式図。基本圧力 10^{-7} Pa 下、試料の蒸着と *in-situ* で光をあてながら電気測定が可能.

本研究では、サファイア単結晶 [0001] 1 cm×1 cm を基板に使用した。サファイア単結晶を使用前に 5 時間 1000 ℃で加熱することで、テラス状の表面を作った。基板をサンプルホルダーとマスクを用いて電極となる Ti を蒸着した。それを超高真空槽に移し、昇華精製した HABI を蒸着し薄膜（225 nm）を作製した。ピコアンメーターにより *in situ* で電場を印加し、電流値を記録した。これは 8 段階の電流測定レンジ（20 mA−2 nA）での測定が可能で、±500 V DC の電圧発生と抵抗測定機能を備えている。10 fA 分解能の測定感度があり、電圧を反転して測定することも可能なため､微小電流の特性評価に適している｡150 W の Xe-lamp と分光器を用いて､300−1100 nm の光を連続照射し、5 nm 毎にシャッターを開閉しながら光電流と暗電流を測定することで､電流値の光子エネルギー依存性を調べた｡また､透過光を Si フォトダイオードで検出し吸収スペクトルを得た。

実験結果・考察 : HABI のフォトクロミズムは以下の報告がある。室温の HABI の閉殻構造（無色）⇔開殻構造（赤紫色）の動的な構造変化は希釈溶液中で観測される[1]。一方、HABI 単結晶（淡黄色：1,2’-異性体）をもちいた 108 K における紫外光照射において X 線構造解析を行うと、光解離した TPIR のラジカル対（黒色）が観測されている[4]。さらに室温に昇温することで、隣接 TPIR 間のラジカル再結合がおこり 2,2’-異性体へと変化する。室温での光照射前後で HABI の薄膜は絶縁体であった。これは、光源の強度不足や室温でのラジカル再結合反応速度の問題が考えられる。また、溶液と異なり結晶や固体膜では光照射時間も重要となるが時間依存性は見られなかった。以上の問題点を解決するため、まず超高真空槽を低温（最低温度～80 K）条件下で稼働できるように改造を行う予定である（現在セットアップ中)。今後、HABI 単結晶の光照射実験と同様に低温下で HABI 薄膜の光伝導特性評価を行う予定である。

[1] J. Liu, H. Isshiki, K. Katoh, T. Morita, B. K. Breedlove, M. Yamashita, T. Komeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 651.

[2] T. Hayashi, K. Maeda, Bull. *Chem. Soc. Jpn.*, 1960, **33**, 565.

[3] R. Murdey, N. Sato, *J. Chem. Phys.*, 2011, **134**, 234702.

[4] M. Kawano, T. Sano, J. Abe, Y. Ohashi, *Chem. Lett.*, 2000, 1372.

東アジア圏の若手レオロジストのための第１１回ワークショップ

高橋　良彰・九州大学先導物質科学研究所

【目的】

本経費は、東アジア圏内の各国の研究者と連携し、物質科学およびレオロジー分野の若手研究者や大学院生の研究活動のさらなる活性化や融合を目的とした、国際交流を促進する活動に充てられた。表記ワークショップは、参加者に自由な雰囲気の下での研究発表と議論などを通じて、将来の共同研究の基盤となる交流・連携を深める場を提供するものであり、今後のさらなる連携強化へ寄与する使命を帯びている。したがって、日本からも多くの若手研究者・大学院生の参加が望まれ、化学研究所の渡辺宏教授らとともに、可能な限り多数の日本からの参加を奨励する支援活動を行なった。

【研究集会の開催場所・日程】

表記のワークショップは、 Wei Yu 中国上海交通大学教授をプログラム委員長、Florian J. Stadler 中国シンセン大学教授を現地実行委員長として、シンセン大学の学生を含めた現地若手実行委員の運営により、中国シンセン大学 Science Building にて、2016 年 1 月 20 日-23 日に開催された。

【研究集会の開催趣旨】

このワークショップの開催趣旨は、近い将来に東アジア圏における物質科学およびレオロジー分野の中枢を担う若手研究者や大学院生の国際交流・連携を深め、研究の活性化を図ることである。また、研究発表と議論の場を提供し、各研究グループ間の共同研究等の活動をさらに発展させるための人的交流の場を提供することにある。

【研究集会の経緯】

このワークショップは、第 1 回のソウル （2006 年 2 月）を皮切りに、第２回は京都(2007 年 1 月)、第 3 回は上海(2008 年 1 月)、第 4 回は Nakhon Ratchasima （2009 年 1 月)、第 5 回は釜山(2010 年 1 月)、第 6 回は山形（2011 年 1 月)、第 7 回は北京（2012 年 2 月)、第 8 回はプーケット(2013 年 1 -2 月)、第 9 回はソウル(2014 年 2 月)、第 10 回は春日(2015 年 2 月)にて開催されてきた。

【研究集会の形式】

このワークショップ開催の趣旨に鑑み、聴衆が分散して参加者相互の交流を低下させないために、これまでのワークショップでは参加者全員が常に同じ会場に居るように、口頭発表とポスター発表を一部の例外を除き１会場で行なってきた。今回のワー

クショップでは、各研究グループからの推薦を元に、11 名の博士課程生を中心とした学生たちが 20 分間の口頭発表を行なった。残りの参加学生は 5 分間の口頭のショートプレゼンテーションを行ない、質疑応答をポスター発表で行なった。なお、若手教員 7 名も同時にポスター発表を行なった。学生のポスター発表件数は 67 件で、大学院進学が決定している 4 年生も数名含まれていた。

第 9 回のソウルから導入された学生のチームプレーが今回も実施された。これは学生たちが自らテーマを設定して現地の文化に触れるとともに、その結果を短時間でまとめて発表するもので、文化交流に留まらず、学生の企画・実行・プレゼンテーション能力の向上におおいに役立つ企画であった。この企画は、若手研究者たちが将来共同研究を行なうに当たっても良い経験となったと思われる。

初参加の 4 年生数名に感想を聞いたところ、学会参加も発表も初めてで非常に緊張したが、何とか研究内容が相手に説明できて達成感を得たそうである。また学生のチームプレーにおいてはとにかく英語で話さなければならず、はじめは苦痛だったが次第に意志の疎通が出来るようになり楽しかったそうである。研究も、英語の勉強も精力的に取り組んで、ぜひ来年以降も参加したいとのことであった。学生の研究と勉学に対するモーティベーションを高めるのに、このワークショップが役立っていることを実感した。

【研究発表の内容】

高分子材料をはじめとするソフトマタ―のレオロジーの理論・シミュレーション・実験、そして新しい測定方法の開発に関する研究、化学工学的な観点からの流動制御・計測といった基礎研究や、ポリマーブレンドやブロック共重合体、ナノコンポジット、粒子分散系などの複雑な系の階層構造の解析とレオロジーを含めた様々な物性の関係の研究も多く、物質科学的な広がりを見せている。特にセルロースや炭素の名の材料形が増えている印象である。さらに細胞のレオロジー的考察やバイオベース材料、医療・香粧用機能材料などをターゲットにした材料開発に関する研究発表などもあり、レオロジーをキーワードにして発表内容は多岐に渡っている。

【参加者】

全参加者は添付名簿の通りである。今回の参加者は 129 名であった。国別の所属研究グループ数は韓国と日本が 10、タイが 3、中国が 13 であった。各大学とも国際化が進み、単純な大学別、あるいは国別の発表や人数把握は困難である。年々、若手スタッフが増えることが継続しており、今年も初参加のスタッフが数名いた。その中には昨年同様、ワークショップをきっかけに日本に留学し、博士を取得した 2 名が含まれている。（Quan Chen：京大化研→中国 Changchun Institute、Tongsai Jamnongkan：山形大→タイ Kasetsart Univ.）

主な参加者は以下の人々である。
Natthida　Rakkapao　タイ王国　Prince of Songkla 大学　講師
Kyun Hyun Ahn　韓国　Seoul 大学　教授
Youngdon Kwon　韓国　SungKyunKwan 大学　教授
Kwang Soo Cho　韓国　Kyungpook 大学　准教授
Wei Yu　中国　上海交通大学　教授
Kang Sun　中国　上海交通大学　教授
Chen-Yang Liu　中国　中国科学院化学研究所　教授
Jiasong He　中国　中国科学院化学研究所　教授
井上 正志　大阪大学　教授
鈴木　洋　神戸大学　教授
杉本 昌隆　山形大学　准教授
岡本 茂　名古屋工業大学　准教授
松宮由実　京都大学化学研究所　助教

【プログラム】
添付の通り。

【要旨集】
添付の通り。

【会議の写真】

左：会場の中国シンセン大学 Science Building の全景。
上：口頭発表会場。

上：会場入り口での集合写真。　下：発表の様子。

動的核偏極(DNP)法を用いた固体 NMR の
超高感度化に基づく有機デバイス材料解析

Gaël De Paëpe

CEA Grenoble・Laboratoire de Resonances Magnetiques, Service de Chimie Inorganique et Biologique・リサーチディレクター

[研究背景]

有機 EL、有機太陽電池といった有機デバイスは次世代の光電変換システムとして期待されており、その特性向上に向けての研究・開発が活発に行われている。しかし、現状、その特性は十分ではなく、また、実用化の礎となる有機デバイスの基礎科学には未開拓の部分が多い。特に、有機デバイスの中で有機分子がどのような階層構造をとっているのかはいまだ十分に解明されておらず、その基礎科学を構築することは有機デバイスを理解する上で極めて重要である。

固体 NMR は有機デバイス材料の解析に極めて有用である。有機デバイス中の有機層内の大部分が非晶状態にあり、回折法では十分な情報が得られないのに対し、固体 NMR では、分子構造のみならず分子の周辺環境や配向状態など多くの情報を得ることが期待できるためである。それにもかかわらず、固体 NMR 法の感度の低さのために、これまで有機薄膜太陽電池の解析にはあまり用いられてこなかった。この感度の低さを克服するために近年、動的核偏極（Dynamic Nuclear Polarization：DNP）を利用した NMR 測定（DNP-NMR）が急速に発展してきた。DNP 法は、核スピンよりも大きな分極率を有する電子スピンの分極を核スピンに移すことにより感度向上を得る手法である。図 1（青線が通常の NMR、赤線が DNP-NMR）に示すように、同一温度では、理論的には最大 660 倍の感度増感を達成可能である。

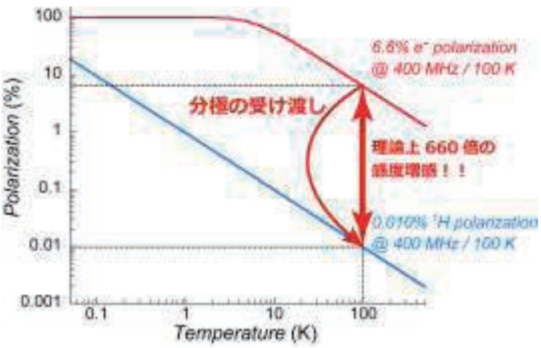


Fig. 1. DNP による NMR の感度増感

本研究では、研究代表者である Gaël De Paëpe らが確立してきた DNP-NMR 法を、共同研究者である梶、鈴木らが展開しつつある有機薄膜太陽電池材料に適用し、有機薄膜太陽電池特性と構造の相関解明に関する知見を得ることを目標とした。そのために、有機薄膜太陽電池のドナー高分子（P3HT）とアクセプター分子（$PC_{71}BM$）からなる活性層に、新たに設計したラジカル増感剤を導入した系について研究を行った（Fig.2）。

[結果と考察]

<u>ラジカル増感剤の設計</u>

DNP による感度増感については一分子中に 2 つのニトロキシドラジカルを有するビラジカル化合物が感度増感効率を著しく向上させることが知られている。ビラジカル化合物の中でも特にスピロ骨格を有する **btbk**（Fig. 2）は、約 320 倍もの著しい感度増感効率を達成可能であると報告されている。しかし、**btbk** は、本研究プロジェクトで使用する π 共役系化合物中では均一に分散せず、固体 DNP-NMR シグナルの高感度化が達成されない可能性がある。そこで、ポリマー中に均一に分散可能な増感剤 **Cbtbk** を新たに設計した。**Cbtbk** は、感度増感能の高い **btbk** 骨格に π 共役ポリマーと混合しやすい側鎖部分を付与した化合物である。

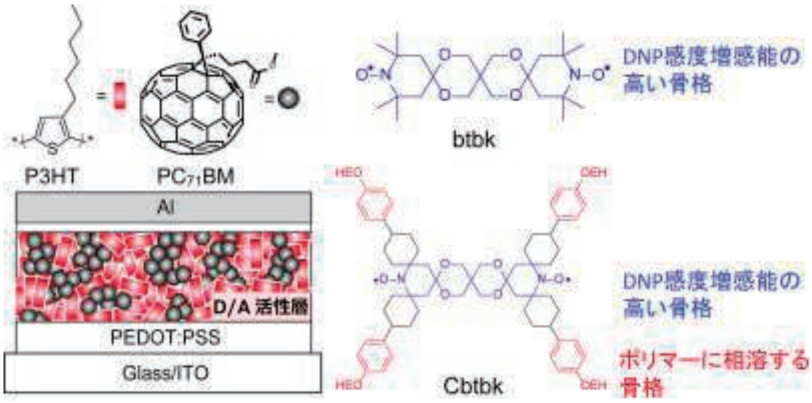
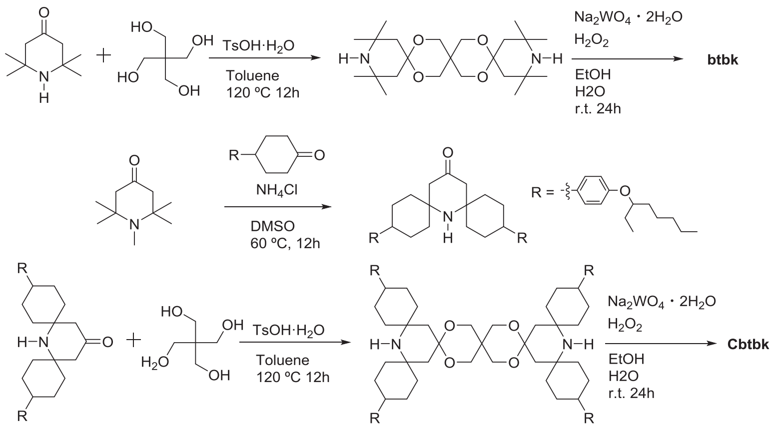


Fig. 2. ドナー・アクセプター活性層に用いる材料、素子構造、ビラジカル分子の設計

btbk と Cbtbk の合成

Scheme 1 に示す反応式に従い、**btbk** 及び **Cbtbk** の合成を行った。**btbk** は、2,2,6,6-tetramethyl piperidine と pentaerythritol を酸触媒存在下において、縮合させることによりスピロ環を構築後、H_2O_2 と $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ を用いて、アミン部位をニトロキシド基へと酸化することにより得られた。一方、**Cbtbk** は 1,2,2,6,6-pentamethyl- piperidine に対して、アルドール縮合、Grobb 開裂とそれに続くアルドール縮合反応によりシクロヘキサン誘導体を導入した。その後、**btbk** と同様の反応により **Cbtbk** を得た。



Scheme 1. 合成 Scheme

btbk と Cbtbk の ESR 測定

まず、合成した **btbk** と **Cbtbk** の溶液中における ESR スペクトルを測定した（Fig.3）。どちらの化合物も、ニトロキドモノラジカルに特有の三本線のスペクトルを示し、分子内において、ラジカル間の交換相互作用が存在しないことが示唆された。

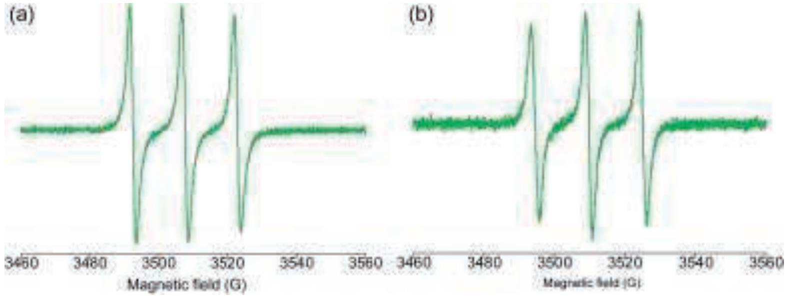


Fig. 3. THF 中（1×10^{-5} M）における(a) **btbk** (b) **Cbtbk** の ESR スペクトル

次いで、**btbk** と **Cbtbk** が P3HT/PC$_{71}$BM 薄膜中において、どのように分散しているかを調べるために、薄膜の ESR 測定を行った（Fig. 4)。薄膜試料は、**btbk** あるいは **Cbtbk** を P3HT/PC$_{71}$BM と共にクロロベンゼンに溶解させた後、ドロップキャスト法により作製した。**btbk** を 0.5 mol%混入させた薄膜では ESR スペクトルが 3 本に分裂し、g 値の異方性に由来する分裂パターンが観察された。これに対し、**btbk** の濃度を 2.5 mol%、5.0 mol%と増やすと分裂パターン消失し、一本線に近いスペクトルへと変化したことから、ラジカル間のスピン間相互作用（交換相互作用及び双極子相互作用）が増大していることが明らかとなった。この結果から、**btbk** は濃度が増加するに連れて、P3HT/PC$_{71}$BM 薄膜中において、ビラジカル分子同士の会合体を形成していることを示唆される。これに対して **Cbtbk** は 0.5 mol%、2.5 mol%、5.0 mol%のいずれの濃度においても無配向秩序スペクトルを示した。これは、**Cbtbk** においては、薄膜中において会合体を形成せず、均一に分散していることを示している（Fig. 5)。

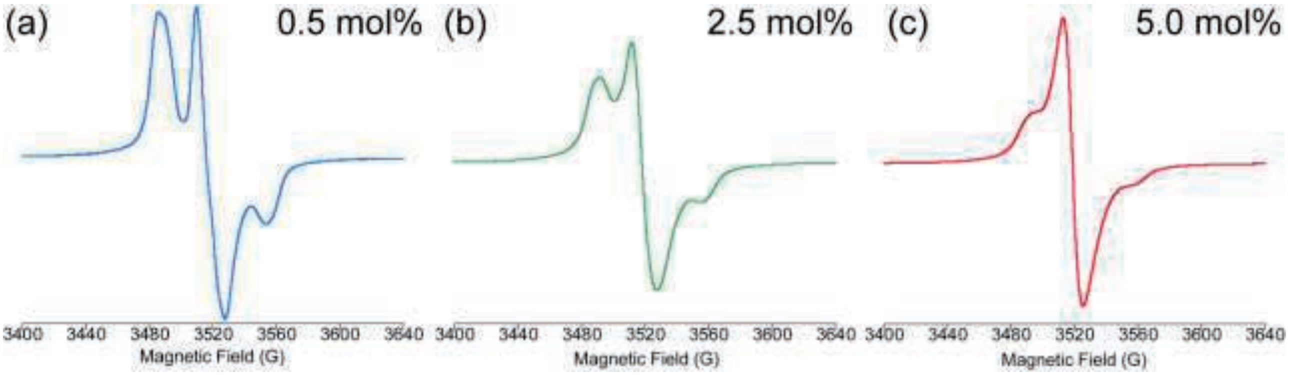


Fig . 4. P3HT：PC$_{71}$BM 中における **btbk** の ESR スペクトル。(a) 0.5 mo;%、(b) 2.5 mol%(c) 5.0 mol%

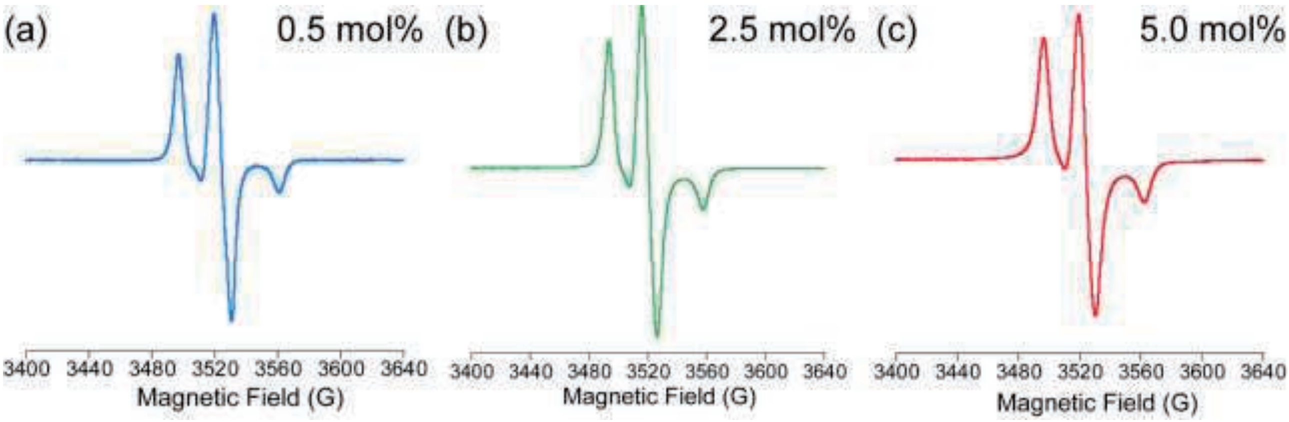


Fig . 5. P3HT：PC$_{71}$BM 中における **Cbtbk** の ESR スペクトル。(a) 0.5 mol;%、(b) 2.5 mol%(c) 5.0 mol%

P3HT:PC$_{71}$BM 薄膜中における btbk と Cbtbk の緩和時間測定

ニトロキシドラジカルの緩和も DNP の効率を決める重要なプロセスである。そこで、パルス ESR 装置を用い、**btbk** と **Cbtbk** それぞれのスピン－格子緩和時間（T_1）とスピン－スピン緩和時間（T_2）を測定した。T_1 は Inversion Recovery 法により T_2 は Hahn echo パルスを用いて求めた。(Table 1) 測定は、Bruker ELEXYS E580 装置を用い、50 K にて行った。

T_1の緩和挙動について、フィッティング解析を行ったところ、**btbk**と**Cbtbk**共に、二種類の緩和過程が存在することが明らかになった（Fig. 6a, b）。一つは、数μ秒から10数μ秒オーダーの早い緩和（T_{1f}）、もう一つは数十μ秒から数百μ秒に及ぶ遅い緩和（T_{1s}）である。一般に、電子スピンの縦緩和は交換相互作用により早くなるため、T_{1f}は薄膜中におけるビラジカル分子の会合体に由来する緩和であると考えられる。これに対し、T_{1s}は薄膜中に均一分散しているラジカル分子に由来する緩和と考えられる。また**Cbtbk**のT_{1s}は**btbk**の緩和より一桁大きな値を示した。これは、**Cbtbk**の分子量が**btbk**よりも大きいため、薄膜中におけるビラジカル分子の運動が大きく制限され、その結果**Cbtbk**の緩和時間が**btbk**の緩和時間よりも長くなるためと考えられる。二種類の緩和過程を有するT_1に対し、T_2はフィッティング解析により一成分の緩和過程を有することが分かった（Fig. 6c, d）。

Table 1. **btbk**と**Cbtbk**の薄膜中における緩和時間

Sample	Radical	Conc. (wt%)	T_{1f} (μs)	T_{1s} (μs)	T_2 (ns)
1	btbk	0.5	8.56	78.0	247
2	btbk	2.5	5.10	45.5	179
3	btbk	5.0	3.74	30.9	167
4	Cbtbk	1.73	0.49	541	1694
5	Cbtbk	8.65	8.10	330	801
6	Cbtbk	17.3	14.8	302	637

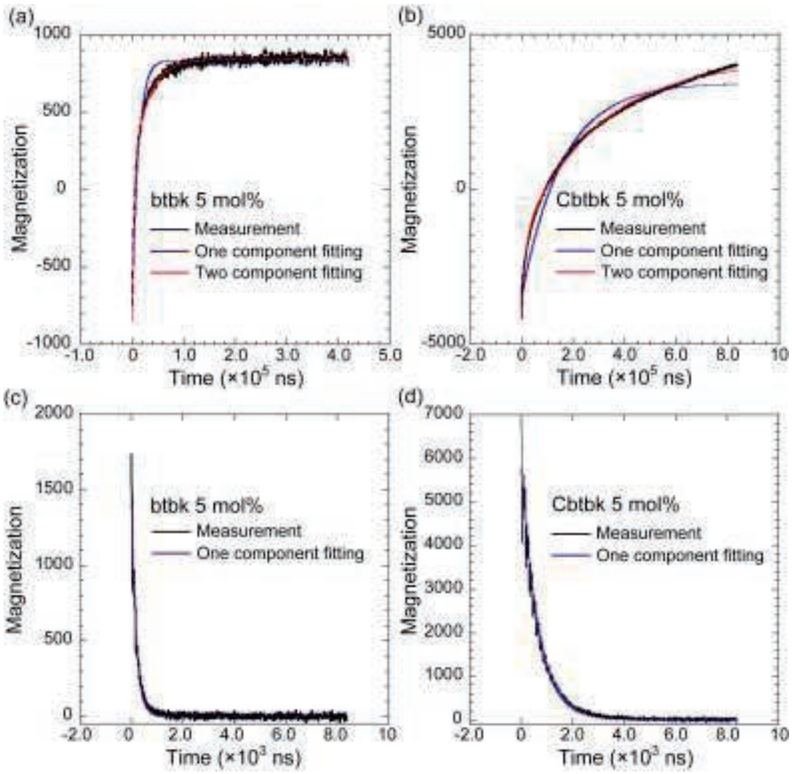


Fig. 6 (a) btbkと(b) CbtbkのT_1緩和曲線
(c) btbkと(d) CbtbkのT_2緩和曲線

まとめ

本研究では、P3HT/PC_{71}BM 有機膜に均一に分散するラジカル分子**Cbtbk**を新たに設計、合成した。**btbk**あるいは**Cbtbk**を混合したP3HT/PC_{71}BM 有機膜を作成し、ESR 測定を行ったところ、**btbk**を混合した有機膜では、ラジカル分子が大きく会合しているのに対し、**Cbtbk**混合膜では、ラジカル分子が均一に分散していることが分かった。以上の試料作製、ESR 測定はすべて日本側で行ったが、当初の予定より時間を要してしまったため、実際のDNP 測定に至っていない。今後、作製したラジカル混合膜の固体NMR 測定、DNP-NMR 測定を行い、混合膜のモルフォロジーや太陽電池特性との相関を系統的に明らかにすることで、太陽電池特性向上に向けた知見が得られるものと期待される。

International workshop on recent developments in solid state chemistry の開催

水牧　仁一朗・公益財団法人高輝度光科学研究センター

2016 年 3 月 9 日から 11 日にかけて、京都府宇治市・京都大学化学研究所　共同研究棟 1F 大セミナー室において、International workshop on recent developments in solid state chemistry を開催した。本会議は化学研究所を軸として展開している国際共同研究の成果を確認するとともに、主に学生をはじめとする若手研究者の間に新しいネットワークを築き、さらには新たな共同研究の端緒とすることを目的として開催された。

参加者の所属機関は京都大学化学研究所のほかアメリカ・オハイオ州立大学、フランス・モンペリエ大学、台湾・国立台湾大学である。まずシニア研究者による各グループの特徴・研究の方向性について紹介があった後、若手研究者たちが自身の遂行している最近の研究で得られた知見を説明するという形で行われた。

3/9（１日目）には京都大学から、遷移金属酸化物薄膜の界面制御による酸素八面体の傾きを通した物性制御、A サイト秩序ペロブスカイト酸化物で実現した珍しい反強磁性金属状態、複数種のカチオンを B サイトに持つペロブスカイト酸化物におけるイオン伝導についての紹介があった。国立台湾大学のグループからは有機 LED における応用を視野に入れた量子ドット構造の研究が紹介された。さらにオハイオ州立大学からはペロブスカイト構造酸化物に非常に近い特徴を持つ Ruddlesden-Popper 相における酸素八面体の傾き制御、ペロブスカイト構造酸化物の B サイトに複数のカチオンをおいた場合にイオン半径の違いおよび酸化数の違いを元に整列させることで 4d あるいは 5d 遷移金属酸化物における磁気特性発現の規則を調べようとする研究が説明された。これらは固体化学の知見を元にした最新の物性制御や機能性制御を行った研究である。

3/10（２日目）には再び京都大学から超伝導発現が期待された有機物質の X 線による詳細な構造解析の結果、A サイト秩序の有無が異常高原子価鉄系ペロブスカイト酸化物の構造と磁気物性に与える影響、異常高原子価鉄イオンを含む珍しい層状ダブルペロブスカイトの結晶構造・磁気構造および磁気特性・電荷不均化転移の様相、高い酸化物イオン伝導性を示す新物質の実現を目指したガリウムを含む酸化物の合成と結晶構造安定性に関する研究が報告された。モンペリエ大学からは鉄酸化物に対して放射

光X線を用いて電気化学反応のその場観察を行った研究、酸化物イオン伝導を示すニッケル酸化物の単結晶用いて酸化物イオンの秩序状態の可能性についての研究が紹介された。これらの発表は遷移金属酸化物のもつ物性や機能性の豊富さを改めて浮き彫りにするものであった。さらに化学研究所の有する強力な観察手法である高分解能走査型電子顕微鏡の紹介がされた後、電子顕微鏡を用いた試料観察のデモンストレーションをはじめとして研究室紹介が行われた。

3/11（３日目）にはそれまでの発表を踏まえ、今後の共同研究を視野に入れた総合討論を実施した。

本共同研究の主題の一つである酸素イオン伝導をはじめとして固体化学の最前線の研究成果が披露されるとともに放射光 X 線を用いた構造解析・電子状態研究の強力さが改めて示された。発表者が提示する興味深いトピックに対して活発な議論が行われ、当初の目的通り新たな共同研究の端緒が得られることが期待できる非常に有意義な会議であった。

プログラム・参加者

International workshop on recent progress in solid state chemistry

March 9-11, 2016

rm. CL-110 (Joint Research Lab. Bld.), Institute for Chemical Research, Kyoto University

Gokasho, Uji 611-0011, Kyoto, Japan

Program

March 9 (Wed.)	Start	End	Speaker	Title	Institution	Presentation title
Chair	10:30	10:40	Yuichi Shimakawa	Prof.	Kyoto U.	*[kicking off, Introduction of Kyoto Gr.]*
	10:40	10:55	Daisuke Kan	Assoc. Prof.	Kyoto U.	Tuning functional properties by interfacially engineering oxygen coordination environ in a transition-metal oxide
	10:55	11:10	Takashi Saito	Assist. Prof.	Kyoto U.	Antiferromagnetic metal LaCu3Cr4O12 synthesized at high pressure
	11:10	11:25	Noriya Ichikawa	Assist. Prof.	Kyoto U.	Oxide-ion Conduction in Polymorphic Sr-Sc-Ga-O compounds
	11:25	13:00	(Lunch)			
Chair	13:00	13:10	Ru-Shi Liu	Prof.	National. Taiwan U.	*[Introduction of Taipei Gr.]*
	13:10	13:25	Hung-Chia Wang	student	National. Taiwan U.	Thick Shell InP/ZnSe/ZnS Quantum Dots Used in Organic Light Emitting Diodes
Chair	13:25	13:35	Patrick Woodward	Prof.	Ohio State U.	*[Introduction of Ohio Gr.]*
	13:35	13:50	Andrew Sharits	student	Ohio State U.	Controlling Octahedral Tilting in Ruddlesden Popper Phases
	13:50	14:05	Jie Xiong	student	Ohio State U.	Magnetic Phase diagram in Ordered Double Perovskite Sr2-xCaxCoOsO6 (0≤x≤2) Arising from Competing Superexchange Interactions
	15:00	18:00	Excursion			
	18:00		Dinner/Social			

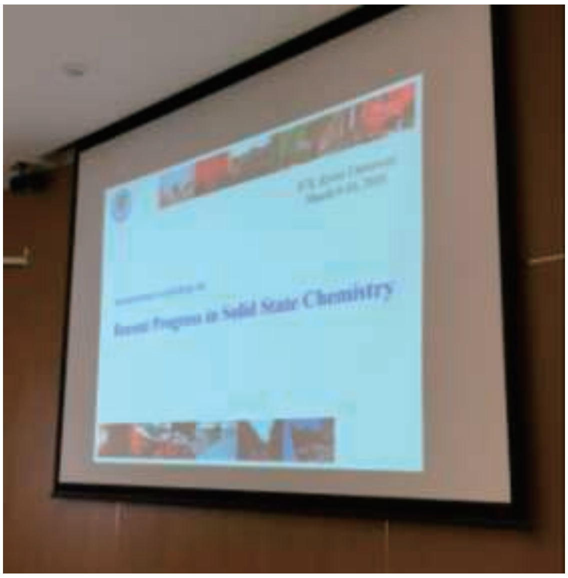
March 10 (Thu.)	Start	End	Speaker	Title	Institution	Presentation title
Chair			*Daisuke Kan*	*Assoc. Prof.*	*Kyoto U.*	
	10:30	10:45	Fabio Denis Romero	PD	Kyoto U.	K2C22H14: Synthesis and Structure of Potassium Intercalated 5-ring Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
	10:45	11:00	Guo Haichuan	student	Kyoto U.	New perovskite-type oxides LaCa2Fe3O9 with A-site layered order/disorder structures
	11:00	11:15	Yoshiteru Hosaka	student	Kyoto U.	Double perovskite Ca2FeMnO6 with two-dimensional layered arrangement of Fe4+
	11:15	11:30	Peng Xiong	student	Kyoto U.	Synthesis and structural analysis of a new oxide in BaO-La2O3-Ga2O3 system
	11:30	13:00	(Lunch)			
Chair	13:00	13:10	Werner Paulus	Prof.	U. Montpellier	*[Introduction of Montpellier Gr.]*
	13:40	14:00	(Break)			
	14:00	17:00	Lab tour at ICR			
	18:00		Discussion for future collaboration			

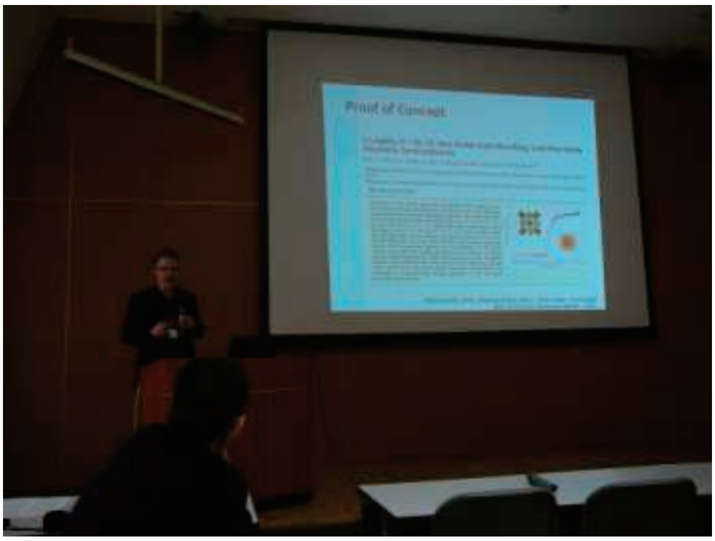
March 11 (Fri.)	Start	End	Speaker	Title	Institution	Presentation title
			Technical discussion			

写真

3/9

会議の様子





3/10


ケミカルバイオロジーと薬品科学分野における日韓連携・融合研究
Korea-Japan interdisciplinary collaboration in chemical biology and pharmaceutical sciences

Youngjoo Kwon・Ewha Womans University, College of Pharmacy

【目的】

梨花女子大学薬学部と京都大学化学研究所は2008年3月に学術交流協定を締結しており、これまでに、両機関の研究者が互いに行き来し、交流を深めてきた。京都大学化学研究所は日本の化学分野で確固たる実績を誇っている。また、梨花女子大学は大韓民国で最初に誕生した女子大学であり、人文・社会科学、自然科学の様々な分野を網羅する韓国でもトップレベルの総合大学である。両大学の研究交流が進むことは、アジア地域の「化学」のネットワーク構築という観点からも非常に有意義である。本連携・融合促進研究では、梨花女子大学薬学部から5名のPI (Principal investigator)が京都大学を訪問し、梨花女子大学研究者の研究内容やその方向性に関して紹介するとともに、化学研究所をはじめとする京都大学の研究者と意見交換を行い、新たな共同研究の端緒を探ることを目的とした。化学研究所ではケミカルバイオロジー分野において国際的かつユニークな研究が展開されており、梨花女子大学の薬学・薬品科学をバックグラウンドとする研究者との接点も多い。これらを考慮し、京都大学宇治地区の関連研究所や京都大学薬学研究科の研究者も交え、包括的な討論・意見交換を行うことをねらった。

【訪問概要と交流】

2016年1月12日および1月14日の2泊3日の日程で、以下のように京都大学を訪問し、意見交換・研究討論を行った。

1) 今回化学研究所を訪問した梨花女子大学教員名と専門分野
Prof. Kong-Joo Lee (Proteomics)
Prof. Yun-Sil Lee (Radiation Therapeutic Modulator-related Research)
Prof. Hyukjin Lee (Nanomaterials, Drug Delivery Systems)
Prof. Kyung-Min Lim (Dermatotoxicology)
Prof. Youngjoo, Kwon (Chemical Biology, Medicinal Chemistry)

2) 訪問日程

1 月 12 日

i) 京都大学化学研究所到着後

青山卓史　化学研究所副所長からの歓迎の辞

渡辺　宏　「化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点」
共同研究ステーション長からの化学研究所・拠点活動の紹介
（於、化学研究所所長会議室）

ii) 化学研究所ケミカルバイオロジー研究領域（上杉研究室）施設見学
（大神田淳子准教授の案内による）

iii) 韓国側参加者が、各々興味を抱く化学研究所教員（青山卓史教授、渡辺宏教授、栗原達夫教授、二木史朗教授、高谷光准教授）ならびに宇治地区関連研究所（エネルギー理工学研究所 森井孝教授、同 片平正人教授）を個別に訪問し、相互の研究紹介や共同研究の可能性を探った（討論時間各 40 分）。

写真１：化学研究所所長会議室での青山副所長・渡辺共同研究ステーション長による化学研究所の研究活動紹介・意見交換

写真２：左から Hyukjin Lee、二木、Kyung-Min Lim、Yun-Sil Lee、渡辺、Kong-Joo Lee、Youngjoo Kwon、青山各教授

1 月 13 日

京都大学薬学研究科訪問、研究交流、研究科施設見学

1 月 14 日

帰国

【結語】

今回の訪問を通して、京都大学化学研究所および関連部局の研究者と交流を深め、互いの研究内容を知ることが出来たことは、「化学」（今回は、特にケミカルバイオロジー・薬品科学関連）の日韓ネットワーク強化と言う観点から大きな意味を持つと考えられる。また、新たな共同研究関係を模索する契機ともなった。今後の学生交流やアジア地域における国際共同研究予算獲得も視野に入れ、京都大学化学研究所あるいは関連部局との一層の関係強化と連携を図って行きたいと祈念している。

超高速熱測定法による高分子結晶の融解キネティクス

戸田昭彦・広島大学大学院総合科学研究科

【目的】高分子材料の構造制御，特に耐熱性向上を図る上で，融解温度領域における構造変化に関する知見は非常に重要となる。しかし，融解過程の理解は結晶化に比して非常に遅れている。最近の研究により，高分子結晶の融解過程では，従来想定されていなかった新たな律速過程が見いだされている。本研究では，化学研究所 梶弘典教授，福島達也助教のグループとの共同研究により，高分子結晶に特徴的な融解機構の解明を目的とし，超高速熱測定法による標準的な解析法の確立を目指している。

本研究で使用する設備であるマイクロチップ示差走査熱量測定装置（FlashDSC1 メトラー・トレド社製）は，近年新たに開発されたため，未だ標準的な解析手法が確立されていない。一方で，本装置による熱測定研究報告は，近年，急速に増加しており，数百 K/分程度の従来法による熱測定で検討されてきた現象について，新たな視点からの見直しが進められている。

本研究は昨年度からの継続課題であり, 昨年度に引き続き, 結晶性高分子の融解キネティクスの定量的な評価手法の確立を目的として，種々の条件で作成した結晶や異なる高分子についての検討を進めている。

【解析方法】高分子結晶の融解温度領域では，折り畳み鎖結晶の準安定性のために，再結晶化，再組織化等の発熱過程が並行して進行するため，従来法では融点決定に困難が生じていたが，高速昇温によりこれらの副次過程を抑制することができ，過加熱の効果のみによる融解ピーク T_{peak} を測定することができる。過加熱の効果は，次式に従う昇温速度 β 依存性として評価することができるので，結晶化時のラメラ厚由来の融点 T_{M}（昇温速度ゼロでのラメラ晶の平衡融点）を決定することが可能となる。

過加熱度　$$T_{\mathrm{peak}} = T_{\mathrm{M}} + A\beta^{z} \quad (0 < z \le 0.5) \tag{1}$$

熱測定に加え，小角X線散乱(SAXS)法によりラメラ厚 d_{C} を決定すれば，d_{C} と T_{M} との相関を見る次式の Gibbs-Thomson (GT)式により, 伸びきり鎖結晶の平衡融点 T_{M}^{0} が決定できる。

融解線　$$T_{\mathrm{M}} = T_{\mathrm{M}}^{0}[1 - (2\sigma_{\mathrm{e}}/\Delta h_{\mathrm{f}})d_{\mathrm{c}}^{-1}] \tag{2}$$

さらに溶融結晶化におけるラメラの厚化率が一定比 γ である場合，次式の結晶化線の関係が期待され，融解線と y 切片を共有する。

結晶化線　$$T_{\mathrm{C}} = T_{\mathrm{M}}^{0}[1 - \gamma(2\sigma_{\mathrm{e}}/\Delta h_{\mathrm{f}})d_{\mathrm{c}}^{-1}] \tag{3}$$

【実験】高分子試料は iPP 以外にも，ポリフッ化ビニリデン，ポリエチレン，また参照用として Hexacontane を用いている。試料内の温度勾配の影響を避けるため，ウルトラマイクロトームにより，１μm 以下の厚さの薄切片を作成し，100μm 四方以下のサイズに切

り出して用いている。この程度の薄さの高分子試料であれば，最初の昇温を 10℃/分程度の低速で行うことで，溶融後にもセンサー表面に張り付き，液滴状に厚く変形することはなかった。超高速 DSC（FlashDSC1, Mettler−Toledo）の昇温速度は β = 3−10,000 K/s である。iPP は酸化に弱く，本装置では試料の表面が直接ガスにさらされるため，特別の取り扱いを要する。窒素ガスをパージガスとして用い，30 mL/分程度流すこととで，iPP でも融解・結晶化の繰り返し測定を再現性良く行う事ができた。

【結果・考察】図 1 に iPP ホモポリマーの融解線と結晶化線を示す。式(2), (3)により y 切片で決まる $T_M{}^0$ は α2 相の文献値とほぼ一致し α1, α2 相の融点の違いは確認できなかった。また，図 1 の結晶化線には折れ曲がりが生じた。その原因として，等温結晶化時の再組織化の影響を確認するため，低 T_C 域での結晶化・融解挙動を図 2 のように確認した。図 3 は結晶化完了(～0.5s)後の等温保持時の再組織化により Log(t) 的に T_{peak} が上昇し続けることを示す。上昇幅は無視し得ないほど大きい。この再組織化の影響は，結晶化温度に依らず，短時間で結晶化が完了する低温結晶化物ほど強い影響がある。このように，等温結晶化試料の定義に結晶化温度と保持時間の双方が必要となることが明らかになった。今回のような広い温度域での等温結晶化は，高速熱測定による瞬間的な温度ジャンプにより初めて可能となる。再組織化がラメラ厚化を意味するのかどうかについては，SAXS によるその場観察で現在検討中である。

【主な成果報告】

1. A. Toda, T. Ando, K. Taguchi, K. Nozaki, M. Maruyama, Y. Mizutani, K. Tagashira, T. Fukushima, H. Kaji, M. Konishi, "Melting Kinetics of Polymer Crystals examined by fast-scan DSC", 43rd Annual Conference of North American Thermal Analysis Society, August 10-13, 2015, Montreal, Canada.

2. A. Toda, T. Ando, K. Taguchi, K. Nozaki, M. Maruyama, Y. Mizutani, K. Tagashira, T. Fukushima, H. Kaji, M. Konishi, "Melting Kinetics of Polymer Crystals", International Chemmical Congress of Pacific Basin Societies, December 15-20, 2015, Honolulu, USA

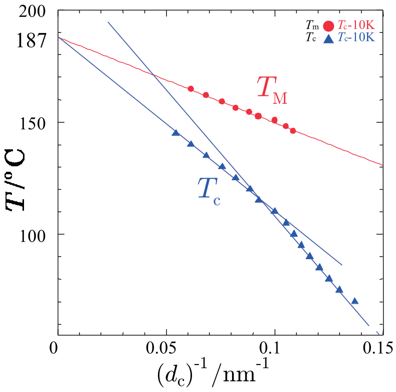


図 1 :iPP ホモポリマーの融解線と結晶化線。

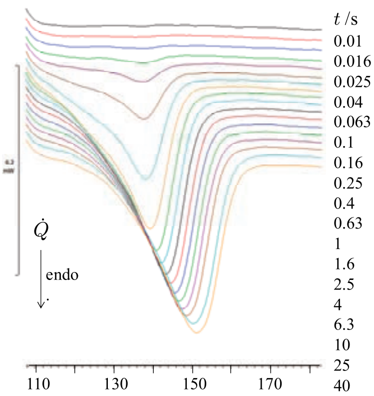


図 2 :融解ピークの結晶化温度での保持時間依存性。T_C=100℃，β=3000 K/s。

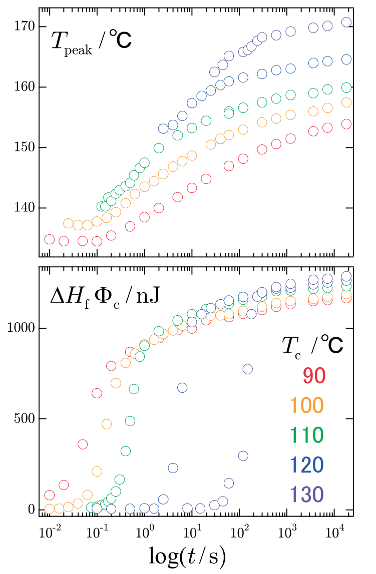


図 3 :融解ピーク温度の T_C での保持時間依存性。片対数プロット。β=3000 K/s。

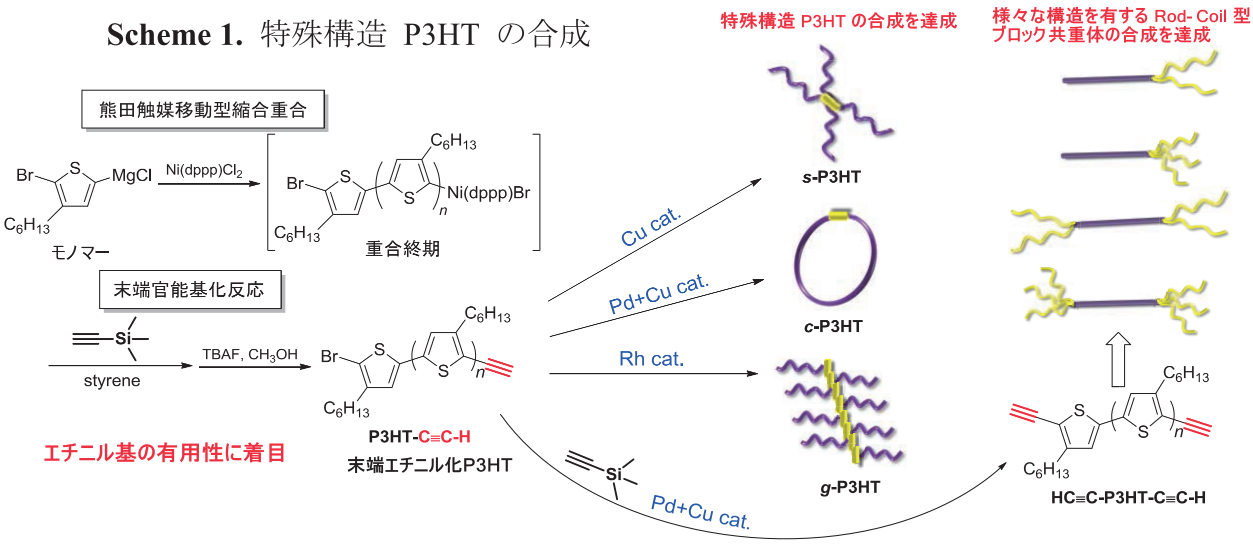
太陽電池用ポリマーの構造と機能

佐藤敏文・北海道大学 大学院工学研究院

[目的]

有機太陽電池の中で有機分子がどのような階層構造をとっているのかを知ることは、その太陽電池特性を理解する上で極めて重要であるが、有機太陽電池の基礎科学は未開拓の部分が多い。本研究では、これまで応募者が確立してきた精密重合法を基盤として星型､環状､ブラシ状の構造を有するポリ(3-ヘキシルチオフェン) (P3HT) ならびに P3HT 含有ブロック共重合体を合成し (Scheme 1)、分子構造と太陽電池特性の相関解明に関する基礎的知見を得ることを目標とした。

Scheme 1. 特殊構造 P3HT の合成



[実験方法]

4 本鎖星型 P3HT (*s*-P3HT) の合成

末端エチニル化 P3HT (Br-P3HT-C≡CH) ($M_{n,NMR}$ = 7,300, 50.0 mg, 6.85 µmol) および臭化銅 (CuBr) (5.10 mg, 35.6 µmol) を入れ、真空乾燥した。テトラキス(6-アジドヘキシル)ベンゼン-1,2,4,5-テトラカルボキシレート (1.50 mg, 8.93 µmol) および PMDETA (12.3 mg, 71.1 µmol) の THF (10 mL) 溶液を加え、40 ºC で 24 時間撹拌した。アルミナカラムにより金属残渣を除去し、メタノールへの再沈殿により紫色固体を得た (46.7 mg)。

両末端トリメチルシリルエチニル化 P3HT (TMS-C≡C-P3HT-C≡C-TMS) の合成

Br-P3HT-C≡C-TMS (450.0 mg, 65.2 µmol, $M_{n,NMR}$ = 7,900 g mol^{-1})、Pd(PPh$_3$)$_4$ (75.3 mg, 65.2 µmol, 1.00 eq.) および CuBr (18.6 mg, 130 µmol, 2.00 eq.) にトルエンとピリジンの混合溶媒 (30 mL, トルエン:ピリジン = 3:1 (vol/vol))、PMDETA (6.76 mg, 390 µmol, 6.00 eq.) およびトリメチルシリルアセチレン (90 µL, 652 µmol, 100 eq.) を加え､40°C で 48 時間反応を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液による洗浄とアルミナカラムにより金属触媒を除去し、メタノールへ再沈殿することで紫色固体を得た (432 mg)。

[結果と考察]

特殊構造 P3HT の固有粘度測定

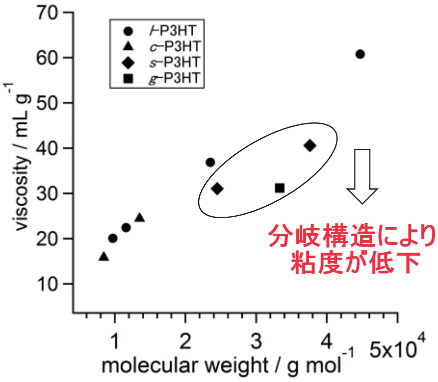
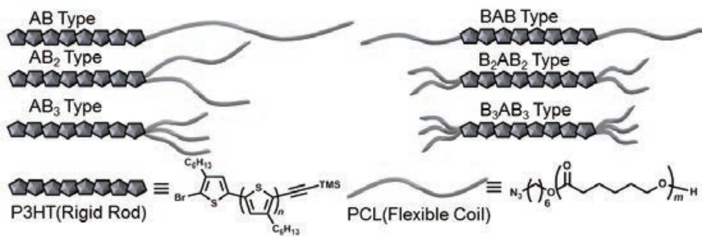


Figure. 特殊構造 P3HT の分子量と粘度の関係

P3HT の特殊構造が粘度に与える影響を調べる目的で、これまでに合成した直鎖状 P3HT (*l*-P3HT)、4 本鎖星型 P3HT (*s*-P3HT)、環状 P3HT (*c*-P3HT) および ブラシ状 (*g*-P3HT) の固有粘度測定を行った。*l*-P3HT、*c*-P3HT および *s*-P3HT はいずれも分子量の増大に伴い、重量平均粘度 $\eta_{,w}$ は直線的に増加した (Figure)。また、同一の分子量において *l*-P3HT と *s*-P3HT の粘度を比較すると、*s*-P3HT の粘度が小さくなることが明らかとなった。同様に *g*-P3HT でも粘度が減少する傾向があった。これは、分岐構造の導入により高分子鎖の絡み合いが減少したことによると考えられる。

P3HT 含有ブロック共重合体の合成

Scheme 2. Rod-Coil 型ブロック共重合体の合成



様々な構造を有する Rod-Coil 型ブロック共重合体の合成を目的として、TMS-C≡C-P3HT-C≡C-TMS の合成を行った。MALDI-TOF MS 測定から両末端に TMS アセチレン残基が導入されたことを確認した。次に、P3HT-C≡C-TMS または TMS-C≡C-P3HT-C≡C-TMS に対して各種末端アジド化ポリカプロラクトン (PCL) をクリック反応させることで新規 Rod-Coil 型ブロック共重合体の合成を行った (Scheme 2)。生成物の構造確認は SEC および NMR 測定により行い、目的の Rod-Coil 型ブロック共重合体が得られたことを確認した。

まとめ

本研究では、末端官能基化 P3HT の新規精密合成法を確立し、それに基づいた特殊構造 P3HT の合成研究を展開した。得られた各種サンプルのモルフォロジーや太陽電池特性を系統的に明らかにすることで、太陽電池特性向上に向けた知見が得られるものと期待される。

[成果報告]

- 2015 年 5 月、第 64 回高分子学会年次大会、「ポリアセチレンを主鎖とするグラフトポリ (3-ヘキシルチオフェン) の合成」および「分子内薗頭カップリングによる大環状ポリ(3-ヘキシルチオフェン) の合成」
- 2015 年 8 月、2015 年度北海道高分子若手研究会、「ポリ(3-ヘキシルチオフェン)(P3HT) の定量的末端官能基化」
- 2015 年 10 月、第 5 回日本化学会 CSJ フェスタ 2015、「触媒移動型縮合重合を介したポリ (3-ヘキシルチオフェン) の定量的末端官能基化」および「大環状ポリ(3-ヘキシルチオフェン) の合成と特性評価」

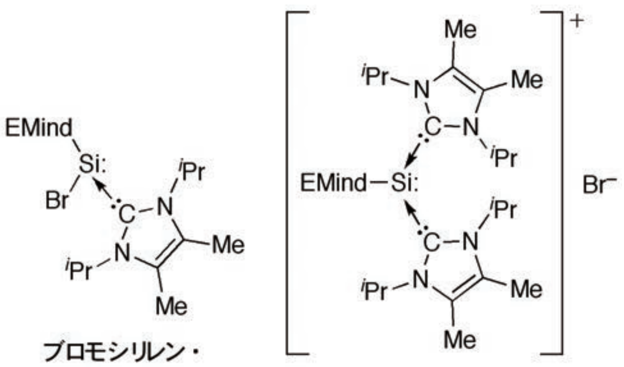
ケイ素不飽和化合物の合成と分子構造の解明

松尾　司・近畿大学理工学部応用化学科

本研究では、京都大学化学研究所の時任宣博教授、笹森貴裕准教授との連携により『ケイ素不飽和化合物の合成と分子構造の解明』に取り組み、有機元素化学に関する先駆的な研究成果を格段に発展させることを目的とした。

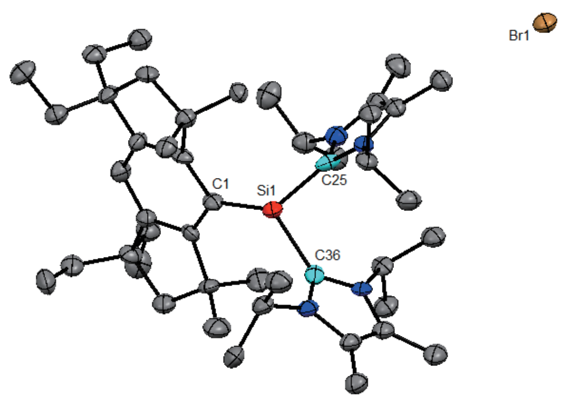
ケイ素二価化学種「シリレン」は極めて反応活性であり、多くの化学者が物性や反応性に興味をもちながらも、安定な化合物として取り扱うことは困難であった。2008年に時任教授、笹森准教授らは、かさ高い立体保護基である「Bbt 基」をケイ素上に導入することで、「ジブロモジシレン」を初めて安定に合成した（*J. Am. Chem. Soc.* 2008)。また、「ジブロモジシレン」と *t*-BuLi との反応により、ケイ素–ケイ素三重結合化学種「ジシリン」の合成に成功している（*Pure Appl. Chem.* 2010)。研究代表者らは、五員環と六員環が縮環したヒドロインダセン骨格をもつかさ高い縮環型立体保護基「Rind 基」を有する「ジブロモジシレン」を合成し、溶液中における「ブロモシリレン」への熱解離について調査するとともに、「ブロモシリレン・4-ピロリジノピリジン付加体」の生成と分子構造について報告した（*J. Am. Chem. Soc.* 2011)。

このような研究背景の下、前年度（平成 26 年度）は、２つの研究グループにおいて独自に見いだされた先駆的知見を共通のプラットホームにして「ブロモシリレン」に関する共同研究を実施し、かさ高い立体保護基（Bbt, EMind, Tbb）の「速度論的安定化」と強いルイス塩基である *N*-ヘテロ環状カルベン（NHC）の配位による「熱力学的安定化」を巧みに組み合わせることで、「ブロモシリレン・NHC モノ付加体」および「カチオン性シリレン・NHC ビス付加体」を安定に合成・単離することに成功し、分子構造を単結晶 X 線構造解析により決定した（*Chem. Eur. J.* 2014)。



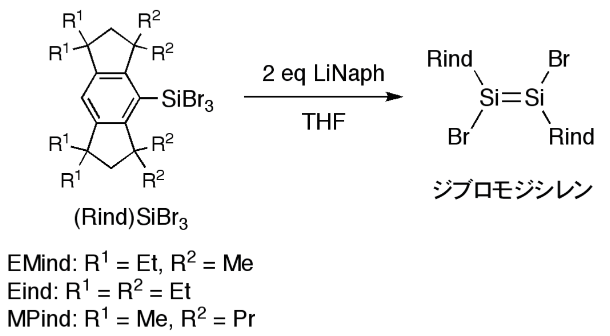
ブロモシリレン・
NHC付加体

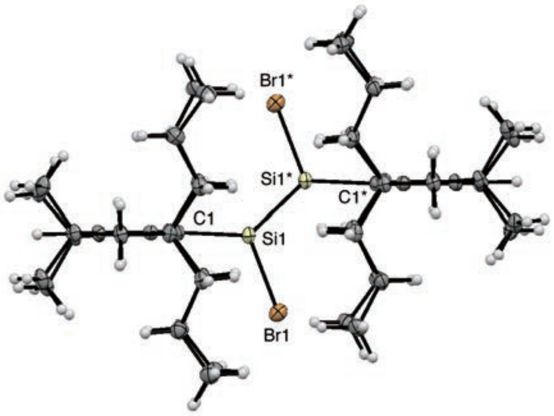
カチオン性シリレン・
NHCビス付加体



今年度（平成27年度）は、これまでの研究成果に基づいて、学術的にも価値の高い「ケイ素不飽和化合物」を創り出し、それらの分子構造を化学研究所所有の共通機器「極微結晶用X線単結晶構造解析装置VariMax」を駆使して解明することで、有機元素化学を飛躍的に発展させることを目標とした。

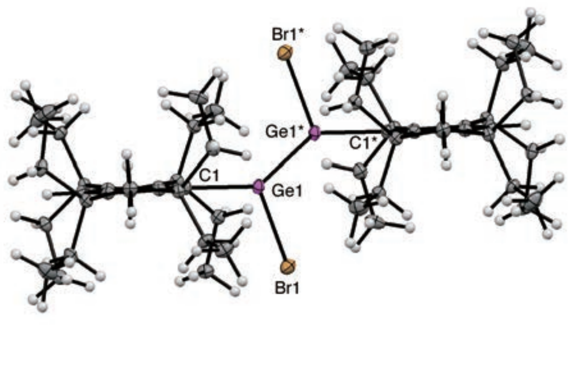
はじめに、従来用いてきた「EMind基」や「Eind基」よりもかさ高い「MPind基」をケイ素上に導入して、新しい「ジブロモジシレン」を合成した。単結晶X線構造解析により分子構造を決定したところ、「MPind基」の内側の側鎖であるプロピル基が同一方向に並んでおり、ジシレン周りを効果的に保護することがわかった。このジシレンのケイ素−ケイ素二重結合長は2.2093(19) Åであり、「Eind基」を有するジブロモジシレン（2.1795(9) Å）よりも伸長している。これは、かさ高い「MPind基」同士の立体反発のためであると考えられる。ジシレンのトランスベント角は29.41(13)°であり、ケイ素原子周りの結合角の和は349.82°である。





次に、時任教授、笹森准教授らの知見に基づき、合成した「MPind基」を有する「ジブロモジシレン」と *t*-BuLiとの反応について調査した。重ベンゼン中における^{29}Si NMRスペクトルでは、反応生成物に由来するシグナルが 12.5 ppmに観測されることから、ジシリンの生成が示唆される(Bbt基を有するジシリンの^{29}Si NMRシグナルは18.7 ppm)。現在、再結晶操作により生成物の単離・精製を行っており、最終的には分子構造を単結晶X線構造解析により決定する予定である。

さらに、今年度は、ジハロゲルミレン・ジオキサン錯体と(Rind)Liとの反応による「ジハロジゲルメン」の合成について調査した。このうち、「Eind基」を有するジブロモジゲルメンについては、分子構造を X 線結晶構造解析により決定した。現在、合成した「ジハロジゲルメン」とNHCとの反応性について調査中である。



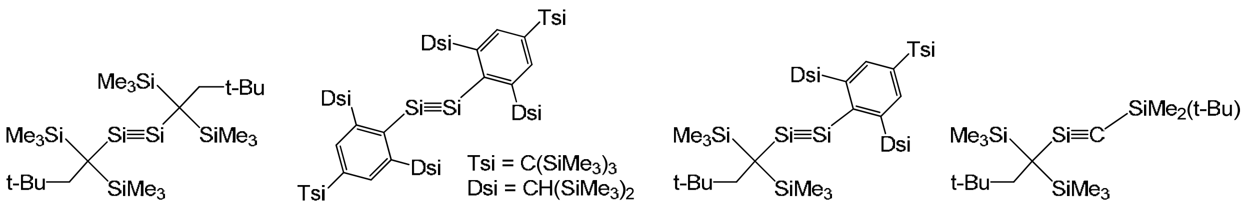
非対称型ジシリンの物性解明

岩本 武明・東北大学大学院理学研究科

目的：

ケイ素－ケイ素三重結合種であるジシリンは炭素の三重結合（アルキン）と異なり、トランス折れ曲がり構造をとり、縮退していない二種類の π 結合を持つという特徴がある。そしてそれに由来する狭いバンドギャップおよび紫外可視領域に複数の吸収帯を持つ。関連研究の進展によって、ジシリンは置換基によってその電子的性質が大きく変化する「柔らかい三重結合」であることが分かってきた。

我々は嵩高いアルキル基を持つジアルキルジシリン **1** の合成に成功しており、化学研究所有機元素化学領域・時任研究室はジアリールジシリン **2** の合成に代表される、高周期典型元素化合物の高度な合成技術を持っている。そして微小結晶の取り扱い方やX線結晶構造解析装置 Varimax の使用に習熟している。そこで本課題では、時任研究室との共同研究によってアルキル（アリール）型の非対称ジシリンを合成し、置換基の非対称化がジシリンの構造や電子状態に与える影響を解明し、高周期元素多重結合の化学の発展に貢献することを目的にした。非対称型ジシリンはその低い対称性のため良質の大型結晶を得にくい可能性が高い。時任研究室との共同研究によりこの問題も解決できる。



1 **2** **3** **4**

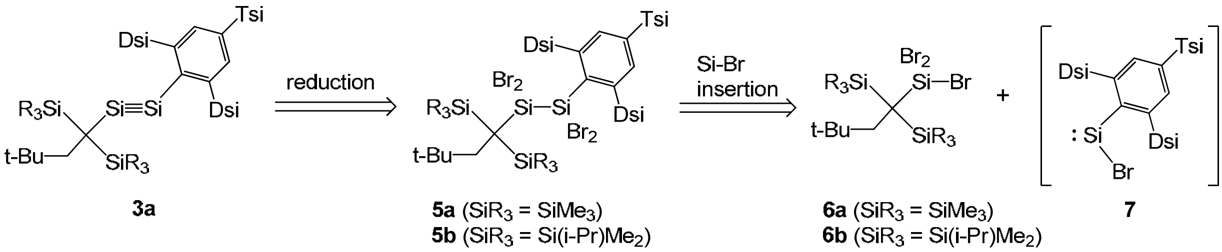
また、本課題遂行中に非対称型ジシリンの理解のためには、対応するケイ素―炭素三重結合種（シリン）についても検討を加える必要あると判断し、**1** や **3** と同様の嵩高いアルキル基を有する新規シリン **4** についても合成を検討した。

実験方法：

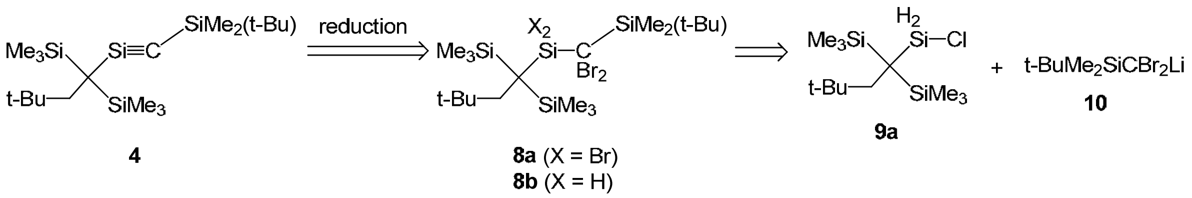
(1) 昨年度 Scheme 1 に示した手法でジシリン **3a** の合成を計画した。しかしその原料となるテトラブロモジシラン **5a** はブロモシリレン **7** のトリブロモシラン **6a** への Si–Br 結合への挿入反応では得られなかった。このことを踏まえ今回、**6a** よりより嵩高いトリブロモシラン **6b** を設計し、これと **7** を反応させ **5b** を得ることを計画した。

(2) シリン **4** はテトラブロモ体 **8a** の還元により得ることができると考えられる。そして **8a** は既知のケイ素側ユニット **9a** に対してシリル基を持つジブロモメチルリチウム **10** を作用させ **8b** とし、続く臭素化により合成できると考えた(Scheme 2)。

Scheme 1



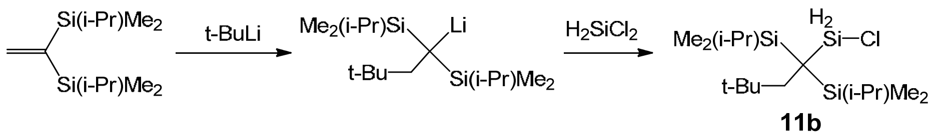
Scheme 2



実験結果と考察：

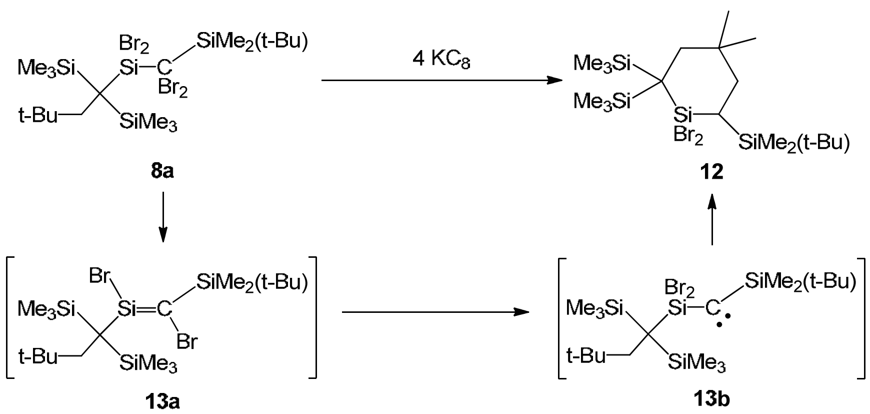
(1) 対応するビス（シリル）エチレンと *tert*-ブチルリチウムにより調製できるアルキルリチウムとジクロロシランを反応させることにより、目的の嵩高いアルキル基を持つジクロロシラン **11b** を合成することに成功した(Scheme 3)。今後 **11b** に対して $LiAlH_4$ を用いた還元、続く臭素化により **6b** を合成する。

Scheme 3



(2) Scheme 2 に従って合成したテトラブロモ体 **8a** を 4 当量のカリウムグラファイト(KC_8)を用いて還元反応を行うと、目的のシリン **4** ではなく、環状ジブロモシラン **12** が収率 87%で得られた(Scheme 4)。これは反応の進行に伴いジブロモシレン **13a** が発生した後、そこから臭素原子の転位反応によるカルベン **13b** の生成、続く分子内 C–H 結合挿入による **12** の生成がシリン **4** の生成より優先して進行したためと考えられる。今後前駆体および還元剤の組み合わせについて精査し、**4** の合成を行う。

Scheme 4



2015-97

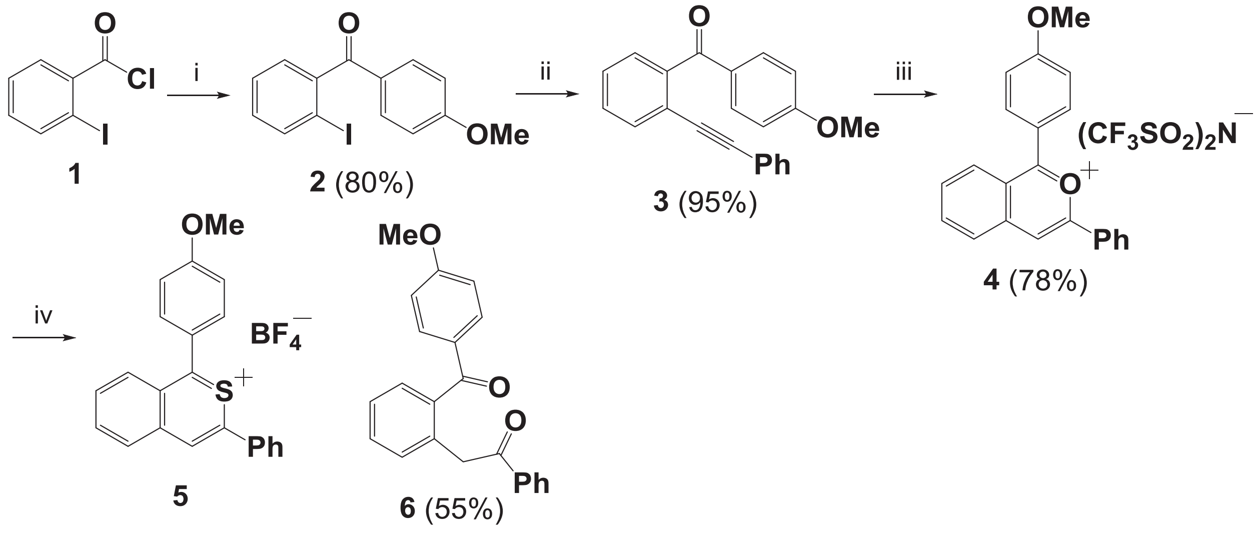
高周期１６族元素を含む芳香族化合物の合成と構造解析

長洞記嘉・福岡大学理学部

ピリリウムやアントシアニジンなどの酸素原子を含む芳香族化合物は、それらの生理活性作用や機能性色素などの観点から有機合成化学の分野で広く研究されている。一方、酸素原子と同族の高周期元素である硫黄、セレンおよびテルル原子を含む多環式芳香族化合物の報告例は非常に少なく、それらの構造や性質は明らかになっていない。本研究課題では高周期１６族元素を含む新規芳香族化合物の効率的合成法の開拓とそれらの性質の解明を目的とした。

2−ベンゾピリリウム塩の合成と硫化反応による硫黄類縁体合成の試み

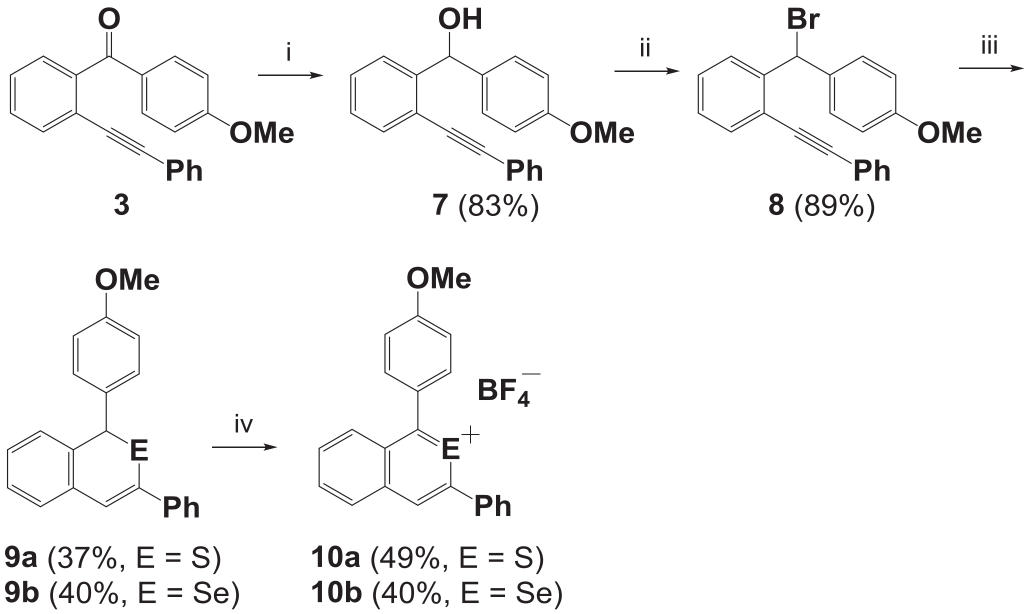
まずブレンステッド酸を用いた 2-ベンゾピリリウム塩の合成を行った。2-ヨードベンゾイルクロリド **1** に塩化アルミニウム存在下、アニソールを反応させ化合物 **2** を得た。次に、薗頭カップリング反応でアルキニル基を導入し、化合物 **3** へ誘導した。これにトリフルオロメタンスルホンイミドを作用させたところ、2-ベンゾピリリウム塩 **4** を単離することに成功した。合成した **4** に硫化試剤として硫化ナトリウムを作用させたところ、目的の硫黄類縁体 **5** の生成は確認されず、1,5-ジケトン **6** が得られた。これは **4** のアルカリ加水分解により生成したと考えられる。



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) anisole, $AlCl_3$, 70 ˚C, 7 h; (ii) phenylacetylene, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, THF, *i*-Pr_2NH, 70 ˚C, 3.5 h; (iii) $(CF_3SO_2)_2NH$, CH_2Cl_2, rt, 2 h; (iv) (a) Na_2S, acetone, rt, 1 h, (b) HBF_4, rt, 1 h.

チオールおよびセレノール類の分子内環化反応を利用した 2-ベンゾチオおよびセレノピリリウム塩の合成

次に、チオールおよびセレノールの分子内環化反応による目的化合物の合成を検討した。ケトン **3** を還元し、三臭化リンと反応させ臭素体 **7** を合成した。これに、単体硫黄およびセレンと水素化ホウ素ナトリウムから調製した硫化およびセレン化水素ナトリウムを反応させ、加熱すると対応するイソチオおよびイソセレノクロメン **9a** および **9b** が得られた。これらと脱ヒドリド試薬として作用するトリフェニルカルベニウム塩を反応させたところ、2-ベンゾチオおよびセレノピリリウムテトラフルオロホウ酸塩 **10a** および **10b** を中程度の収率で合成することに成功した。これらはいずれも安定な紫色結晶であり、空気中でも分解は観測されなかった。分子構造は各種 NMR、質量分析により決定した。^{1}H NMR では４位の水素原子の共鳴が低磁場領域に観測され、１６族原子を環内に含む芳香族化合物であることが示唆された。



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) $LiAlH_4$, THF, rt, 2 h; (ii) PBr_3, CH_2Cl_2, rt, 2 h; (iii) S_8, $NaBH_4$, DMF, 80 ˚C, 2.5 h (for **9a**), Se, $NaBH_4$, DMF, 110 ˚C, 3 h (for **9b**); (iv) Ph_3CBF_4, CH_3NO_2, rt, 2.5 h.

学会発表

１． Insights into the Electronic Structures and Electrochemical Behavior of 2-Benzothio- and 2-Benzoselenopyrylium Tetrafluoroborates，Pacifichem 2015，N. Nagahora, I. Takemoto, M. Fujii, H. Tokumaru, K. Shioji, K. Okuma，2015 年 12 月，ホノルル市

２． Synthesis and Properties of Benzochalcogenopyrylium Salts，I. Takemoto, M. Fujii, N. Nagahora, K. Shioji, K. Okuma，The 10th Organoelement Chemistry Seminar，2015 年 6 月，宇治市

超原子価有機 15 および 16 族元素化合物の精密結晶構造解析による化学結合の理解

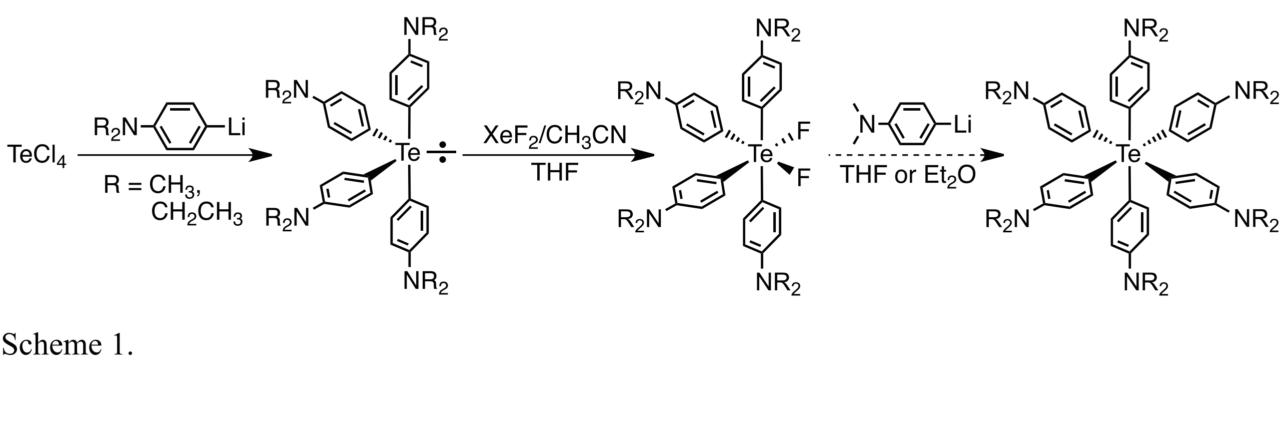
箕浦 真生・立教大学理学部

【序】高周期典型元素において、中心元素が形式的にオクテットを超える価電子をもつ、いわゆる超原子価化合物は、3中心4電子型の超原子価結合を有するとされ、一般に長く弱い結合に起因する構造と高い反応性を示すことが知られている。15および16族元素においては、含窒素および酸素有機化合物の高周期同族体として性質の理解がなされているが、高い酸化状態を有する15族および16族有機元素化合物の性質解明と種々の酸化状態の変化に基づく高周期元素化合物の多様性の理解と系統的合成研究は十分に行われていない。その主な原因は、化合物の合成的困難さであり、特に電子供与性置換基を導入した系は高反応性であり化学結合の性質を含む基本的性質は未解明であると言える。

我々はこれまでに、炭素配位子のみからなる超原子価有機テルル化合物に着目し、超原子価 6 価および 4 価有機テルル化合物 Ph_6Te と Ph_4Te の独自合成法を確立し、これらの構造と性質を明らかにしてきた。

そこで、電子供与性置換基としてジアルキルアミノフェニル基を有する化合物群を合成し超原子価結合の電子状態を明らかにすることを目的とし、ジアルキルアミノフェニル基を有するテトラアリールテルルおよびヘキサアリールテルルの合成と性質の解明の検討を行った。また比較のために 15 族元素ペンタフェニルホスホラン・スチボランの合成を行った。

【結果・考察】 ジアルキルアミノフェニル基を有するテトラアリールテルルおよびヘキサアリールテルルの合成は、四塩化テルルを出発原料として 3 段階で行い、それぞれ淡黄色、無色固体として単離した。



Scheme 1.

テトラアリールテルルは、酸素湿気に対して高反応性であり、また熱的にも還元的脱離反応による分解反応が容易に進行し対応するジアリールテルルを与えることが分かった。そのため、すべての操作は無酸素雰囲気下低温で素早く処理を行い、低温で単

結晶を作成することで良質な単結晶を得ることが可能となり、電子供与性置換基を有する超原子価有機テルル化合物として初めて構造解析に成功した。

対応するジフルオロ体は、単離したテトラアリールテルルの二フッ化キセノンによる酸化的付加反応により合成し、無色の安定な固体として単離した。

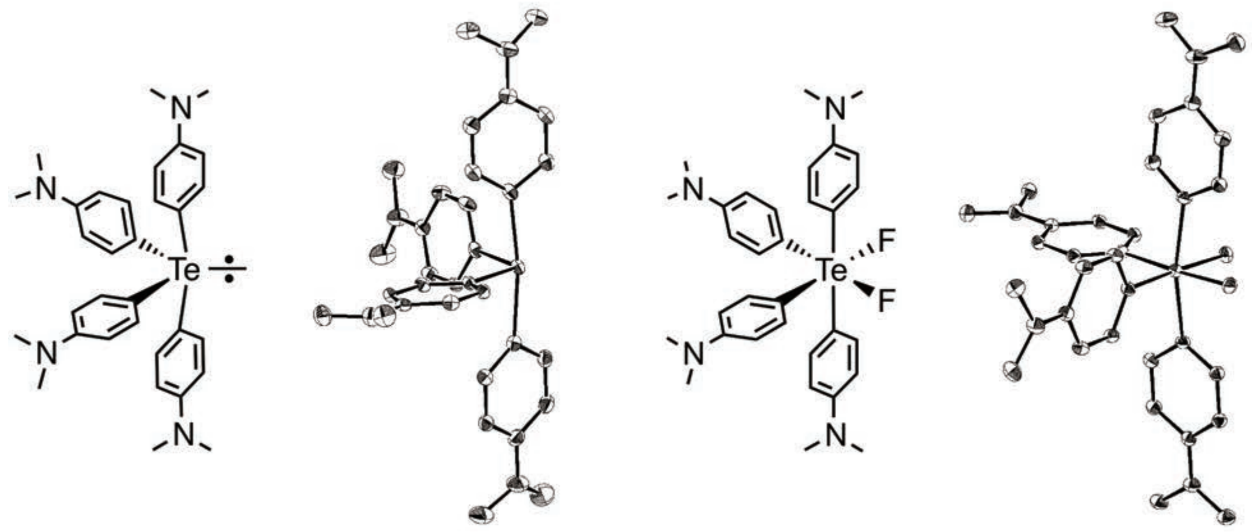


Figure 1. Molecular structures of tetra(*N*,*N*-dimethylaminophenyl)tellurium(IV) and difluoro-tetra(*N*,*N*-dimethylaminophenyl)tellurium(VI) (Thermal ellipsoids with 50% probability level).

ジフルオロ体に二当量のアリールリチウムを反応させ、ヘキサアリールテルルの合成を行っているものの、得られた固体は難溶性であり、現在単結晶の作成を検討している。

今後、電子密度解析と系統的比較と共に理論的にも詳細に検討する必要があると考えられる。

本研究を行うにあたり、京都大学化学研究所・物質創製化学研究系有機元素化学研究領域の時任宣博先生、笹森貴裕先生に実験・測定の便宜を図って頂き、理化学研究所橋爪大輔博士のご協力を戴きました。深く感謝致します

2015-99

高周期典型元素化合物の実験的電子密度分布解析

橋爪 大輔・ 理化学研究所創発物性科学研究センター

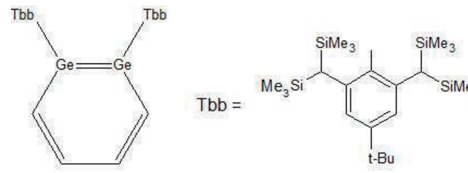
目的

含高周期典型元素化合物は第二周期元素のみからなる化合物に比べ、その結合状態が複雑である。特に多重結合においては、にわかに信じられないような特異な電子分布が計算化学から予想されている。本研究では実験的にあるがままの電子密度分布を、結合の本質である価電子も含め観測し、これをもとに結合状態を明らかにすることを目的に行った。

一般に結合状態の研究には計算化学的手法が用いられる。しかし計算化学的手法では、中心原子の電子数が多い高周期典型元素化合物においては、基底関数の選択が難しく、分子のエネルギー評価が困難である場合が多い。さらに安定化のため、嵩高い置換基が分子中に存在する場合は、安定化に寄与する置換基同士の相互作用を見逃す恐れがある。一方で、実験的手法は研究者が意図することなく、全ての相互作用が得られるところに特徴がある。そこで本研究では、高精度な単結晶 X 線結晶構造解析によって、実験的にあるがままの電子密度分布を、結合の本質である価電子も含め観測し、これをもとに結合状態を明らかにすることを目的に行った。

試料

本課題では、笹森・時任らにより発表された、Ge=Ge 結合を有する 1,2-ジゲルマベンゼン(Scheme 1, *Organomet*. **2015**)の電子状態解析を行なった。



Scheme 1

実験方法

・試料のハンドリング

グローブボックスやシュレンク管中に乾燥アルゴン雰囲気下で保存された単結晶試料を、グローブボックス内で乾燥させたパーフルオロエーテル中に素早く移し、その後 MicroMount に接着し、X 線回折装置上で 90 K の窒素気流中に置いて回折データを収集した。

・回折データ測定と解析

測定は始め実験室系装置で行なった。共焦点ミラーで集光および単色化した、Mo*K*α線を用いた。測定は $2\theta < 120°$ ($d > 0.41$ Å)まで行ったが、高分解能領域で回折斑点の強度が著しく減少した。また、Ge 原子による X 線の吸収が大きいため、予備的な解析に留まった。そこで、高輝度の X 線が得られ、吸収をさけるため短波長を使うことができるシンクロトロン放射光施設(SPring-8)にて測定を行った。

・シンクロトロン放射光実験

試料は実験室にてシュレンク管に封入して SPring-8 に持ち込み、グローブボックスを用いて実験室で行った方法によりハンドリングした。測定は BL02B1 ビームラインの IP カメラを用いて、波長 0.31979 Å, 90 K にて行った。解析には d > 0.50 Å のデータを用いた。解析は全データを用いた通常の構造解析を行った後、d < 0.83 Å のデータを用いて高角解析を行い、原子位置を精密に決定した。次にここで決定した原子座標と温度因子を初期値として、多極子展開法による電子密度分布解析を行った。

解析結果

解析の結果得られた 1,2-ジゲルマベンゼンの構造を Fig. 1、各原子の温度因子の影響を除外した static model map を Fig. 2、結合距離と bond critical point 上の電子密度値を Table 1 に示す。6 員環上の Static model map において、Ge-C, C-C 間に結合電子の密度が明確に確認できた。一方、Ge-Ge 間に結合電子の密度がほとんど見られない。Bond critical point 上の電子密度も、Ge-Ge 結合においては C-C 結合の 1/4 以下であった。Ge-Ge 結合の bond critical point を通り、Ge-Ge 結合に垂直な断面の電子密度図において、*trans*-bent した Ge-Ge 結合の置換基と反対側に結合に関与していない高い電子密度が見られた。このことから、Ge-Ge 間結合は、共役二重結合というよりも、2 つのゲルミレンが弱い相互作用でつながっているとするのが適切であると考えられる。

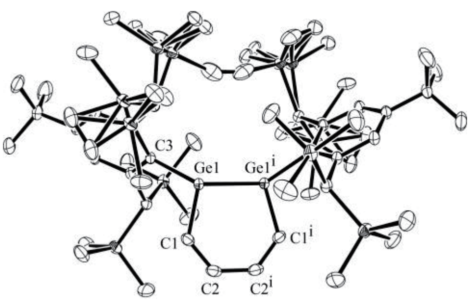
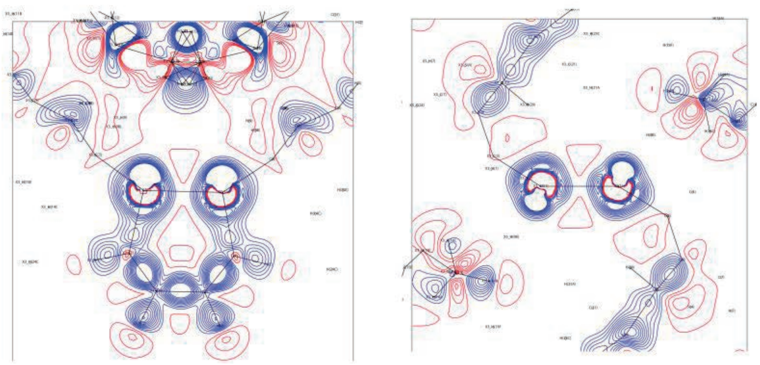


Fig. 1 1,2-ジゲルマベンゼンの分子構造



(a) (b)

Fig. 2 Static model map. (a) 6 員環上, (b) Ge-Ge の BCP 上の断面

Table 1 結合距離と BCP 上の電子密度パラメーター

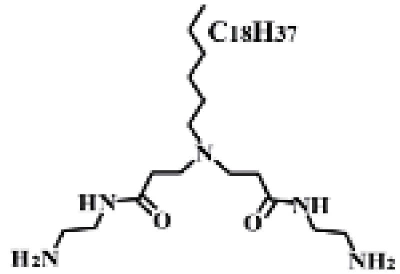
	d / Å	ρ_{BCP} / e Å^{-3}	$\nabla^2\rho$ / e Å^{-5}	ε
Ge1 -Ge1^{i}	2.30159(18)	0.404(1)	3.840(2)	0.04
Ge1 -C1	1.8924(4)	0.973(8)	3.902(12)	0.10
Ge1 -C3	1.9568(3)	0.848(7)	3.685(9)	0.13
C1-C2	1.3657(6)	2.288(17)	-22.812(40)	0.17
C2-C2^{i}	1.4212(10)	2.107(18)	-19.804(30)	0.13

金属ナノワイヤーとナノメッシュの合成とその触媒能

河合武司・東京理科大学工学部

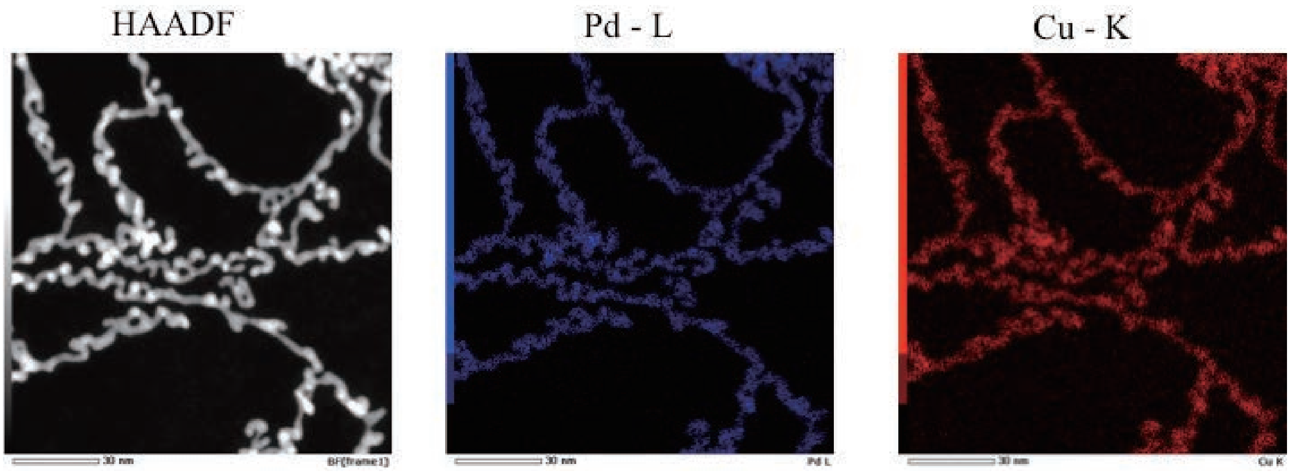
［目的］ナノサイズの物質は、原子や分子、バルクの状態と異なる性質を示すことから、現在、盛んに研究が行われている。ナノ素材の中でも金属・半導体ナノワイヤーは微細加工技術の進歩が著しい電子デバイス分野においてたいへん興味深い材料である。これらのナノワイヤー作製法としては、電子線リソグラフィー、SPM 法などの高額な装置や高度な技術を要するドライプロセスがいくつか報告されているが、現状では数十 nm オーダーの太さが限界である。一方、ウエットプロセスによるワイヤー合成も金については数多く報告されているが、幅が数十 nm と太いものや折れ曲がったものが多かったが、我々は金の(111)面が選択的に成長した幅 2 nm の直線状 Au ナノワイヤーの作製に成功した。ナノワイヤーの次のチャレンジングな課題は形態・形状などの二次構造制御である。

一方、近年、次世代のクリーンな発電方法として燃料電池が注目を浴びている。特に Pd 触媒を用いたギ酸型燃料電池(DFAFC)は、従来の燃料電池よりも高い出力が得られることから注目されている。しかし、高価な Pd を使用しているために高コストであることや被毒のために容易に活性が著しく低下するといった問題点があり、早急な解決が望まれている。我々は、これまでに長鎖アミドアミン誘導体(C18AA,右図)の W/O エマルション中で網目状の Pd ナノワイヤーを作製し、球状ナノ粒子よりも高い触媒活性を示すことを報告してきた。本研究では、水系での網目状ナノワイヤーの合成法を確立し、Pd-Cu 合金ナノワイヤーのギ酸酸化触媒能を評価した。



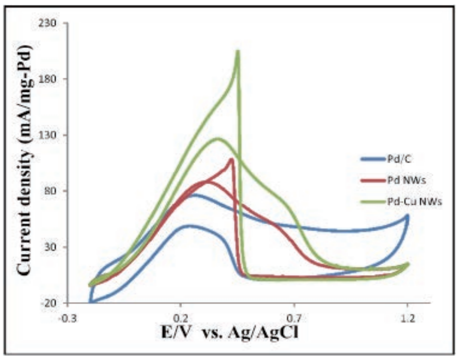
［実験方法］Pd-Cu 合金ナノワイヤーの合成は、基質金属である K_2PdCl_4 と $Cu(COOH)_2$・H_2O および C18AA を蒸留水 1 mL に溶解させた後、室温・大気圧下で $NaBH_4$ を用いて還元して行った。得られたナノワイヤーの触媒能及び安定性は、硫酸とギ酸の混合溶液中でサイクリックボルタンメトリー(CV)による電流−電位測定及びクロノアンペロメトリー(CA)による電流−時間測定から評価した。

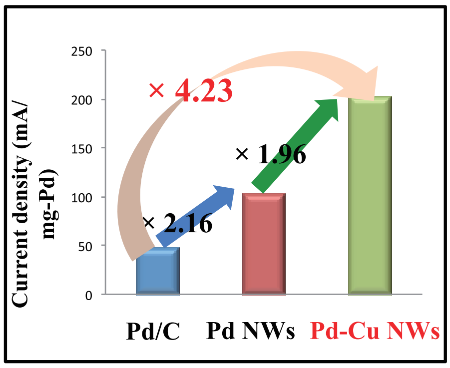
［結果および考察］得られた生成を TEM で観察したところ、直径 3~4 nm の分岐したナノワイヤーが網目状に絡まった様子が確認された。Pd と Cu の仕込み比が [Pd]:[Cu]=3:1 で生成したナノワイヤーの EDX 測定を行ったところ、組成比は仕込み比とほぼ一致した。すなわち、生成物は Pd と Cu の合金があることが明らかとなった。また、TEM の元素マッピングを用いて Pd と Cu の分布状態を調べたところ（次頁）、両元素とも均一に分布していた。これらの観測事実はナノワイヤーがランダムアロイ構造であることを示している。



得られた Pd-Cu ナノワイヤー、Pd ナノワイヤーおよび市販の Pd/C のギ酸酸化触媒能の評価を行い、得られた結果を下図左に示した。いずれの系においても、0.4V と 0.3V 附近にそれぞれギ酸及び一酸化炭素の酸化に由来するピークが現れた。それぞれの触媒におけるギ酸の酸化ピークの電流値を比較したところ(下図右)、Pd-Cu 合金ナノワイヤーが最も高い電流値を示し、市販の Pd/C の 4 倍以上であった。すなわち、Pd-Cu 合金ナノワイヤーは Pd/C の 4 倍以上の高いギ酸酸化触媒能を有していることが明らかとなった。このように合金ナノワイヤーが高い触媒活性を示した理由は、結晶粒界と呼ばれる高エネルギー場が多く存在すること及び、Cu との合金化により Pd 表面での反応性が高まったためと考えられる。また、CA 測定により触媒の劣化を評価したところ、Pd-Cu 合金ナノワイヤーの劣化が最も遅いこともわかった。これは、Cu と合金化によって被毒物質の吸着が抑制されたためと考えられる。

なお、高い触媒活性を有する Pd-Cu ナノワイヤーが均質な組成分布を持った合金ナノワイヤーである証明は倉田教授による TEM 観察支援による。





[成果報告報告書]

(1) Frexible and transparent free-standing metal nanosheets fabricated by UV irradiation onto Langmuir monolayers of nanoparticles, Pacifichem 2015, T. Nishimura, T. Kawai

(2) Fabrication and catalytic activity of Pd-Cu nanowires with network structure, Pacifichem 2015, H. Ikeda, T. Kawai

核融合炉ダイバータ材中のヘリウムの挙動に関する電子分光学的研究

宮本光貴・島根大学総合理工学研究科

はじめに：将来の核融合炉では，燃焼プラズマを定常的に取扱い，壁材料は反応生成物の高エネルギーヘリウムを含む多様な粒子負荷および過酷な熱負荷に絶え間なく曝される．特にヘリウムは材料欠陥との相互作用が強く，核融合炉ダイバータ材の候補となっているタングステンにおいても，イオン照射やプラズマ曝露が表面特性に著しい影響を及ぼすことが示されている．この表面特性の変化には，表面直下に形成するヘリウムバブルが主要な役割を担うと考えられるが，ヘリウムバブルの形成過程や存在状態に関する系統的な知見は十分ではない．そこで，本研究では，ヘリウムバブルの形成挙動（密度，サイズ，深さ分布）を，照射条件（照射量，エネルギー，温度）の関数として評価するとともに，高精度のナノ電子分光測定により，バブル中のヘリウムの捕獲状態についての知見を得ることを目的とした．

実験方法：㈱ニラコ社製の粉末焼結タングステンを予め$^{\phi}3\times^{t}0.1$ mm^{3}に形成後，再結晶熱処理を施し試料として用いた．ジェット研磨により薄膜加工した試料を，イオン照射装置直結型透過顕微鏡により，室温から 1273 K の温度範囲における一定温度で 3 keV-He$^+$($\sim2.5\times10^{17}$m^{-2}s^{-1})イオン照射下その場観察を行った．さらに照射済み試料をモノクロメータ搭載低加速原子分解能分析電子顕微鏡により電子エネルギー損失分光測定を行った．

実験結果：図 1 は室温から 1273 K の範囲の一定温度で，3 keV-He$^+$イオン照射下でのタングステンの微視的損傷発達過程を示した．いずれの温度においても，照射量の増加に伴い，明瞭なバブル形成が観察されている．また，照射温度の増加に伴い，より低照射量からバブルが観察され始める傾向が確認された．これは空孔やヘリウム-空孔複合体の移動が，高温により活発になりバブルの核形成が促進されたものだと考えられる．図 2 には，これらの観察から得られたバブル密度，およびサイズの照射量依存性を示す．本実験範囲においては，1073K 以下の照射温度ではバブルの急激な成長は観察されず，

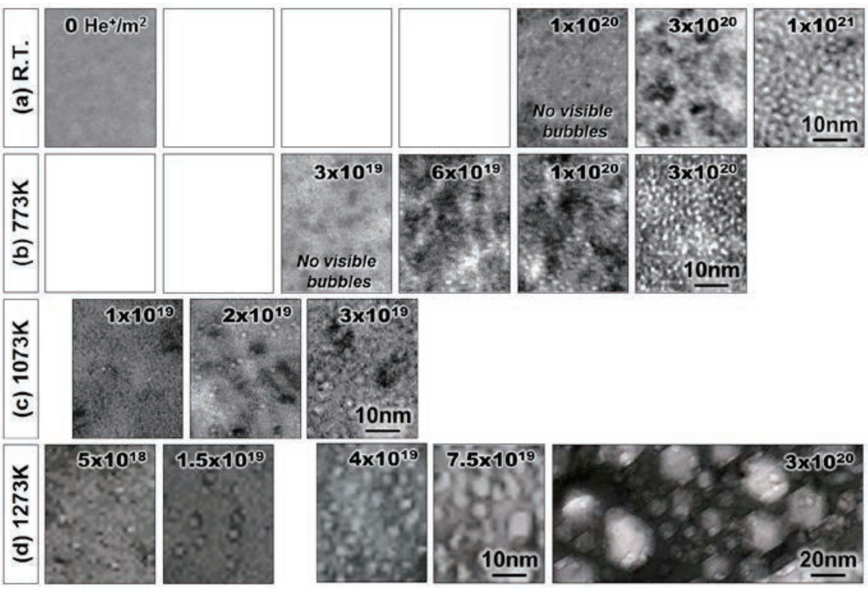


図 1　室温から 1273K の一定温度下で 3 keV-He$^+$照射したタングステンの微視的損傷発達過程（TEM 像）.

1-2nm 程度のサイズに留まり，密度も飽和傾向を示した．一方，1273K で照射した試料においては，バブルの連続的な成長と，10^{20}He/m^2 以上の照射量における密度の減少が確認された．また，1273K における照射下その場観察では，隣接するバブル同士の合体成長や，比較的大きなバブル(~10nm)の表面での消失が観察された．これらの結果は，1273K 以上の照射温度では，バブルが移動を伴い成長していることを示している．本研究では，こうしたバブル中のヘリウムの存在状態を評価するためにモノクロメータ搭載低加速原子分解能分析電子顕微鏡を用いた電子エネルギー損失分光の測定を行った．図 3 は，1273 K で 3 keV-He$^+$を 5x10^{19} He/m^2 照射したタングステン試料中に形成した 5nm 程度のヘリウムバブルの中心部から得られた EELS スペクトルを，未照射の試料と比較して示す．タングステンからのピークのため明瞭なピークとしては現れてはいないが，ヘリウム照射した試料においては，21eV 付近にヘリウム内殻電子励起による有意なピーク形状変化を確認する事が出来た．照射条件や試料作成手法を最適化することで，より明瞭なピークを得ることが可能であると考えられる．今後は，ヘリウムに加え，核融合燃料である水素同位体も対象として，スペクトルのマッピング解析から，試料中の水素同位体・ヘリウムの密度の算出とその空間分布を nm 以下の分解能で評価し，さらにそれらの温度依存性を調べる予定である．プラズマ対向材料中の水素・ヘリウムの局所捕獲状態を直接的手法により調べられた例はほとんどなく，極めて有効なデータが得られることが期待される．

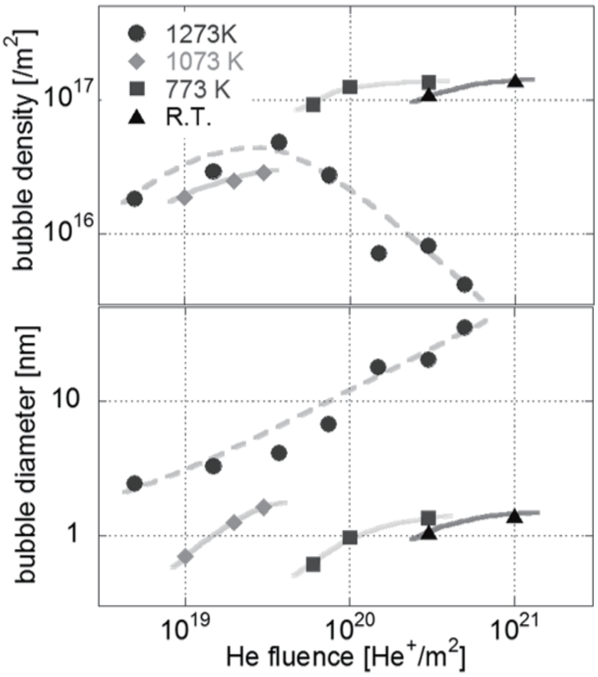


図 2　3 keV-He$^+$照射したタングステン中のヘリウムバブルの密度，およびサイズの照射量依存性．

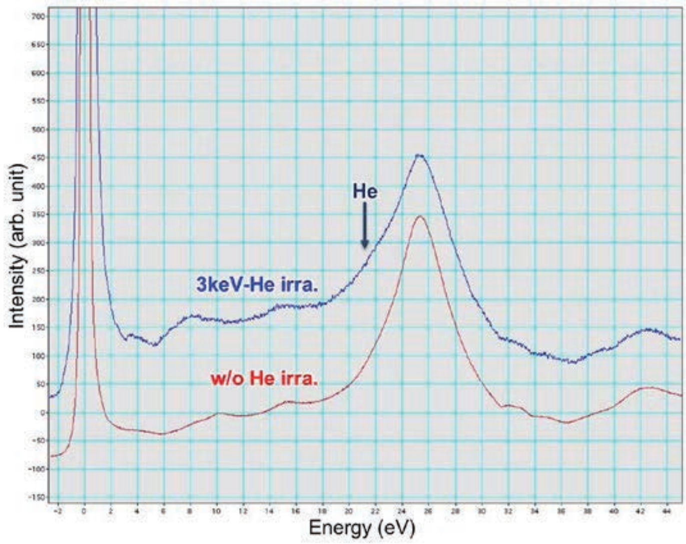


図 3　タングステン中のヘリウムバブルの中心部分，および未照射試料から得られた EELS スペクトルの比較．

なお，本研究は小野興太郎（島根大学），倉田博基，治田充貴（京都大学化研）らとの共同研究として実施されたものである．

近接場結合した金属粒子配列のバンド構造

三宮工・東京工業大学

背景・目的

光波長スケールの周期構造を持つ金属表面では表面プラズモンポラリトン(SPP)がブロッホ波として振る舞い、そのような金属表面はプラズモニック結晶(PlC)と呼ばれる。三角格子型PlCのΓ点におけるバンドギャップはこれまでにカソードルミネッセンス(CL)により調べられ、表面構造依存性が明らかにされてきた[1]。しかし、Fig. 1 に示すように、第一バンドギャップは光の分散面外側のM点およびK点で開いており、これらの非発光性のバンド端分析には光検出ではなく、高エネルギー分解能を持つ顕微測定手法が必要である。そこで本研究では、京大化学研究所のモノクロメータ搭載走査型透過電子顕微鏡(STEM)による電子エネルギー損失分光(EELS)分析で第一バンドギャップの状態を実験的に明らかにする。

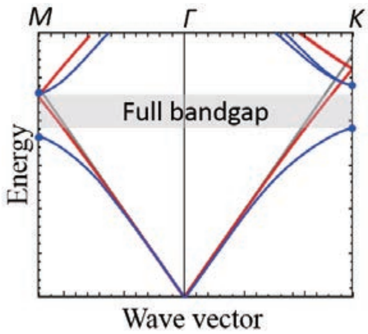


Fig. 1 三角格子型 PlC のバンド構造の模式図(青). 赤線:空格子近似. 灰色:光の分散面.

実験方法

本研究ではレプリカ法を用いて電子線透過可能なPlC薄膜を作製した(Fig. 2)。まず、電子線リソグラフィー及び蒸着法を用いて基板上に三角格子型PlCを作製した。このPlCの型をレプリカ膜に転写し、レプリカ膜上にAl(150 nm)/ Cr(10 nm)二層膜をスパッタ法及び蒸着法を用いて製膜した。二層膜をTEM用グリッドに固定し、レプリカ膜をアセトンで除去してPlC薄膜試料とした。Crは裏側(Alが露出していない側)のSPPを減衰させる役割を担う。EELS測定はモノクロメータを搭載したSTEM(JEM-ARM200F)を加速電圧200 kVで用いて行った。エネルギー分解能は0.05 eVである。

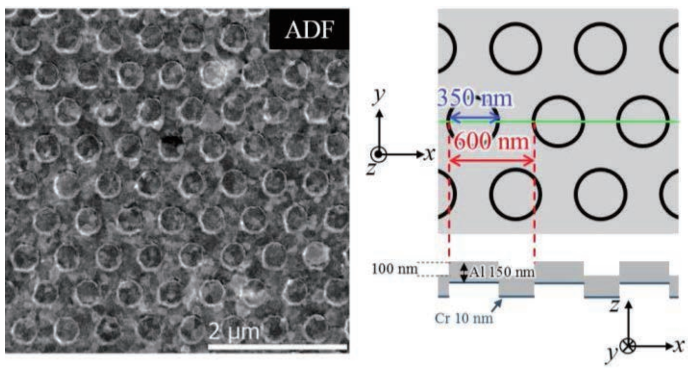


Fig.2 作製した PlC 薄膜の環状暗視野(ADF)像と構造の模式図.

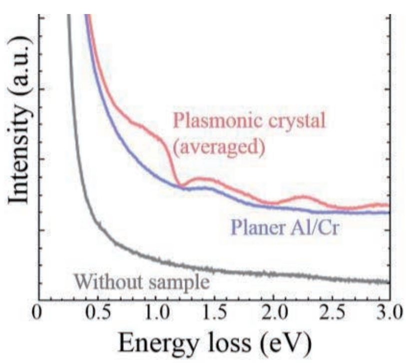


Fig.3 PlC 薄膜(赤)、Al/Cr 二層膜(青)から取得した EELS スペクトルとゼロロスピーク(黒).

実験結果・考察

Fig. 3 は PlC 薄膜から取得した EELS スペクトル(赤)と、平坦な Al(150 nm)/ Cr(10 nm)二層膜から取得した

EELS スペクトル(青)とを比較したものである。P1C 薄膜のスペクトルに見られる 2.25 eV のピークは、Γ点の状態密度上昇に起因する。第一バンドギャップは 1.2 eV のディップであると考えられ、その両側のピークが状態密度の高まったバンド端であると考えられる。しかし、高エネルギー側のバンド端と考えられるピーク(1.4 eV)は、平坦な二層膜にも見られる Al のバンド間遷移[2]のピーク(1.5 eV)と紛らわしい。この電子遷移による体積励起は、SPP 励起に比べ、運動量変化が小さいため、非弾性散乱電子の散乱角を 10 μrad 以下に小さくとることで区別できる[3]。Fig. 3 に示すように測定半角 14.6 mrad の信号 (薄青) と、測定半角 9.5 μrad の信号 (濃青) を差し引くことで、体積励起のみ(緑)を抽出することができた。

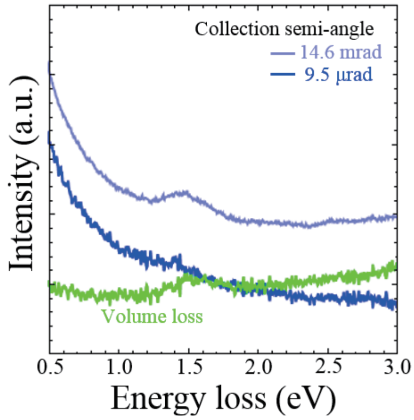


Fig. 4 Al/Cr 二層膜の EELS スペクトルの取込角依存性とそれらの差(緑). いずれのスペクトルもゼロロスピークが差し引かれている.

Fig. 5a に円柱中央から取得したスペクトル(紫)と三つの円柱に囲まれた谷から取得したスペクトル(黄土)を示す。体積励起の寄与とゼロロスピークの裾(緑)を差し引くことにより、電磁気的局所状態密度を反映するスペクトルを抽出した。その結果、1.2 eV に依然としてディップが確認され、ここにバンドギャップが形成されていることが示唆されている。しかし、遷移放射のバックグラウンドが重なっているため、完全に状態がゼロかは判別できない。0.9-1.1 eV のスペクトル強度と 1.3-1.5 eV のスペクトル強度の分布をマップにしたものを Fig. 5b と 5c にそれぞれ示す。バンドギャップの低エネルギー側では円柱上に強度が分布し、高エネルギー側では円柱の外に分布している。EELS マップのコントラストが表面垂直電場の強度分布$\left|E_Z(\mathbf{r})\right|^2$の時間平均を反映すること[4]、面垂直電場が表面電荷分布に比例すること、対称性及び周期性を考慮すると、M点およびK点の低エネルギー側のバンド端は円柱上に振幅の腹をもつ $A1_M$ 及び $A1_K$ モードであり、高エネルギー側のバンド端は円柱上に振幅の節をもつ B1 及び E モードであることが結論づけられた。

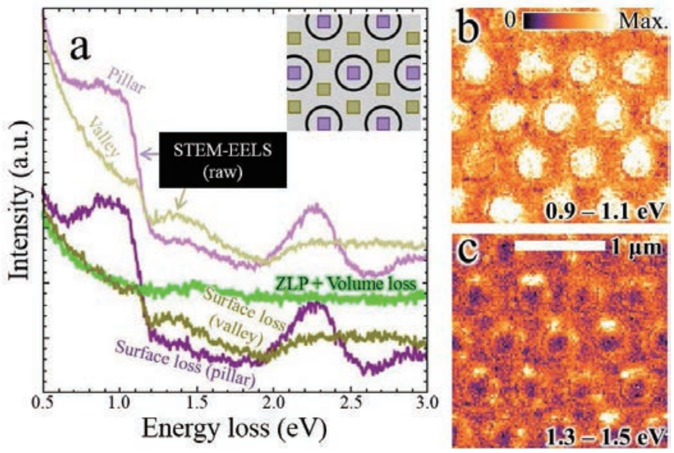


Fig. 5 (a)円柱中央と三つの円柱に囲まれた谷から取得したスペクトルの比較. (b)0.9-1.1 eV の強度のマップ. (c)1.3-1.5 eV の強度のマップ.

[1] H. Saito and N. Yamamoto, *Opt. Express* **23**, 2524-2540 (2015).
[2] C. Langhammer et al. *Nano Lett.* 8, 1461-1471 (2008).
[3] R. B. Pettit et al. *Phys. Rev. B* **11**, 3116-3123 (1975).
[4] F. J. García de Abajo and M. Kociak, *Phys. Rev. Lett.* **100**, 106804 (2008).

2015-103

質量分析法を利用したステロイドホルモン産生機構の研究

秦野 修・奈良県立医科大学

目的

哺乳動物のステロイドホルモンは、主に副腎皮質、精巣、卵巣で産生され、その機能から糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンなどに分類される。これらのステロイドホルモンは、コレステロールを出発材料として、種々の Cytochrome P450s（水酸化酵素）や、Hydroxysteroid Dehydrogenases（脱水素酵素）の連携によって合成されている。これらステロイドホルモンは、化学固定ができず、免疫組織化学法などが適用できないために、各々のステロイドホルモン産生部位（細胞）については、それらの最終合成酵素の発現部位を検出することによって、間接的に推定されているのみである。本研究では、ステロイドホルモンの産生機構を解明するために、質量分析イメージング（MS Imaging）法を用いて、ステロイドホルモンを、直接、検出する実験系の開発を行うことを目的とし、本年度は主に、ステロイドホルモンの高感度、低バックグランドに検出できるイオン化法の開発を行った。

ステロイドホルモンは一般に、イオン化が困難な化合物とされており、質量分析 MALDI 法において、通常、マトリックスとして一般的に用いられる CHCA (α-cyano-4-hydroxycinnamic acid) や DAB（2,5-dihydroxybenzoic acid）などの有機化合物では、マトリックス物質そのものがイオン化されて、低分子領域に多数のバックグランドピークが検出され、ステロイドホルモンなどの低分子領域(m/z: 250-400 程度）の解析を困難なものにすることが明らかになった。そのため、低分子領域の高感度検出のためには、マトリック化合物そのもののイオン化を極力、低くすることが求められるが、金属ナノ粒子（酸化鉄ナノ粒子など）は、自身はイオン化せずに、他物質をイオン化するマトリックス効果があることが報告されている（SALDI 法 / Nano-PALDI 法）ため、金属ナノ粒子のステロイドのイオン化効果を検討した。

実験方法

種々の酸化金属ナノ粒子を作成し、代表的ステロイドホルモン６種（β-Estradiol, Testosterone, Progesterone, Corticosterone, Cortisol, Aldosterone）の MALDI 法（Nano-PALDI 法）検出におけるイオン化マトリックスとして用い、化学研究所の超高分解能 FT-ICR 質量分析機：Solarix を用いて測定した。金属ナノ粒子の作成、及び、Solarix 機の操作方法等で、化学研究所の共同研究者である磯崎勝弘先生、高谷光先生、中村正治先生に、御支援をいただいた。

実験結果

ステロイドホルモンは、通常の MAIDI 法で用いられる有機化合物マトリックスである CHCA や DHB 等では、イオン化効率が悪く、ピーク強度が低いが、作成した酸化金属ナノ粒子をマトリックスとして用いると、低 *m/z* 領域（図１では *m/z* 400 未満、特に *m/z* 280 未満）のバックグラウンドが低く、ステロイドホルモン（図１では５種）の *m/z* 値に S/N 比の高い明瞭なピークが認められた（図１）。ステロイドホルモンは Na+付加体が多く検出されるため、その後の実験では、NaI を 10 mM 程度、添加したところ、ほぼ全てのピークが１価 Na 付加体として、安定して検出できた。又、超高質量分解能 FT-ICR 質量分析機（Solarix）を使用しているため、*m/z* 誤差は、図１で測定した５種全てのステロイドホルモンにおいて、質量誤差が 1 mDa 未満（0.35-0.67 mDa: 1.0-1.8 ppm）の極めて正確な質量検出が実現できた（図１）。

考察

ステロイドホルモンは、一般的な有機化合物マトリックスを用いると、目的領域を含む低 *m/z* 領域に多数のバックグランドノイズが検出されるが、金属ナノ粒子をマトリックスとして用いると、バックグランドの低い明瞭な *m/z* ピークが検出可能であることが明らかになった。又、化学研究所の超高質量分解能（分解能 100 万）を有する Solarix 機は、ステロイドホルモン(*m/z*: 250-400 程度）などの低分子領域の解析に特に有用であり、本装置を利用することにより、ステロイドホルモンの検出やイオン化法の改良が有利になると共に、質量誤差 1 mDa（2 ppm）未満の正確さで、ステロイドホルモンが検出できた。今後、これらのシステムを用いて、ステロイドホルモン産生組織の、質量分析イメージングに応用していきたい。

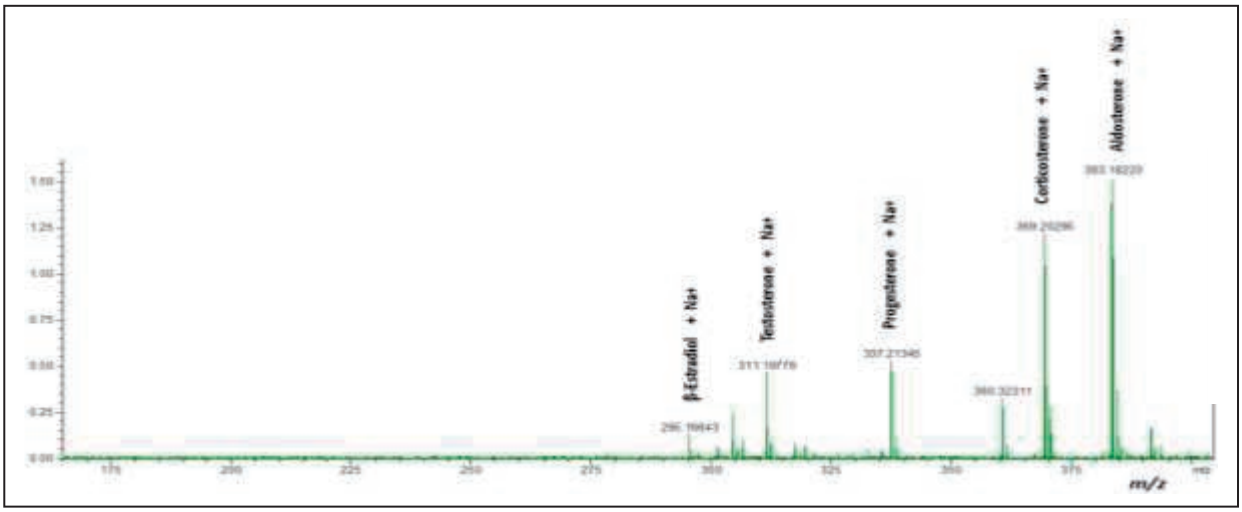


図１． 金属ナノ粒子をマトリックスとして用いた５種（β-estradiol, Testosterone, Progesterone, Corticosterone, Aldosterone）のステロイドホルモン混合物の高感度質量分析検出。ステロイドホルモンは、１価 Na 付加イオンとして検出されている。

高分解能質量分析による新規合金ナノクラスターの構造解析

根岸雄一・東京理科大学・総合化学研究科総合化学専攻

【背景および目的】

チオラート保護金クラスター（Au:SR クラスター）は、他の有機分子によって保護された金属クラスターに比べて高い安定性を有することから、新規機能性ナノ材料として注目を集めている。一方で、Au:SR クラスターの異原子置換は、クラスターの物理的、化学的性質を変化させる上で有効な手段であることを私達は明らかにしてきた。本研究では、異原子置換の効果に対して更に多くの知見を得ることを目的に、(**1**) 新規三成分クラスター（$Au_{24\text{-}n}Cu_nPd(SR)_{18}$）の合成、および（**2**）金銀二成分 38 量体クラスター（$Au_{38\text{-}n}Ag_n(SR)_{24}$）の原子レベルでの精密分離、に取り組んだ。

【実験方法】

（1）新規三成分クラスター（$Au_{24\text{-}n}Cu_nPd(SR)_{18}$）の合成

まず、各種金属イオンを$[HAuCl_4]:[Cu(C_5H_7O_2)_2]:[PdCl_2\cdot 2NaCl] = 23:1:1$ で混合し、ドデカンチオール（$C_{12}H_{25}SH$）と反応させた。その後 $NaBH_4$ を加えることで、様々な大きさのクラスター混合物を得た。調製溶液を真空乾燥させた後、これにアセトンを加え目的のクラスターを抽出した。クラスターの化学組成を、京都大学化学研究所のエレクトロスプレーイオン化（ESI）質量分析装置（solariX）により評価した。また、合成したクラスターをトルエン中で撹拌し、化学組成の時間変化をマトリックス支援レーザー脱離イオン化（MALDI）質量分析により追跡することで、クラスターの安定性について調べた。

（2）金銀二成分 38 量体クラスター（$Au_{38\text{-}n}Ag_n(SR)_{24}$）の原子レベルでの精密分離

試料としては、$Au_{38}(SC_2H_4Ph)_{24}$ に$[Ag(SC_2H_4Ph)]$錯体を加える反応により、Au 原子の一部を Ag 原子に置き換えた合金クラスター（$Au_{38\text{-}n}Ag_n(SC_2H_4Ph)_{24}$）を用いた。得られた試料を、ODS カラムを用いた RP-HPLC により分離した。移動相は、アセトニトリル 80 %から 700 分かけてジエチルエーテル 100 %へと連続的に変化させた。クロマトグラムで得られたピークを分取し、solariX および紫外可視吸収分光により評価した。

【結果および考察】

（1）新規三成分クラスター（$Au_{24\text{-}n}Cu_nPd(SR)_{18}$）の合成

図 1 に得られたクラスターの ESI 質量スペクトルを示す。スペクトル中には、$[Au_{24\text{-}n}Cu_nPd(SR)_{18}]^{2-}$ および $[Au_{24\text{-}n}Cu_nPd(SR)_{18}]^{-}$（$n$ = 0-2）に帰属されるピークが観測された。このことは、本実験手法を用いることで、新規三成分クラスターが合成されたことを示している。過去の私達の報告より、$Au_{25}(SR)_{18}$ への Cu 原子の置換は、クラスターの安定性を低下させること、一方で Pd 原子の置換は、クラスター

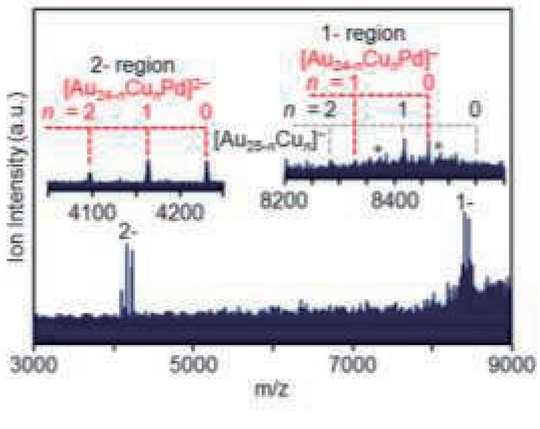


図 1. ESI 質量スペクトル.

の安定性を向上させられることが明らかにされている。今回合成したクラスターについては、Cu 原子で置換されているにも関わらず、高い安定性を有することが分かった。合成したクラスターをトルエン溶液中（60℃）で撹拌し続けたところ、Pd 原子が置換されたクラスターについては、6 時間後もピークが観測されたのに対し、Pd 原子が置換されていないクラスターのピークは消失した（図 2）。以上の結果より、Cu 原子の置換によるクラスターの不安定化は、Pd 原子の置換により解消できることが明らかになった[1]。

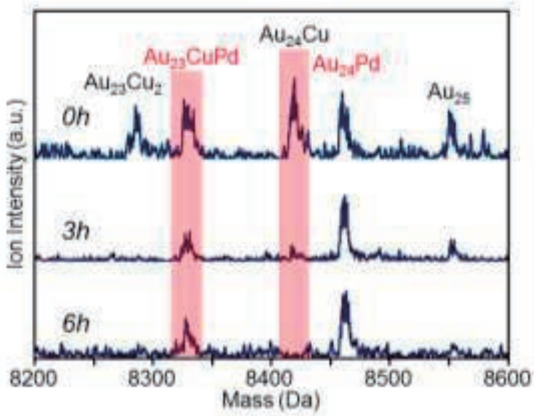


図 2. 安定性の比較.

（2） 金銀二成分 38 量体クラスター（$Au_{38-n}Ag_n(SR)_{24}$）の原子レベルでの精密分離

図 3（a）に、合成したクラスター混合物のクロマトグラムを示す。いくつかの明瞭なピークが観測された（I〜III）。各保持時間のピークを分取し、ESI 質量分析により評価した。図 3（b）に各分取成分の ESI 質量スペクトルを示す。各フラクションには、ほぼ単一ピークが観測され、I 〜 III はそれぞれ $Au_{36}Ag_2(SC_2H_4Ph)_{24}$、$Au_{37}Ag(SC_2H_4Ph)_{24}$、$Au_{38}(SC_2H_4Ph)_{24}$ に帰属された。このことは、合金クラスター混合物が高分解能で Ag 原子置換数毎に分離されたことを示している。次に、Ag 原子で置換された各クラスターの電子構造の評価を行うため、各成分の紫外可視吸収スペクトルを測定した（図 4）。その結果、Ag 原子が多く置換されるほど、各ピーク位置が高エネルギー側にシフトすることが分かった。このことは、Ag 一原子の変化は確かに、クラスターの電子構造を変化させることを示している。以上のように、合金クラスターをその置換数毎に分離することに成功し、合金クラスターの組成と電子構造の相関が明らかになった。

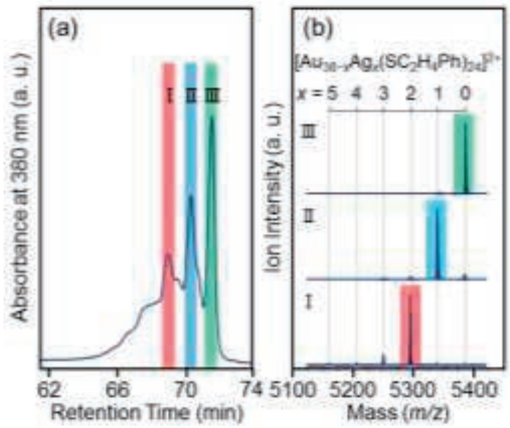


図 3. クロマトグラム（a）と ESI 質量スペクトル（b）.

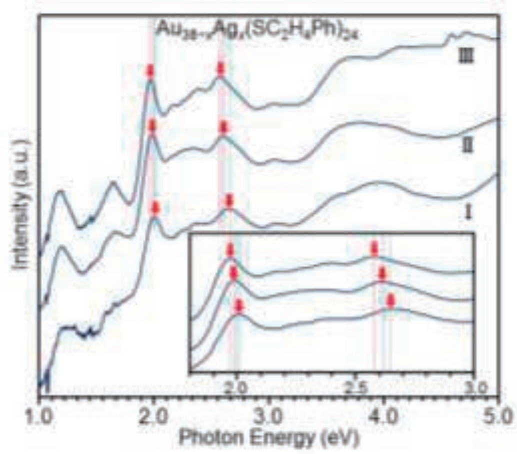


図 4. 各ピークの紫外可視吸収スペクトル.

【成果報告】

[1] S. Sachil, W. Kurashige, K. Nobusada and Y. Negishi, *Nanoscale*, 2015, 7, 10606.

【謝辞】

本研究では、京都大学化学研究所の高谷光准教授、磯﨑勝弘助教、中村正治教授に大変お世話になりました。心からお礼申し上げます。

2. 国際会議、シンポジウム・研究会報告

MOU を切り口とした化学研究所「国際連携ウィーク」
京都大学化学研究所国際シンポジウム 2016 (ICRIS'16)
– Research Network Based on ICR MOU –

二木史朗・京都大学化学研究所 (ICRIS'16 事務局)

【概要】

化学研究所の国際交流・共同研究ハブ拠点活動の一環として、MOU (学術交流協定) 締結海外研究機関との一層の連携強化を目指し、「国際連携ウィーク」 (コア日程：平成 28 年 3 月 7–11 日) を開催した。期間中、「物質創製」「精密解析」「ナノ・バイオ」のキーワードのもとに、MOU 締結先等から研究者 13 名・大学院生 15 名を化学研究所に招聘し、研究交流・意見交換を行った。「国際連携ウィーク」の最初の 2 日 (3 月 7–8 日) には化学研究所国際会議（Institute for Chemical Research International Symposium, 2016 (ICRIS'16)–Research Network Based on ICR MOU–を開催し、欧米アジア計 7 ヶ国・地域からの 13 名の外国人研究者、化研の「共同利用・共同研究拠点」活動における共同研究者 7 名、所内若手研究者 6 名からなる口頭発表、MOU 締結先から招聘した 15 名の外国人大学院生、拠点共同研究者、所内研究者に加え、エネルギー理工学研究所・生存圏研究所との連携による「スマートマテリアル」関連の計 78 件のポスター発表により、相互の研究内容の紹介と討論を行った。また、ICRIS'16 初日に、米国ノートルダム大学、オハイオ州立大学の化学および生物化学科との MOU 調印式が挙行され、化学研究所の MOU 締結数は 68 となった。「国際連携ウィーク」の後半では、招聘した研究者・大学院生が所内関連研究室を訪問し、実験技法・手技等の実地体験や所内若手研究者・大学院生等との積極的な研究討論も行われた。

【ICRIS'16 招待講演者】

(海外招待講演者) Shiuh-Tzung Liu (National Taiwan University); Slavi C. Sevov (University of Notre Dame); Kang Sun (Shanghai Jiao Tong University); Ru-Shi Liu (National Taiwan University); Patrick M. Woodward (Ohio State University); Werner Paulus (University of Montpellier); Wai-Ki Ching (The University of Hong Kong); Kyung Hyun Ahn (Seoul National University); Didier Gigmes (Aix-Marseille Université, CNRS); YoungSoo Kim (Korea Institute of Science and Technology); Richard P. Cheng (National Taiwan University); Astrid Walrant (Université Pierre et Marie Curie); (国内招待講演者) Tsukasa Matsuo (Kinki University); Akihiro Orita (Okayama University of Science);

写真１：ICRIS'16 招待講演者写真

Tatsumi Ishihara (Kyushu University); Osamu Maruyama (Kyushu University); Shinichi Sakurai (Kyoto Institute of Technology); Takeharu Haino (Hiroshima University); Ikuhiko Nakase (Osaka Prefecture University); (化研講演者) Atsushi Wakamiya; Keita Sakakibara; Canh Hao Nguyen; Yumi Matsumiya; Kohji Ohno; Hikaru Takaya

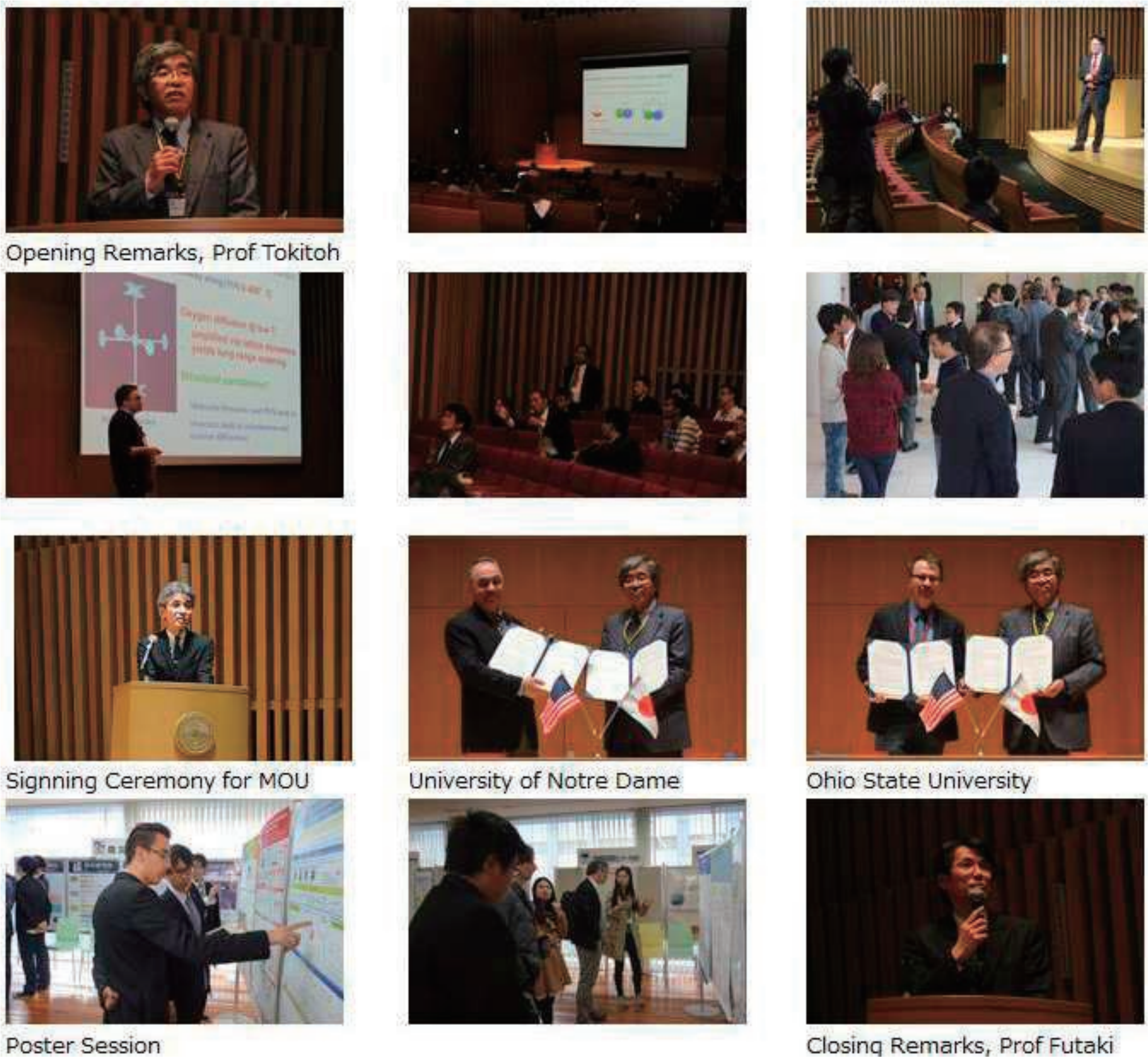


写真２：ICRIS'16 講演会場より

【結語・謝辞】

本「国際連携ウィーク」は、MOU 締結先研究機関の研究者・大学院生を１週間単位で招聘し、所内あるいは関連研究者・大学院生との実質的な研究の深化を図る京都大学でも新しい試みである。この試みが、若手研究者・大学院生を含めたグローバルな人的ネットワーク形成促進や、「次世代をリードする知の創造」につながることを期待している。

なお、本「国際連携ウィーク」は京都大学全学経費の支援を受け開催されたものであり、ICRIS'16 は化学研究所「化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点」、ならびに本学エネルギー理工学研究所、生存圏研究所との共同プロジェクトであるグリーンイノベーションに資する高効率スマートマテリアルの創製研究－アンダーワンルーフ型拠点連携による研究機能と人材育成の強化－との共催により行われた。

「食品ハイドロコロイドセミナー2015」の開催
～初心者のためのハイドロコロイド研究法の開発～

概要

全国共同利用共同研究拠点事業の支援の下、食品の特性解析の基礎となる手法の基本的な知識および測定上の注意点、測定結果の解析方法等に関する講演が行われた。講師は、それぞれの手法の専門家として、多くの研究実績をあげている大学の教員である。講演は後述のプログラムに従って5月21日の午後に行われたが、参加人数は45人にのぼった。その大部分が大学の学生や若手教員、企業の若手の研究開発者であった。配布されたテキストは、それぞれの講演毎に10頁を越え、基礎的な知識を解説する文章に加え、測定手法や測定データのパワーポイントファイルも添付されていた。そのため初学者にも理解しやすく、かつ先端的な結果にも触れることのできる充実した内容の講演会となった。本セミナーは、翌日（5月22日）開催の食品ハイドロコロイドシンポジウムとセットで毎年1回開催されている。翌日のシンポジウムでは最新の研究成果発表が中心となるため、前日に、それに関連した分野や手法に関して基礎的な内容のセミナーが企画されることは非常に意義深いと思われる。

内容

本セミナーは次ページのプログラムの通り、5月21日の午後に開催された。講演は全部で4題であり、具体的には「X線小角散乱法」「NMR」「光散乱法と流体力学的測定法」「レオロジー」の4つの手法がとりあげられた。どの講演も、前半は基礎的な事項や理論の解説、後半は食品素材を中心とするサンプルの測定事例の紹介という内容であった。解説は極めて懇切丁寧で解りやすく、測定事例も具体的で有用なものであった。参加者は熱心にメモを取りながら聴講し、講演後には活発な質疑応答が行われた。講演終了後も総合討論が行われたほか、会場が閉鎖されるまで、講師を囲んで参加者が熱心に話合いをする光景が見られ、非常に有意義なセミナーとなった。

（報告者：松村康生・宇治地区農学研究科教授、渡辺　宏・化学研究所教授）

「食品ハイドロコロイドセミナー2015」の開催
～初心者のためのハイドロコロイド研究法の開発～

日時：2015 年 5 月 21 日（木）
会場：京都大学化学研究所共同研究棟大セミナー室
主催：食品ハイドロコロイド研究会
共催：京都大学化学研究所共同利用・共同研究拠点

プログラム
13:10-14:00
X 線小角散乱入門
湯口宣明　（大阪電気通信大学工学部）

14:00-14:50
NMR の基礎と食品への応用
石田信昭　（石川県立大学食品科学部）

14:50-15:10
休憩

15:10-16:00
光散乱法と流体力学的測定法
佐藤尚弘　（大阪大学大学院理学研究科）

16:00-16:50
続・やさしいレオロジー入門
四方俊幸　（東京農工大学大学院農学研究院）

16:50-17:10
総合討論

「第 26 回食品ハイドロコロイドシンポジウム」の開催

概要

全国共同利用共同研究拠点事業の支援の下、乳化物や澱粉の加工、摂食・咀嚼・嚥下を考慮した食品設計、分散コロイドの基礎と食品への応用などのテーマについて 9 件の講演が行われ、活発な質疑応答が行われた。本シンポジウムは、毎年 1 回、通常は東京で開催されており、今年で 26 回目を迎えた。関西地区には、今回講演のテーマとして取り上げた食品および食品素材の開発・販売を行っている企業も多く、82 名の参加者があったことから、関西地区で本シンポジウムを開催する意義は大きいと思われる。また、本シンポジウムは 5 月 22 日（金）に開催されたが、その前日には、同じ主催者により「食品ハイドロコロイドセミナー2015」が開催された。このセミナーは食品分野に関連した研究手法の基礎的な解説が中心となっており、翌日、本シンポジウムにおいて、同じ食品分野の最新の研究成果が報告される流れとなっている。なお、本シンポジウム終了後、宇治地区にある黄檗プラザ・レストラン「きはだ」で懇親会を開催し、約 50 人の参加者が交流を深めた。

内容

本シンポジウムは次ページ以降のプログラムの通り、5 月 22 日に開催され、9 件の講演が行われた。発表者は大学と企業の方の比率が 2:1 の割合であり、「澱粉」「摂食・嚥下障害」「分散系」の各テーマに沿って、大学の研究者が主として基礎的な研究の成果を、企業の開発担当者が応用開発の事例を紹介した。同一のテーマ内での講演では、相互に関連する部分も多く見られ、聴衆にとっては応用開発の基礎となる重要な現象の意味を理解する、よい企画であったと思われる。最後に行われた総合討論では、講演者同士で質疑応答が行われる場面もあり、それぞれの講演に関する理解がさらに深まった。また、懇親会でも、熱心に講演者を囲む光景が、あちこちで見られ、発表側・聴衆側、双方にとってたいへん意義深い一日となった。

（報告者：松村康生・宇治地区農学研究科教授、渡辺　宏・化学研究所教授）

「第 26 回食品ハイドロコロイドシンポジウム」の開催

日時：2015 年 5 月 22 日（金）
会場：京都大学化学研究所共同研究棟大セミナー室
主催：食品ハイドロコロイド研究会
共催：京都大学化学研究所共同利用・共同研究拠点

プログラム

プログラム（題目は仮題）

9:30-9:40	挨拶	東京海洋大	松川真吾
9:40-10:20	蒸気吹き込み法による高粘度エマルションの調製と食品 加工への応用	広島大学院生物圏科学	羽倉義雄
10:20-11:00	澱粉の糊化・老化と食品加工	大阪府立大院生命環境	北村進一
11:00-11:40	加工でん粉の特性と食品への利用法	松谷化学工業(株)	横山公一
11:40-12:40	昼休み		
12:40-13:20	摂食・嚥下障害と嚥下調整食	県立広島大学人間文化	栢下 淳
13:20-14:00	食べる・飲み込むの科学とリハビリテーション —摂食嚥下機能の"生涯発達"—	県立広島大学保健福祉	矢守麻奈
14:00-14:40	高齢者の咀嚼・嚥下機能を考慮した食品の物性および食感の設計	三栄源エフ・エフ・アイ(株)	船見孝博
14:40-15:00	休憩		
15:00-15:40	分散系／乳濁系のレオロジー	京都大学化学研究所	渡辺 宏
15:40-16:20	豆乳コロイドの凝集・分散	東北大学院農学	藤井智幸
16:20-17:00	粒子の高分子混合物の分離に与える影響	雪印メグミルク(株)	花澤智仁
17:00-17:20	総合討論		
17:30-19:30	懇親会		

第１０回　有機元素化学セミナー

The 10th Organoelement Chemistry Seminar

時任宣博・京都大学化学研究所

【概要】

近年高周期典型元素や遷移金属元素を有機化合物に組み込むことにより、様々な機能を持つ化合物が合成されている。今後も元素の特性を生かすことにより、新規機能性物質の創製、新規反応の開発などが行われることが期待される。今回本セミナーにおいて、中堅・若手の研究者に加え海外からの研究者も特別講演として招待し、英語での研究集会を開催した。本研究集会を通じて、当該研究分野における最新の研究成果について議論・意見交換を行うとともに、新たな共同研究の開始、および参加する研究者・学生の国際的な交流を深めることを目的とした。

【内容】

本セミナーは 2015 年 6 月 10 日に、共同利用・共同研究拠点および DAAD-JSPS 二国間連携事業主催として、京都大学宇治キャンパス共同実験棟大セミナー室において開催された。下記プログラムに従い、ドイツ・ボン大学の Rainer Streubel 教授およびイギリス・ケンブリッジ大学の Ulrich Mayer 博士に基調講演をお願いし、国内で活躍する 7 人の中堅・若手研究者として伊丹健一郎先生（名大院理）・岩本武明先生（東北大院理）・俣野善博先生（新潟大理）・松尾司先生（近畿大理工）・山下誠先生（中央大理工）・依光英樹先生（京大院理）・若宮淳志先生（京大化研）を招待し、元素化学的な視点から様々な分野における最新の研究成果について英語でご講演いただいた。会場には約 130 名の参加者が集い、大学院生も含め英語での活発に討論が行われた。昼食後には大学院生および博士研究員によるポスターセッションを開催し、６０件のポスター発表を行った。ポスターセッション中は勿論のこと、休憩時間や本会終了後のミキサーにおいても、掲示されているポスターの前に集まり、多くの参加者たちの間で有意義な議論と意見交換が行なわれた。

【プログラム】
8th June, 2015 (Mon.)

9:40–9:50 Opening Remarks: Norihiro Tokitoh (Kyoto Univ.)

Chair: Masayuki Wakioka

9:50–10:20 Invited lecture: **Atsushi Wakamiya (Kyoto Univ.)**
An Approach of Organic Chemist toward Efficient Perovskite Solar Cells

10:20–10:50 Invited lecture: **Hideki Yorimitsu (Kyoto Univ.)**
A Journey from Discovery of New Pummerer Chemistry to Catalytic C–S Bond Cleavage

Chair: Takahiro Sasamori

10:50–11:50 Plenary lecture: **Ulrich Mayer (MSE)**
Practical Considerations for the Preparation of Scientific Manuscripts in English

11:50–13:00 Lunch Time

13:00–14:20 Poster Presentation

Chair: Norihiro Tokitoh

14:20-14:50 Invited lecture: **Yoshihiro Matano (Niigata Univ.)**
Synthesis and Optical Properties of Highly Fluorescent π-Conjugated Phosphole Derivatives

14:50–15:50 Plenary lecture: **Rainer Streubel (Bonn Univ.)**
Phosphinidenoid and Terminal Phosphinidene Complexes.
First Comparison of A Complementary Couple

15:50-16:20 Coffee time

Chair: Katsuhiko Takeuchi

16:20-16:50 Invited lecture: **Tsukasa Matsuo (Kinki Univ.)**
Fused-Ring Bulky Rind Groups Producing New Possibilities in Organoelement Chemistry

16:50-17:20 Invited lecture: **Takeaki Iwamoto (Tohoku Univ.)**
Reactions of Hexaalkyltricyclo[2.1.0.0^{1,3}]pentasilane and Related Compounds

Chair: Atsushi Wakamiya

17:20-17:50 Invited lecture: **Makoto Yamashita (Chuo Univ.)**
Synthesis and Properties of Reactive Diborane(4) Compounds

17:50-18:20 Invited lecture: **Ken-ichiro Itami (Nagoya Univ.)**
Materials- and Biology-Oriented C-H Activation

18:20-18:30 Closing Address: Takahiro Sasamori (Kyoto Univ.)

Poster Session（13:00-14:20）

P-01 Generation of a Disilylthioketone (Toyo Univ.) Koh Sugamata, Shigeru Ishii

P-02 Bora-Brook Rearrangement Reaction and the Effects of Solvent Polarity, the Backbone of Boryl Group, and Counter Cation of Base (Chuo Univ.) Haruki Kisu, Makoto Yamashita, Fumihiro Ito, Hirotoshi Sakaino, Kyoko Nozaki

P-03 Regioselective Diboration Using Unsymmetrical Diborane(4) in the Absence of Transition Metal Catalyst (Chuo Univ.) Chiemi Kojima, Makoto Yamashita

P-04 Synthesis and Properties of Group 13 Element-incorporated Benzenes (Chuo Univ.) Taichi Nakamura, Katsunori Suzuki, Makoto Yamashita

P-05 Syntheses and Properties of Diboryldiphosphene and Diboryldiphosphene Radical Anion (Chuo Univ.) Shun-suke Asami, Masafumi Okamoto, Katsunori Suzuki, Makoto Yamashita

P-06 Peripherally Hexasulfanylated Subporphyrins (Kyoto Univ.) Kota Yoshida, Atsuhiro Osuka

P-07 Synthesis and Conversion of meso, β-Oligohaloporphyrins (Kyoto Univ.) Norihito Fukui, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-08 Synthesis and Characterization of Diphenylborane-fused Porphyrins (Kyoto Univ.) Keisuke Fujimoto, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-09 Synthesis and Properties of Hexaphyrin Silicon Complexes with Various Substituents (Kyoto Univ.) Shin-ichiro Ishida, Atsuhiro Osuka

P-10 Palladium-catalyzed Direct Arylation of Arenes with Aryl Sulfides (Kyoto Univ.) Shinya Otsuka, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-11 β, β'-Directly linked Subporphyrin Dimer (Kyoto Univ.) Yasuhiro Okuda, Masaaki Kitano, Eiji Tsurumaki, Atsuhiro Osuka

P-12 Nickel-Catalyzed Ring-Opening Arylation of Dibenzofuran (Kyoto Univ.) Yuto Kurata, Shinya Otsuka, Norihito Fukui, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-13 Peripherally Silylated Porphyrins (Kyoto Univ.) Kenichi Kato, Keisuke Fujimoto, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-14 Synthesis and Characterization of peri-Naphthoporphyrins (Kyoto Univ.) Masataka Umetani, Koji Naoda, Takayuki Tanaka, Atsuhiro Osuka

P-15 Stable Boron Hydrides and Peroxides with Subporphyrinato Ligands (Kyoto Univ.) Eiji Tsurumaki, Atsuhiro Osuka

P-16 Ligand-accelerated Cu-catalyzed C–H Imidation of Arenes (Nagoya Univ.) Takahiro Kawakami, Kei Murakami, Kenichiro Itami

P-17 Site-selective Functionalization of Pyridine (Nagoya Univ.) Shuya Yamada, Kei Murakami, Kenichiro Itami

P-18 Synthesis of [10]- and [15]-Cyclonaphtylenes (Nagoya Univ.) Keishu Okada, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami

P-19 Syntheses of Compounds bearing Ferrocenylthiocarbonyl Groups toward Application as Functional Dyes (Yamaguchi Univ.) Hideaki Miyake, Tomoyuki Tajima, Yutaka Takaguchi

P-20 Stable Oxophlorin Radical and Its Metal Complexes (Kyoto Univ.) Daiki Shimizu, Atsuhiro Osuka

P-21 Base-Free Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides (Kyoto Univ.) Yutaro Yamamoto, Hideki Yorimitsu, Atsuhiro Osuka

P-22 Dodecaphyrin(1.1.0.1.1.0.1.1.0.1.1.0):The Largest Aromatic Molecules (Kyoto Univ.) Takanori Soya, Atsuhiro Osuka

P-23 π-Conjugated Disilenes Protected by Bulky Rind Groups: Synthesis and Photophysical Properties (Kinki Univ.) Naoki Hayakawa, Megumi Kobayashi, Daisuke Hashizume, Kohei Tamao, Hiroyuki Fueno, Kazuyoshi Tanaka, Tsukasa Matsuo

P-24 Germanium Ketone Analogues, $(Rind)_2Ge=E$ (E = O, S, and Se): Synthesis, Structures, and Bonding Properties (Kinki Univ.) Naoko Fujita, Liangchun Li, Daisuke Hashizume, Kohei Tamao, Hiroyuki Fueno, Kazuyoshi Tanaka, Tsukasa Matsuo

P-25 Synthesis and Characterization of Unsaturated Phosphorus Compounds Bearing Bulky Rind Groups (Kinki Univ.) Shota Tsujimoto, Daisuke Hashizume, Tsukasa Matsuo

P-26 Dihydrodiborane(4)-Pyridine Adducts: Electronic Structure and Photophysical Properties (Kinki Univ.) Shohei Kaneda, Yoshiaki Shoji, Daisuke Hashizume, Kohei Tamao, Hiroyuki Fueno, Kazuyoshi Tanaka, Tsukasa Matsuo

P-27 Hexaphenylbenzene Hexaanion Species Stabilized by Silyl Groups: Structural Characteristics and Electronic Properties (Kinki Univ.) Tomoki Maede, Tomoharu Tanikawa, Daisuke Hashizume, Tsukasa Matsuo

P-28 Synthesis and Structures of Hydroaluminum Compounds with Bulky Rind Groups (Kinki Univ.) Takahiro Murosaki, Shohei Kaneda, Tsukasa Matsuo

P-29 Synthesis and Isolation of Rind-substituted Diazomethane, $(Rind)CHN_2$ (Kinki Univ.) Yuya Sano, Naoki Hayakawa, Tomoki Maede, Norio Nakata, Akihiko Ishii, Tsukasa Matsuo

P-30 Development of Bulky Nitrogen Ligands and Their Coordination Properties (Kinki Univ.) Naoki Yasuki, Shoya Kanazawa, Masahiro Hamura, Tsukasa Matsuo

P-31 Mixed-ligand Approach to Palladium-catalyzed Direct Arylation Polymerization: Synthesis of DA Polymers with Dithienosilole Units (ICR, Kyoto Univ.) Eisuke Iizuka, Masayuki Wakioka, Fumiyuki Ozawa

P-32 Synthesis of Unsymmetrical PNP-Pincer Type Phosphaalkene Ligands with an Eind Group: Application to Rhodium(I) and Iridium(I) Complexes (ICR, Kyoto Univ.) Hiro-omi Taguchi, Daichi Sasaki, Yung-Hung Chang, Katsuhiko Takeuchi, Fumiyuki Ozawa

P-33 Counter-Anion-Controlled Reactivity and Selectivity in Organocatalytic Acylation of Carbohydrates (ICR, Kyoto Univ.) Yoshihiro Ueda, Masanori Yanagi, Ayumi Tsuda, Takumi Furuta, Takeo Kawabata

P-34 Asymmetric α-Fluorination of Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality (ICR, Kyoto Univ.) Koji Kasamatsu, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

P-35 Concise Synthesis of Amide Functionalized Helicenes (ICR, Kyoto Univ.) Toshifumi Kuribayashi, Masanori Nikaido, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh, Takumi Furuta, and Takeo Kawabata

P-36 Boryl Substituted Dithienobenzothiadiazole: Chromism Based on Formation and Dissociation of Intramolecular B-N Coordination Bond (ICR, Kyoto Univ.) Yoshitaka Aramaki, Osamu Yoshikawa, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-37 2D π-Conjugated Compounds Containing Azulene as a Core Unit: Application to Hole-Transporting Materials in Perovskite Solar Cells (ICR, Kyoto Univ.) Hidetaka Nishimura, Naoki Ishida, Akinori Saeki, Lawrence T. Scott, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-38 Conversion of Tetrabenzo-Fused Pyracylene to Curved and Planar π-Systems with Intense Solid-State Emission (ICR, Kyoto Univ.) Chaolumen, Michihisa Murata, Yasunori Sugano, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-39 Synthesis and Properties of D-A Type Organic Dye Containing Bis(dipyrrinato)Zn(II) Complex as a Core Skeleton (ICR, Kyoto Univ.) Hiroyuki Shimogawa, Tsutomu Miura, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-40 Trapping N_2 and CO_2 on the Sub-Nano Scale in Confined Internal Spaces of Open-Cage C_{60} Derivatives (ICR, Kyoto Univ.) Tsukasa Futagoishi, Michihisa Murata, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-41 Formation of Water Dimer inside a C_{70} Cage (ICR, Kyoto Univ.) Rui Zhang, Michihisa Murata, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-42 Encapsulation of H_2 and H_2O Molecules inside a $C_{59}N$ Cage (ICR, Kyoto Univ.) Yoshifumi Hashikawa, Michihisa Murata, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-43 Synthesis and Structure of Gold Complexes with Thianthrene Dithiolate Ligands (ICR, Kyoto Univ.) Shoji Kaji, Michihisa Murata, Atsushi Wakamiya, Yasujiro Murata

P-44 Synthesis and Physical Properties of Oxygenated [10]Cycloparaphenylenes (ICR, Kyoto Univ.) Hiroaki Onishi, Eiichi Kayahara, Shigeru Yamago

P-45 Solvent Cage Effect in the Mechanism of Radical-radical Reaction (ICR, Kyoto Univ.) Tasuku Ogihara, Yasuyuki Nakamura, Shigeru Yamago

P-46 Development of Multi-functional TERP Initiators by Post-modification Method (ICR, Kyoto Univ.) Weijia Fan, Yasuyuki Nakamura, Shigeru Yamago

P-47 Dibenzo[a,j]phenazines: Synthesis and Properties of a New Class of Bent-type Aza PAHs (Osaka Univ.) Masato Okazaki, Youhei Takeda, Satoshi Minakata

P-48 Synthesis and Physicochemical Properties of Thienophospholedione–based Oligothiophenes (Osaka Univ.) Kota Hatanaka, Youhei Takeda, Satoshi Minakata

P-49 Poly(quinoxaline-2,3-diyl) Blends Exhibiting Three-State Switchable (Right-On/Off/Left-On) Circular Polarized Selective Reflection (Kyoto Univ.) Yuuya Nagata, Makoto Uno, Michinori Suginome

P-50 Helix Inversion of Poly(quinoxaline-2,3-diyl) by Hydrostatic pressurization in Organic Solvents (Kyoto Univ.) Ryouhei Takeda, Yuuya Nagata, Michinori Suginome

P-51 Regioselective Synthesis of 2-Pyridones via Iron-Catalyzed C–H Functionalization of Amides with Alkynes (The Univ. of Tokyo) Tatsuaki Matsubara, Laurean Ilies, Eiichi Nakamura

P-52 Synthesis of a New Type of Phosphinines Bearing Halogens (Fukuoka Univ.) Hiroshi Tokumaru, Noriyoshi Nagahora, Kosei Shioji, Kentaro Okuma

P-53 Synthesis and Properties of Benzochalcogenopyrylium Salts (Fukuoka Univ.) Ikue Takemoto, Noriyoshi Nagahora, Kosei Shioji, Kentaro Okuma

P-54 Light Absorption Properties and Structural Control of Asymmetric Bis(tricyclic) Aromatic Enes (ICR, Kyoto Univ.) Tsuyoshi Suzuki, Hiroshi Okada, Takafumi Nakagawa, Yutaka Matsuo

P-55 Iron-Catalyzed C–H Amination of Aniline Derivatives (ICR, Kyoto Univ.) Yuma Aoki, Ryuji Imayoshi, Takuji Hatakeyama, Hikaru Takaya, Masaharu Nakamura

P-56 Synthesis of 1,2-Oxaphosphetane Complexes and Reactions with Brønsted acids (Bonn Univ.) Andreas Wolfgang Kyri, Rainer Streubel

P-57 Reactions of Barrelene-type Dialumanes Bearing Bulky Substituents with Lewis Bases (ICR, Kyoto Univ.) Koichi Nagata, Tomohiro Agou, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh

P-58 Complexation of Triphospha[3]radialene as a Transition Metal Ligand (ICR, Kyoto Univ.) Koki Hirano, Hideaki Miyake, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh

P-59 Synthesis and Structure of a Stable 1,2-Digermabenzene (ICR, Kyoto Univ.) Tomohiro Sugahara, Takahiro Sasamori, Tomohiro Agou, Jing-Dong Guo, Shigeru Nagase, Norihiro Tokitoh

P-60 Synthesis and Properties of Germabenzenylpotassium (ICR, Kyoto Univ.) Shiori Fujimori, Yoshiyuki Mizuhata, Takahiro Sasamori, Norihiro Tokitoh

「第 42 回食品の物性に関するシンポジウム」の開催

概要

全国共同利用共同研究拠点事業の支援の下、京都大学始め全国の大学、公的研究機関、企業の食品科学あるいは、それに関連した分野の研究者および研究開発者が集い、活発な研究交流を行った。本シンポジウムは、毎年 1 回、日本各地で開催されており、今年で 42 回目を迎える歴史あるシンポジウムである。食品および食品素材を対象としているが、必ずしも応用的な観点の研究ばかりでなく、非常に基礎的な内容の発表も含まれており、レオロジー、材料工学、生理学等の研究者の興味も惹く企画を組むことができた。後述のプログラムに従って 2 日間に渡り開催されたが、参加人数は 79 名にのぼり、それぞれの講演について活発な質疑応答が行われた。また、1 日目の夜には、宇治地区にある黄檗プラザ・レストラン「きはだ」で懇親会を開催し、約 50 人の参加者が交流を深めた。

内容

本シンポジウムは次ページ以降のプログラムの通り、9 月 14 日、15 日に開催された。1 日目は午後からの開催で 5 件、2 日目は午前から昼食を挟み午後の 4 時近くまで 7 件の講演が行われた。発表者の年齢層は、20 代から 60 代までと幅広く、その所属も大学、公的研究機関、企業など多様であった。テーマはガラス転移、ナノエマルション、セルロースナノファイバー、局所ヤング率測定など非常に基礎的な内容から、米粉の食品への利用、果実の剥皮技術、食品の咀嚼・嚥下特性など応用的なものまで非常に多彩であったが、いずれの発表も最新のデータを含むレベルの高いものであった。聴衆も京都大学および他大学の教員や学生、企業、公的研究機関の研究員など多様であり、それぞれの立場から熱心に講演者に対して疑問が投げかけられ、活発に質疑応答が行われた。また、製造メーカー２社による、物性測定器の展示およびデモンストレーションも行われ、参加者に最新の物性測定法に接する機会が提供された。

（報告者：松村康生・宇治地区農学研究科教授、渡辺　宏・化学研究所教授）

第 42 回食品の物性に関するシンポジウム

日時：2015 年 9 月 14 日（月）～15 日（火）
会場：京都大学化学研究所共同研究棟大セミナー室
主催：食品物性シンポジウム運営委員会
共催：（公社）日本食品科学工学会関西支部
京都大学化学研究所共同利用・共同研究拠点

第 1 日　－　9 月 14 日（月）

13：30-14：10
乾燥食品および粘弾性固体食品のガラス転移温度とその利用
川井清司　（広島大学大学院生物圏科学研究科）
14：10-14：50
新潟県米粉の開発及び食品への利用
吉井洋一　（新潟県農業総合研究所食品研究センター）
14：50-15：30
果実の酵素剥皮技術
尾崎嘉彦　（近畿大学生物理工学部食品安全工学科）
15：30-15：40
休憩
15：40-16：20
ゲルおよび液状食品の咀嚼・嚥下特性
森高初恵　（昭和女子大学大学院生活機構研究科）
16：20-17：00
食物の力学的特性と食べ易さの関係
－きわめて粘稠な食物について－
大越ひろ（日本女子大学家政学部食物学科）
17:30-
懇親会

第２日　－　９月 15 日（火）

9：30-10：10

高圧力を利用した柑橘マーマレードに関する研究

栗田寛子（福山大学生命工学部）

10：10-10：50

セルロースを食品材料へ展開する試み

山根千弘（神戸女子大学）

10：50-11：30

植物由来セルロースナノファイバーの単離と応用

阿部賢太郎（京都大学大学院生存圏研究所）

11：30-13：00

昼食休憩

13：00-13：40

食品系におけるナノエマルションの調製

脇坂　聡（グリコ栄養食品（株））

13：40-14：20

安定でおいしさを引き出す乳化とは

羽木貴志（太陽化学（株）

14：20-14：30

休憩

14：30-15：10

局所ヤング率測定法の開発とスナック菓子の食感評価への応用

門脇　廉（九州大学大学院工学研究科　機械工学部門）

15：10-15：50

パスタ内の水の移動メカニズム

○小川剛伸、安達修二（京都大学大学院農学研究科）

Frontiers in Data-Driven Science and Technology:
Recent Advances in Machine Learning and Applications
の開催

機械学習の最近の進展と応用に関するシンポジウムが、2015 年 11 月 5 日〜6 日の二日間に渡り、名古屋工業大学において開催された。本シンポジウムの開催経緯と成果の概要を以下に述べる。

機械学習は、与えられたデータから規則や仮説を自動的かつ効率的に抽出する手法の研究開発であり、歴史的には、1980 年代に登場し 90 年代に非常に発達し 2000 年以降成熟し、現在計算機科学の最大分野となっている。例えば、機械学習の最大の国際会議として International Conference on Machine Learning (ICML)と Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS)の 2 つが挙げられるが、2015 年に開催された NIPS の参加者は 3,000 人を超えており、分野の大きさと関心が窺える。現在、機械学習では、計算機の性能改善とともに抽出可能な規則や仮説が複雑化し、同時に規則や仮説を未知データに当てはめた際の性能も非常に向上している。そのため機械学習は、現在、幅広い様々な応用領域に適用され、従来からのロボティクス、音声認識、自然言語処理、文字認識等に留まらず、近年ではサイエンス分野への応用が盛んである。特に、遺伝子等生体分子の生命科学データを扱うバイオインフォマティクス、さらに近年、材料科学を対象としたマテリアルズインフォマティクスが脚光を浴びてきている。バイオインフォマティクスに関しては、このような機械学習の興隆とともに幅広いデータ種類と規模の増大により、生命科学データの構造や特徴と密接に結びついた独自の機械学習手法が構築されるようになってきており、生命科学データへの応用を主眼とした機械学習技術の研究開発が、一つの大きな研究分野として世界的に確立しつつある。化学研究所附属バイオインフォマティクスセンター生命知識工学領域（領域代表者：馬見塚）は、このような新しい分野の中核的な研究室の一つである。一方、マテリアルズインフォマティクスへの機械学習応用は、世界的に現在端緒についたばかりであるが、化学研究所ではもちろん様々な材料が扱われており、特定の用途を持つ材料生成の効率化を追求する等様々な研究課題を効率する上で機械学習の利用は、化学研究所においても将来的に非常に重要な研究課題となると考えられる。生命知識工学領域で助教であった烏山博士が、2015 年より名古屋工業大学の新しい研究科、情報科学フロンティア研究院の竹内一郎教授の研究室に異動し、機械学習及び材料科学への応用を開始した。このような背景から、竹内教授また烏山博士とともに馬見塚が、機械学習の最近の展開と材料科学及びバイオインフォマティクスへの応用に関し、集中的に研究を行っている国内外の著名な研究者 14 名を講演者として迎え、2 日間のシンポジウムを開催した。シンポジウムは、名古屋工業大学の新しい研究科、情報科学フロンティア研究院のキックオフシンポジウムを兼ねたこともあり、参加者は 112 名に及び、講演者も含め外国人の参加者は 21 名であった。

次ページのプログラムに示すように、会議全体は２日間の午前と午後という区分により４つのセッションに分けられており、２日目の午前までは、手法開発もしくは生命科学データ（バイオインフォマティクス）及び信号データへの応用に関する講演が区別なく行われ、2 日目の午後は、材料科学への応用の講演でまとめられた。手法開発に関する発表では、上記 ICML や NIPS で発表された内容も多く講演され、最新の機械学習における手法開発の状況が窺えた。また、同時に、応用に関しては、非常に近年の事例紹介が数多くあり、最新の応用成果に関する展開をいくつか見ることができた。一方、最後のマテリアルズインフォマティクスのセッションは、現在、科研費新学術領域研究「ナノ構造情報のフロンティア開拓—材料科学の新展開」の研究代表者である京都大学田中功教授の講演から始まり、実際に材料科学への応用をメインとしている研究者らの総括的あるいは個別応用に関する講演があり、非常に内容が豊かであり、材料科学への応用を考慮する機械学習研究者にとって非常に有意義なセッションとなった。全体を通じ、機械学習と最新の応用という軸において近年の進歩を俯瞰すると同時に、中身の濃い研究交流を行うという本シンポジウムの目的を十分に果たしたと考えている。また、予想以上に多くの参加者があり、この分野への多方面からの高い注目を確認した。ホームページの URL は以下である：http://www-als.ics.nitech.ac.jp/~workshop2015/

（報告者：馬見塚　拓・附属バイオインフォマティクスセンター　生命知識工学研究領域　教授）

The NITech Frontier Research Institute for Information Science Kickoff Symposium

Frontiers in Data-Driven Science and Technology: Recent Advances in Machine Learning and Applications

Nov 5-6 2015, Nagoya Institute of Technology BLDG. 4 Hall (room 137, the 1st floor)

http://www-als.ics.nitech.ac.jp/~workshop2015/

Aim and Scope

The recent explosion of digital data in a wide variety of domains, including science, engineering and many business sectors, has declared the era of big data, which cannot be analyzed by classical statistics but by more modern, robust techniques in machine learning and data mining. In fact big data is not necessarily just for analytics to extract embedded information or knowledge but used more for the purpose of achieving better performance or even decision-making. This paradigm shift on data analysis leads to a breakthrough in academic research also, referred to as "data-driven science and technology". This workshop is the first attempt to contribute to this emerging paradigm by inviting scientists in machine learning and applications, to hear their latest achievements and explore solutions for future problems, a particular application focus being placed on signal data, biomedical and material sciences.

Program

Nov 5 (Thu)

10:00 - 10:15	Opening
10:15 - 10:55	**Marco Cuturi** (Kyoto University, Japan)
11:05 - 11:50	**Shigeyuki Matsui** (Nagoya University, Japan)
12:00 - 12:45	**Samuel Kaski** (Aalto University, Finland)
12:45 - 14:25	Lunch break
14:25 - 15:10	**Keiichi Tokuda** (Nagoya Institute of Technology, Japan)
15:10 - 15:55	**Aapo Hyvarinen** (University of Helsinki, Finland)
16:15 - 17:00	**S V N Vishwanathan** (University of California, Santa Cruz, USA)
17:00 - 17:45	**Makoto Yamada** (Yahoo Labs, USA)
18:00	Banquet

Nov 6 (Fri)

9:00 - 9:45	**Hisashi Kashima** (Kyoto University, Japan)
9:55 - 10:40	**Masashi Sugiyama** (University of Tokyo, Japan)
10:50 - 11:35	**Koji Tsuda** (University of Tokyo, Japan)
11:35 - 13:15	Lunch break
13:15 - 14:00	**Isao Tanaka** (Kyoto University, Japan)
14:00 - 14:45	**Kristof Schütt** (Technical University of Berlin, Germany)
15:05 - 15:50	**Michele Ceriotti** (EPFL, Switzerland)
15:50 - 16:35	**Matthias Rupp** (Fritz Haber Institute, Germany)
16:35 - 16:45	Closing

Host Organization

The NITech Frontier Research Institute for Information Science
Nagoya Institute of Technology

Supporting Organization

Institute for Chemical Research, Kyoto University

3. 成果発表論文

紙数の都合により、目次に記載した論文の一部についてのみ、別刷りを次頁以降に掲載する。

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 25 May 2015 | Accepted 26 Aug 2015 | Published 19 Oct 2015

DOI: 10.1038/ncomms9476

OPEN

Purely organic electroluminescent material realizing 100% conversion from electricity to light

Hironori Kaji[1], Hajime Suzuki[1], Tatsuya Fukushima[1], Katsuyuki Shizu[1,2], Katsuaki Suzuki[1], Shosei Kubo[1], Takeshi Komino[2], Hajime Oiwa[1], Furitsu Suzuki[1], Atsushi Wakamiya[1], Yasujiro Murata[1] & Chihaya Adachi[2,3,4]

Efficient organic light-emitting diodes have been developed using emitters containing rare metals, such as platinum and iridium complexes. However, there is an urgent need to develop emitters composed of more abundant materials. Here we show a thermally activated delayed fluorescence material for organic light-emitting diodes, which realizes both approximately 100% photoluminescence quantum yield and approximately 100% up-conversion of the triplet to singlet excited state. The material contains electron-donating diphenylamino-carbazole and electron-accepting triphenyltriazine moieties. The typical trade-off between effective emission and triplet-to-singlet up-conversion is overcome by fine-tuning the highest occupied molecular orbital and lowest unoccupied molecular orbital distributions. The nearly zero singlet–triplet energy gap, smaller than the thermal energy at room temperature, results in an organic light-emitting diode with external quantum efficiency of 29.6%. An external quantum efficiency of 41.5% is obtained when using an out-coupling sheet. The external quantum efficiency is 30.7% even at a high luminance of 3,000 cd m^{-2}.

[1] Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611-0011, Japan. [2] Center for Organic Photonics and Electronics Research, Kyushu University, 744 Motooka, Nishi, Fukuoka 819-0395, Japan. [3] JST, ERATO, Adachi Molecular Exciton Engineering Project. [4] International Institute for Carbon Neutral Energy Research (WPI-I2CNER), Kyushu University, 744 Motooka, Nishi, Fukuoka 819-0395, Japan. Correspondence and requests for materials should be addressed to H.K. (email: kaji@scl.kyoto-u.ac.jp) or to C.A. (email: adachi@opera.kyushu-u.ac.jp).

Electroluminescence (EL) was initially studied for fundamental interest[1–3]. Tang and VanSlyke[4] subsequently applied EL in organic light-emitting diodes (OLEDs), obtaining an external EL quantum efficiency (EQE) of 1% for a double-layer fluorescent OLED. OLEDs have since been studied extensively, with particular focus on increasing their efficiency in display and lighting applications. EQE (η_{EQE}) is the product of the internal quantum efficiency (IQE) and light out-coupling factor (η_{out}), $\eta_{EQE} = IQE \times \eta_{out}$. η_{out} is typically 20–30% (refs 5–8). IQE is obtained from $IQE = \beta \times \gamma \times \Phi_{PL}$, where β is the exciton generation factor resulting in photons, γ is the carrier balance ratio of holes and electrons, and Φ_{PL} is the photoluminescence (PL) quantum yield (PLQY). Singlet and triplet excitons are theoretically generated in a 1:3 ratio by electronic excitation[3]. Triplet excitons typically dissipate as heat rather than being converted into photons. Because only singlet excitons generate photons, the resulting β for fluorescent OLEDs is limited to 25%. Even under conditions where γ and Φ_{PL} are 100%, the theoretical maximum η_{EQE} of the resulting OLED is only 5–7.5%.

Increasing β and η_{out} are therefore important challenges to maximize EQE. β can be increased directly using triplet excitons. The heavy-atom effect can convert triplet excitons into phosphorescence. Intersystem crossing (ISC) involves transition from the singlet to triplet state, and can theoretically result in 100% of excitons being extracted as photons. The EQE of the first device based on such a concept in 1998 was 4% (ref. 9), and subsequently reached 19% in 2001 (ref. 10). EQEs exceeding 20% are now frequently reported for optimized devices incorporating well-designed materials[11]. However, phosphorescent materials for OLEDs are currently restricted to Pt and Ir complexes, which have limited availability and are expensive.

Triplet excitons can also potentially be exploited by reverse ISC (RISC), which involves transition from the lowest energy triplet state (T_1) to the lowest excited singlet state (S_1)[12–16]. Converting triplet excitons to singlet excitons allows all excitons to be used to generate photons. This strategy has typically not been effective, because S_1 is at a much higher energy than T_1. Spin inversion is also required for this transition. However, fabrications of efficient OLEDs based on RISC have been attempted in recent years[17–21]. Unlike normal fluorescence, the fluorescence resulting from triplet–singlet transition is delayed, so we term it thermally activated delayed fluorescence (TADF).

TADF occurs by two successive processes, shown in Fig. 1a as green arrows; RISC from T_1 to S_1, and subsequent radiative decay from S_1 to the ground state (S_0). RISC is effective when the energy difference between S_1 and T_1 (ΔE_{ST}) is small. The theoretical background (Supplementary Note 1) reveals that small ΔE_{ST} is achieved by separating highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) distributions. However, this HOMO–LUMO separation decreases the oscillator strength (f) between S_1 and S_0, which lowers PLQY[21].

Here we report an organic TADF material, 9-[4-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetraphenyl-9*H*-carbazole-3,6-diamine, named DACT-II (Fig. 1b). DACT-II consists of electron-donating diphenylaminocarbazole and electron-accepting triphenyltriazine moieties, chemically bonded at a torsion angle α (Fig. 1b). We will demonstrate that both nearly zero ΔE_{ST}, which is smaller than the thermal energy at room temperature, and large f, resulting in a PLQY of 100%, are simultaneously achieved by precisely controlling the HOMO and LUMO distributions (Fig. 1c and Supplementary Fig. 1, the geometries were optimized at the PBE0/6-31G(d) level[22,23] using the Gaussian 09 software package[24]), although the two factors are considered to be in a trade-off relationship. The small ΔE_{ST} and large f of DACT-II allow 'all injected holes and electrons to be used in fluorescence', resulting in an IQE of 100%. **DACT-II-based OLEDs** exhibit a maximum EQE of 29.6% in the absence of out-coupling treatment, indicating an IQE of ~100%. The only loss of quantum efficiency in the device is via light out-coupling. A maximum EQE of 41.5% is obtained simply using an out-coupling sheet. Importantly, DACT-II also allows the typical substantial decrease in EQE with increasing luminance (efficiency roll-off) to be overcome. In DACT-II, S_1 and T_1 excitons are rapidly converted to photons because of its large f and small ΔE_{ST}. The rapid removal of both S_1 and T_1 excitons in the optimized DACT-II-based OLEDs suppresses triplet–triplet annihilation (TTA) and singlet–triplet annihilation, which are an origin of roll-off. Very high EQE up to 30.7% is achieved at 3,000 cd m^{-2}.

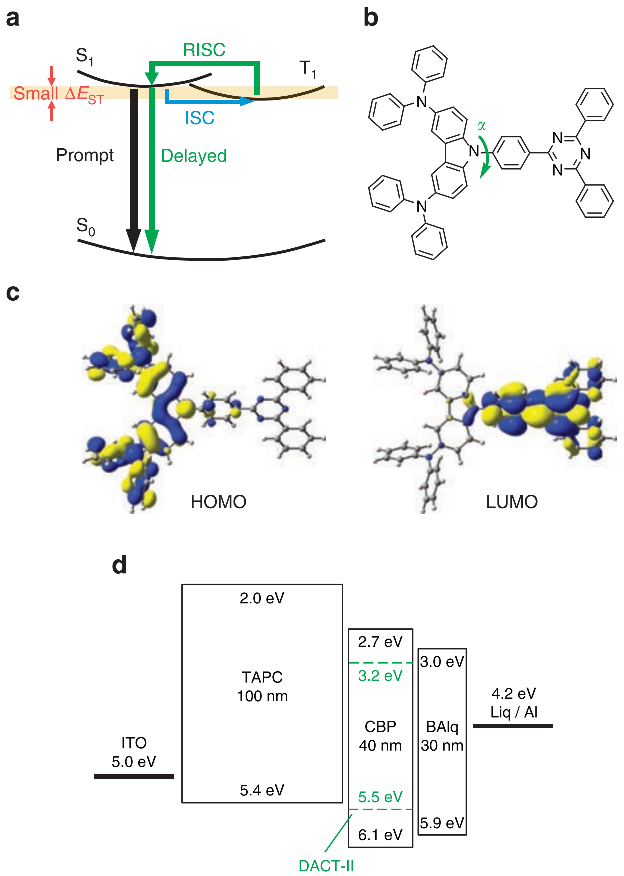


Figure 1 | DACT-II. (**a**) Schematic illustration of the TADF process. (**b**) Structure of DACT-II. (**c**) HOMO and LUMO distributions in DACT-II calculated at the PBE0/6-31G(d) level of theory. (**d**) Device structure and energy band diagram of **DACT-II-*x* OLEDs**. For the **DACT-II-100 OLED**, the EML consisted of DACT-II without CBP. Energy band diagrams of the reference fluorescent and phosphorescent OLEDs and other **DACT-II-*x* OLEDs** are shown in Supplementary Fig. 4.

Results

Organic light-emitting diodes. DACT-II, which consists only of C, H and N, was synthesized as described in Supplementary Note 2 and Supplementary Fig. 2. DACT-II has favourable thermal properties, with melting and decomposition temperatures of 266 °C and 484 °C, respectively. The sublimation temperature under vacuum was 308 °C. The glass transition temperature (T_g) of bulk amorphous DACT-II (~6 mg) measured by conventional differential scanning calorimetry (DSC) at heating rates of 1–100 K min^{-1} was 151–159 °C. We also attempted DSC measurements for DACT-II in vacuum-deposited amorphous thin films with a thickness of 100 nm (~20 ng). The ultrasensitive measurements were successful using very fast heating rates of 500–3,000 K s^{-1}, giving T_g of 192–197 °C. T_g of the thin films was higher than that of bulk samples, although it would be decreased by extrapolating to a lower heating rate. The higher T_g probably reflects the higher thermal stability of vacuum-deposited thin films than bulk samples[25] (Supplementary Note 3). DACT-II was then used as an emitting material for OLEDs (**DACT-II devices**). Supplementary Fig. 3 shows the materials for the devices; *N,N'*-di(naphthalen-1-yl)-*N,N'*-diphenyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine (NPD) or 4,4'-(cyclohexane-1,1-diyl)bis(*N,N*-di-*p*-tolylaniline) (TAPC) was used for the hole-transport layer (HTL), ([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)bis((2-methylquinolin-8-yl)oxy)aluminium (BAlq) or 3,3'',5,5''-tetra(pyridin-3-yl)-1,1':3',1''-terphenyl (BmPyPhB) for the electron-transport layer (ETL), lithium quinolin-8-olate (Liq) for the electron-injection layer (EIL) and 4,4'-di(9*H*-carbazol-9-yl)-1,1'-biphenyl (CBP) for the host material of the emitter layer (EML). The device structure was indium tin oxide (ITO)/HTL (100 nm)/EML (40 nm)/ETL (30 nm)/Liq/Al (Fig. 1d and Supplementary Fig. 4). CBP doped with *x* wt% DACT-II was used for the EML. The devices are termed **DACT-II-*x* devices**, where *x* corresponds to the respective wt% of DACT-II. Hereafter, the **DACT-II-*x* devices**, containing TAPC and BAlq as HTL and ETL, respectively, are discussed unless otherwise stated. The energy-level diagram of the devices is shown in Fig. 1d. A neat DACT-II layer was also used for the EML in the **DACT-II-100 device**. The results and band diagrams for devices containing NPD or BmPyPhB are included in Table 1, Supplementary Tables 1 and 2, and Supplementary Figs 4 and 5. Typical fluorescent and phosphorescent devices were also fabricated for reference using *mer* tris(8-hydroxyquinoline) aluminum(III) (Alq_3) and *fac* tris(2-phenylpyridine) iridium(III) ($Ir(ppy)_3$) as emitters, respectively. The structures of the **Alq_3 device** and **$Ir(ppy)_3$ device** are shown in Supplementary Fig. 4.

Figure 2a shows EL spectra of **DACT-II devices** at a current density of 1 mA cm^{-2}. The OLEDs, containing DACT-II concentrations of 1 to 23 wt%, all emit green EL. The emission maxima (λ_{max}) range from 516 to 537 nm, with a small red shift observed with increasing DACT-II concentration. λ_{max} of PL spectra has a stronger concentration dependence, as shown in Fig. 2b (see Supplementary Note 4). EL spectra with a logarithmic EL intensity scale are shown in Supplementary Fig. 6. The **DACT-II-1 device** contains emission from TAPC and/or CBP (Supplementary Figure 6 also shows the PL spectra of the respective materials). However, no obvious radiative emission from any other layer is detected for any of the other devices. This indicates that excitons are confined within the emission layer, despite the absence of blocking layers. In addition, no emission originating from CBP is observed, except for the **DACT-II-1 device**. This indicates that excitons are well-confined on DACT-II molecules, by direct charge injection and/or complete energy transfer from the CBP host. In Fig. 2c, EQE is shown as a function of luminance. The EQE for representative **DACT-II-*x* devices** are given in Table 1 (Data for all OLEDs without and with out-coupling sheets are listed in Supplementary Tables 1 and 2, respectively). The maximum EQE of 29.6% is obtained at 5 cd m^{-2} (5 μA cm^{-2}) for the **DACT-II-9 device** (filled black circles in Fig. 2c). EQEs of a typical fluorescent **Alq_3 device** and phosphorescent **$Ir(ppy)_3$ device** are also shown in Fig. 2c, as black dot-dashed and solid lines, respectively. Maximum EQEs of the **Alq_3** and **$Ir(ppy)_3$ devices** are 1.3% and 13.0%, respectively. Maximum EQEs of all fabricated **DACT-II devices** exceed those of the **Alq_3** and **$Ir(ppy)_3$ devices**, except for the **DACT-II-1 device**. EQE values of the **DACT-II-9 device** are extremely large, even at the luminance levels of practical applications; 22.8% at 500 cd m^{-2} (for display applications) and 16.2% at 3,000 cd m^{-2} (for lighting applications) (Table 1). Although EQE decreases with increasing luminance, the efficiency roll-off is overcome by increasing the concentration of DACT-II in the EML. Figure 2c and Table 1 show that EQE values of 26.9% and 21.8% are obtained at 500 cd m^{-2} and 3,000 cd m^{-2}, respectively, for the **DACT-II-19 device**.

Although the devices are relatively thick (Fig. 1d), the **DACT-II devices** exhibit low power consumption, especially at high DACT-II concentrations. The turn-on voltage (voltage at 1 cd m^{-2}) decreased with increasing DACT-II concentration and was 2.6 V for the **DACT-II-19 device**. This suggests that with increasing DACT-II concentration, charges tend to be injected directly into DACT-II molecules rather than via the CBP host, as supposed from Fig. 1d.

Photoluminescence quantum yield. We investigate the origin of the excellent EQE of DACT-II by first discussing the PLQY (Supplementary Note 5). The PLQY of DACT-II in toluene is 46.0%, which decreases to 26.6% on bubbling O_2 through the solution. Bubbling with Ar excludes O_2 and results in a PLQY of 63.7%. This suggests that some excitons, transferred to T_1 via ISC, are quenched by dissolved O_2 (refs 17,18). In the Ar-purged system, excitons in T_1 are not quenched and revert to S_1 through RISC, resulting in a higher PLQY. Phosphorescence can be discounted as demonstrated below. The PLQY of the neat film is only 43.6 ± 4%, but PLQY values of 101.1 ± 4% are obtained for the 9 wt% DACT-II-doped CBP thin films, when DACT-II is directly

Table 1 | EQE values for selected DACT-II-*x* devices.

Device	EQE (%)					
	Max	@1 cd m^{-2}	@10 cd m^{-2}	@100 cd m^{-2}	@500 cd m^{-2}	@3,000 cd m^{-2}
DACT-II-3	20.5	18.6	19.4	16.1	13.6	10.1
DACT-II-6	28.7	**27.9**	28.1	25.1	21.4	15.3
DACT-II-9	**29.6**	23.2	**29.2**	26.5	22.8	16.2
DACT-II-12	27.7	21.6	26.6	26.3	23.9	18.0
DACT-II-19	27.9	24.8	26.4	**27.9**	**26.9**	**21.8**
DACT-II-23	25.2	22.4	23.7	25.2	22.1	17.9
DACT-II-9*	**41.5**	**41.1**	**41.3**	37.9	32.9	24.7
DACT-II-9†	40.4	30.7	39.5	**39.9**	**37.6**	**30.7**

EQE, electroluminescence quantum efficiency; DACT-II, 9-[4-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]-*N,N,N',N'*-tetraphenyl-9*H*-carbazole-3,6-diamine.
*With out-coupling sheet.
†With out-coupling sheet, BmPyPhB was used as the ETL.
EQE values in bold are the maximum for respective luminances without and with out-coupling sheet.

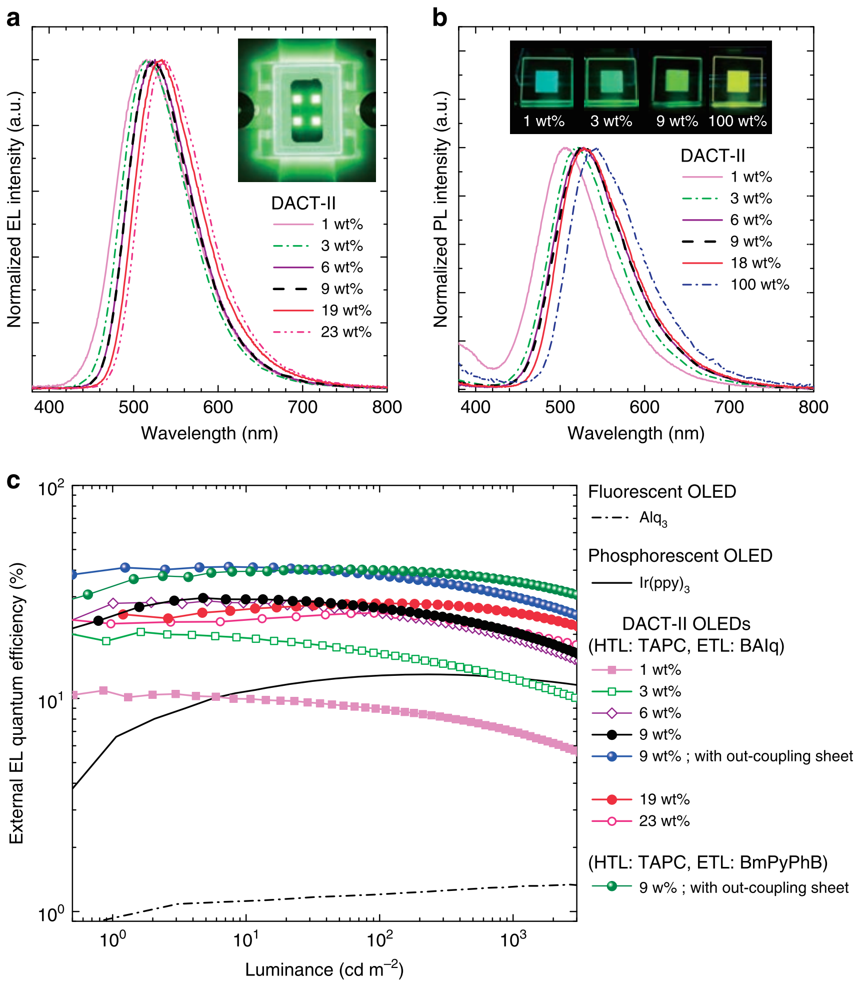


Figure 2 | EL and PL of DACT-II. (**a**) EL spectra for the **DACT-II-*x* devices**. A photograph of EL emission for the **DACT-II-9 device** is also shown. (**b**) PL spectra of DACT-II in CBP films and a neat DACT-II film. Photographs of PL emission are also shown. (**c**) EQE versus luminance for the **DACT-II-*x* devices**. EQE values of the **Alq_3 device** and **$Ir(ppy)_3$ device** are also shown.

excited. The PLQYs are 100.3 ± 4% for the 9 wt% doped films even when CBP is excited, indicating that all the excitons transfer from CBP to DACT-II without any loss (ultraviolet–visible spectra of DACT-II and CBP films are given in Supplementary Fig. 7).

Exciton generation factor. Another important factor influencing EQE is β, that is, the singlet/triplet branching ratio. In PL experiments, excitation produces excitons in S_1. Figure 3a shows the transient PL decay of DACT-II in toluene. When O_2 is removed by Ar bubbling, two components with prompt and delayed PL decays are observed. This differs from the result for the as-prepared solution containing O_2, in which only the prompt decay component is observed. The results indicate that the prompt decay arises from fluorescence directly from the S_1-to-S_0 transition. The delayed component arises from phosphorescence from T_1 via ISC, or delayed fluorescence from S_1 through ISC and subsequent RISC, because it is quenched by the O_2 triplet state in the presence of O_2 (refs 17,18). Continuous transitions between S_1 and T_1 are theoretically possible, but also result in either phosphorescence or delayed fluorescence.

Prompt and delayed PL decay components are also observed for thin films. Figure 3b shows the doping concentration dependence of the transient PL decays for DACT-II-doped CBP thin films (The temperature dependence is shown in Supplementary Fig. 8). Both prompt and delayed components are observed for all films, and the delayed component increases with increasing DACT-II concentration. Phosphorescence and delayed fluorescence are easily distinguished from the temperature dependence of the transient PL decay. Delayed fluorescence exhibits an increase in delayed emission with increasing temperature. Conversely, inverse temperature dependence is found in the case of phosphorescence. The intensity of the delayed component is absent at 10 K but gradually increases with increasing temperature (Supplementary Fig. 8), indicating that the delayed emission is thermally activated. Thus, the delayed component originates from TADF.

TTA is another possible origin of delayed fluorescence, which can also improve OLED efficiency[26–29]. However, β obtained by TTA is theoretically limited to 62.5%. The IQE, and therefore β, in this study reached 100% as clearly shown below, confirming that the delayed fluorescence originates from RISC.

The radiative rate constants for the prompt (k_p) and delayed (k_d) components, rate constants for ISC (k_{ISC}) and RISC (k_{RISC}), and total (Φ_{PL}) and fraction of delayed (Φ^d_{PL}) emission quantum yields are shown in Table 2 (see Supplementary Note 6 for the analysis). ΔE_{ST} determined from the Arrhenius plot of k_{RISC} is 9.0 meV (Fig. 3c). The currently reported TADF emitting material with the highest efficiency is the carbazolyldicyanobenzene derivative 4CzIPN[19], whose experimental ΔE_{ST} is 82.6 meV.

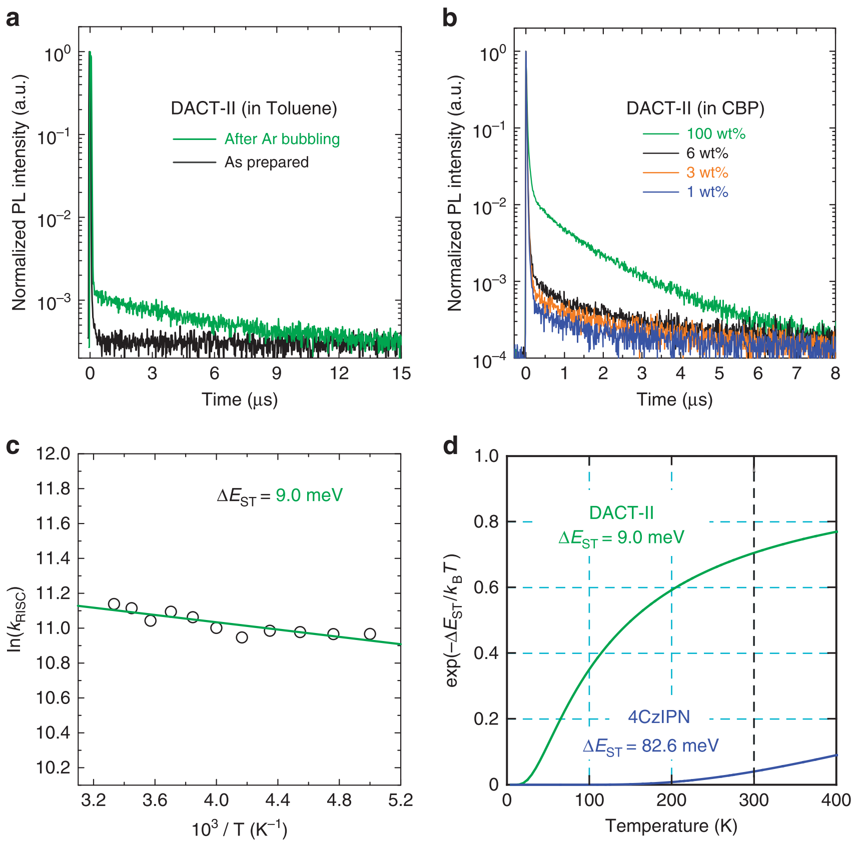


Figure 3 | TADF characteristics of DACT-II. (**a**) Transient PL decay characteristics of DACT-II in toluene at room temperature. (**b**) Doping concentration dependence of transient PL decay of DACT-II doped into CBP thin films at room temperature. (**c**) Arrhenius plot of the RISC rate constant (k_{RISC}). ΔE_{ST} of 9.0 meV was obtained from least-squares fitting (solid line). (**d**) Temperature dependence of Boltzmann factor $\exp\left(-\frac{\Delta E_{ST}}{k_B T}\right)$ for DACT-II ($\Delta E_{ST} = 9.0$ meV) and 4CzIPN ($\Delta E_{ST} = 82.6$ meV).

Table 2 | Temperature dependence of various rate constants and PLQYs for CBP films doped with 6 wt% DACT-II.

Temp (K)	k_p ($\times 10^8$ s^{-1})	k_d ($\times 10^4$ s^{-1})	k_{ISC} ($\times 10^6$ s^{-1})	k_{RISC} ($\times 10^4$ s^{-1})	Φ_{PL} (%)	Φ^d_{PL} (%)
200	1.15	5.33	9.18	5.79	97.7	5.7
210	1.16	5.32	9.25	5.79	98.2	6.2
220	1.15	5.39	9.16	5.86	98.4	6.4
230	1.18	5.43	9.39	5.90	98.8	6.8
240	1.15	5.22	9.21	5.68	99.1	7.1
250	1.17	5.52	9.32	5.99	99.6	7.5
260	1.15	5.87	9.21	6.38	99.7	7.7
270	1.16	6.06	9.23	6.58	100.0	8.0
280	1.15	5.75	9.17	6.25	100.0	8.0
290	1.15	6.18	9.17	6.71	100.5	8.4
300	1.16	6.33	9.23	6.88	100.3	8.3

CBP, 4,4′-di(9*H*-carbazol-9-yl)-1,1′-biphenyl; DACT-II, 9-[4-(4,6-diphenyl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetraphenyl-9*H*-carbazole-3,6-diamine; PLQY, photoluminescence quantum yield; ISC, intersystem crossing; RISC, reverse ISC.
k_p, k_d: radiative rate constants for prompt and delayed components, respectively.
k_{ISC}, k_{RISC}: rate constants for ISC and RISC, respectively.
Φ_{PL}, Φ^d_{PL}: PLQYs for total and delayed components, respectively.

ΔE_{ST} of DACT-II is markedly smaller, reflecting the temperature dependence of k_{RISC}.

ΔE_{ST} of DACT-II is smaller than the thermal energy at 300 K (25.9 meV). Figure 3d compares the temperature dependence of the Boltzmann factors, $\exp(-\Delta E_{ST}/k_B T)$, for DACT-II and 4CzIPN. The Boltzmann factor of DACT-II at 300 K is 0.71, much larger than that of 4CzIPN, 0.041. This indicates that RISC occurs more readily in DACT-II than 4CzIPN. The temperature dependence of the Boltzmann factors suggests effective up-conversion from T_1 to S_1 for DACT-II even at low temperature. This is supported by the total PLQY remaining at ~100% at lower temperatures, as shown in Table 2. T_1 excitons are more easily up-converted to S_1 at higher temperature. This is an advantage of DACT-II TADF systems over other TADF and phosphorescent systems, the latter two systems cannot exhibit high PLQY across a wide temperature range.

The PL spectra of the prompt and delayed PL decay components are shown in Supplementary Fig. 9. These spectra are indistinguishable within experimental error, irrespective of temperature. This supports the fact that the delayed component originates from TADF, not phosphorescence. In phosphorescent OLEDs, the energy corresponding to ΔE_{ST} is lost during ISC. Although this does not affect the quantum yield, such energy loss is avoided (or there is even an energy gain) during RISC in TADF systems by exploiting the thermal energy at room temperature. This results in lower power consumption.

Time-dependent density functional theory[30,31] (TD-DFT) calculations indicate that the torsion angle (α) between the donor and acceptor moieties affects the spatial overlap of the HOMO and LUMO (Supplementary Fig. 1, $\alpha = 0°$ for planar configuration and 90° for perpendicular configuration). The value of f decreases with increasing α, so precise control of f by adjusting α is important in designing highly luminescent TADF compounds. The value of f for DACT-II (0.2400) is higher than that for 4CzIPN (0.0708). S_0, T_1 and S_1 have energy minima at α of 48°, 85° and 89°, respectively. Subtracting the energy minimum of T_1 (at $\alpha = 85°$) from that of S_1 (at $\alpha = 89°$) gives a calculated ΔE_{ST} of 5.2 meV (using TD-DFT with the PBE0/6-31G(d) basis set[22,23]). This is smaller than the ΔE_{ST} of 11.3 meV calculated for 4CzIPN at the same level of theory. We realized both ~100% up-conversion from T_1 to S_1 and ~100% radiative emission, that is to say, 100% conversion from electricity to light, through the fine-tuning of ΔE_{ST} and f, by precisely controlling the overlap of the HOMO and LUMO distributions in DACT-II. In real OLEDs, the energy levels of S_1 and T_1 likely have distributions, and ΔE_{ST} may fluctuate. This is due to the distributions of conformations and environments of individual DACT-II molecules because they are in an amorphous state.

Orientation of transition dipole moment. The orientation of transition dipole moments of emitter molecules greatly affects out-coupling efficiency[32–35]. Here the orientation of DACT-II was quantified by two methods, variable angle spectroscopic ellipsometry (VASE)[36–38] and angular-dependent PL measurements[32,33,39,40] (Supplementary Note 7). Figure 4a shows the results of VASE measurements. The ordinary and extraordinary optical constants differ in the spectra, indicating that the orientation of DACT-II molecules is not random. Quantitative analysis indicates that DACT-II tends to be parallel to the substrate with an order parameter S of -0.32 ± 0.01. The result is confirmed by the angular-dependent PL measurements (Fig. 4b), which gave $S = -0.29 \pm 0.05$, agreeing well with the above VASE result.

Out-coupling and carrier balance ratio. We performed electrical and optical simulations[41–43] for the **DACT-II-9 device** (Supplementary Note 8). Electrical simulations revealed that the injected electrons and holes effectively recombine in the EML near the interface with the HTL. Figure 4c shows the results of optical simulations for the **DACT-II-9 device**. IQE = 100% and $S = -0.29$ were used for the simulation. The contributions of respective optical modes are given as a function of emission wavelengths. EQE can be calculated by integrating the fraction of out-coupled mode with respect to emission wavelengths with weighting of the PL intensity in Fig. 2b. Figure 4d shows the

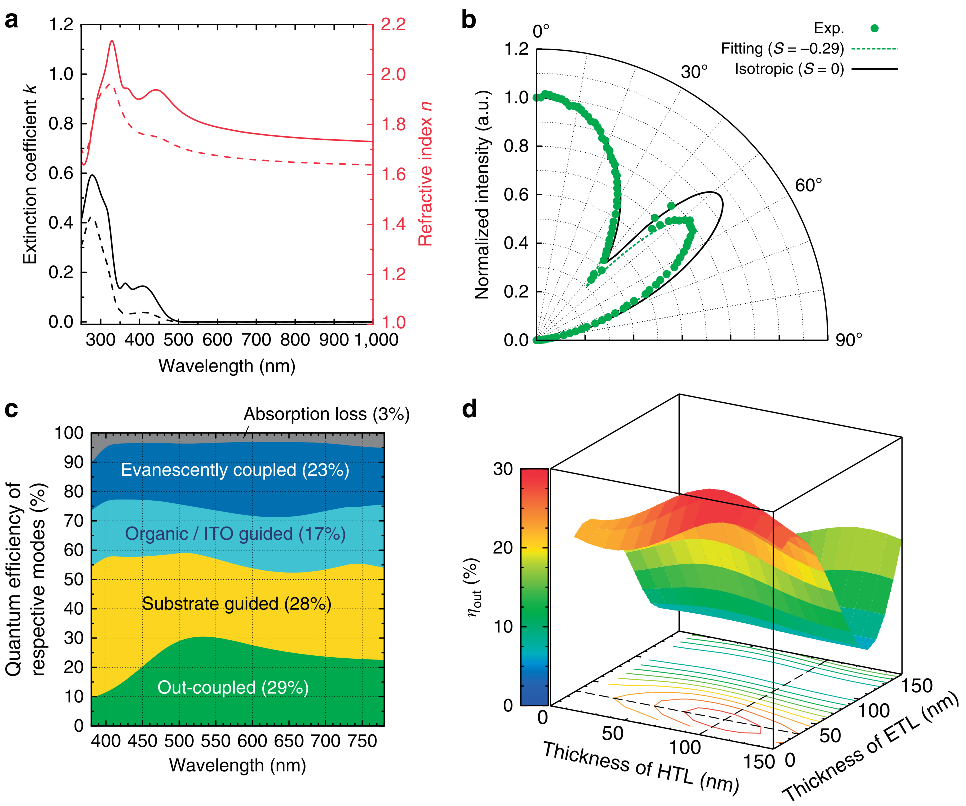


Figure 4 | Orientation of transition dipole moment and out-coupling. (**a**) Results of VASE measurements; extinction coefficient k (black) and refractive index n (red). The solid and dashed lines represent spectra for the ordinary and extraordinary optical constants, respectively. (**b**) Results of angular-dependent PL experiments. (**c**) Optical simulations for the **DACT-II-9 device**. The numbers in parentheses for respective modes are obtained by the integration with respect to emission wavelengths with weighting of the PL intensity. (**d**) Dependence of the out-coupling mode on the thicknesses of hole and electron-transport layers.

dependence of EQE on HTL and ETL thicknesses (see Supplementary Fig. 10 for all modes). The maximum EQE of 29.0 ± 0.9% was obtained for HTL and ETL thicknesses of 100 nm and 30 nm, respectively (for $S = -0.29 \pm 0.05$). The simulation results agree well with the experimental maximum EQE of 29.6%. The agreement clearly confirms the IQE ≈ 100%; that is, $\beta \approx \gamma \approx \Phi_{PL} \approx 100\%$ for the conditions of maximum EQE.

Thus far, we have made no effort to improve the out-coupling efficiency. The current OLEDs have a high $\eta_{out} = \eta_{EQE}/(\gamma \times \beta \times \Phi_{PL}) = 29.6/(1.0 \times 1.0 \times 1.0) = 29.6\%$. The IQE is already ~100%, so an increase in out-coupling efficiency is required to further increase EQE. Several methods have been reported to achieve this[44–48]. We opted for a simple, economical attachment of an out-coupling sheet to the OLED. Using an out-coupling sheet (Supplementary Fig. 11 and Supplementary Note 9) with a microlens array that also contained light-scattering particles yielded EQE values of 41.5% at maximum (filled blue circles in Fig. 2c), and 37.6% and 30.7% at 500 cd m^{-2} and 3,000 cd m^{-2}, respectively (filled green circles in Fig. 2c, see also Table 1 and Supplementary Table 2).

Discussion

We obtained a TADF material, DACT-II. OLEDs containing DACT-II have ~100% IQE, that is, 100% conversion from electricity to light. DACT-II has excellent thermal properties, and devices containing DACT-II are expected to perform well across a wide temperature range. By further optimizing device structures and surrounding materials, as seen for phosphorescent[11,49] and TADF-based[40] OLEDs, **DACT-II devices** are expected to deliver much higher performance, such as higher EQE at high luminance and lower power consumption. Improving the out-coupling efficiency will further increase the EQE of **DACT-II-based OLEDs**.

Methods

Summary of DACT-II synthesis. DACT-II was synthesized according to Supplementary Fig. 2 and Supplementary Note 2 with a 26% total yield. ^{1}H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using JEOL ECA 600 MHz (Japan) and Bruker Avance III 800 MHz (Germany) spectrometers. DACT-II was purified by silica gel column chromatography using dichloromethane/hexane as an eluent, recrystallization and temperature-gradient sublimation.

Device fabrication and characterization. OLEDs with active areas of 4 mm^2 were fabricated by vacuum deposition at ~10^{-5} Pa on clean ITO-coated glass substrates with a deposition apparatus (SE-4260, ALS Technology, Japan). The deposition rates of HTL, EML, ETL, EIL, and Al were 0.1–0.2, 0.3–0.4, 0.1–0.2, 0.01, and 0.1–0.2 nm s^{-1}, respectively. After fabrication, devices were encapsulated with a glass cap using epoxy glue in a N_2-filled glove box. Calcium oxide was incorporated into the encapsulated package as a desiccant. OLED characteristics were measured with a source meter (2400, Keithley, Japan) and an absolute EQE measurement system (C9920-12, Hamamatsu Photonics, Japan). The integrating sphere for the measurements was calibrated before the experiments.

References

1. Bernanose, A., Comte, M. & Vouaux, P. A new method of emission of light by certain organic compounds. *J. Chim. Phys.* **50,** 64–68 (1953).
2. Bernanose, A. Electroluminescence of organic compounds. *Br. J. Appl. Phys.* **6,** S54–S56 (1955).
3. Pope, M., Kallmann, H. P. & Magnante, P. Electroluminescence in organic crystals. *J. Chem. Phys.* **38,** 2042–2043 (1963).
4. Tang, C. W. & VanSlyke, S. A. Organic electroluminescent diodes. *Appl. Phys. Lett.* **51,** 913–915 (1987).
5. Smith, L. H., Wasey, J. A. E. & Barnes, W. L. Light outcoupling efficiency of top-emitting organic light-emitting diodes. *Appl. Phys. Lett.* **84,** 2986–2988 (2004).
6. Chutinan, A., Ishihara, K., Asano, T., Fujita, M. & Noda, S. Theoretical analysis on light-extraction efficiency of organic light-emitting diodes using FDTD and mode-expansion methods. *Org. Electron.* **6,** 3–9 (2005).
7. Tanaka, D. *et al.* Ultra high efficiency green organic light-emitting devices. *Jpn J. Appl. Phys.* **46,** L10–L12 (2007).
8. Furno, M., Meerheim, R., Hofmann, S., Lüssem, B. & Leo, K. Efficiency and rate of spontaneous emission in organic electroluminescent devices. *Phys. Rev. B* **85,** 115205 (2012).
9. Baldo, M. A. *et al.* Highly efficient phosphorescent emission from organic electroluminescent devices. *Nature* **395,** 151–154 (1998).
10. Adachi, C., Baldo, M. A., Thompson, M. E. & Forrest, S. R. Nearly 100% internal phosphorescence efficiency in an organic light emitting device. *J. Appl. Phys.* **90,** 5048–5051 (2001).
11. Sasabe, H. & Kido, J. Recent progress in phosphorescent organic light-emitting devices. *Eur. J. Org. Chem.* **34,** 7653–7663 (2013).
12. Jablonski, A. Efficiency of anti-stokes fluorescence in dyes. *Nature* **131,** 839–840 (1933).
13. Jablonski, A. About the mechanism of photo-luminescence of dye phosphors. *Z. Physik.* **94,** 38–46 (1935).
14. Lewis, G. N., Lipkin, D. & Magel, T. T. Reversible photochemical processes in rigid media. A study of the phosphorescent state. *J. Am. Chem. Soc.* **63,** 3005–3018 (1941).
15. Parker, C. A. & Hatchard, C. G. Triplet-singlet emission in fluid solutions. Phosphorescence of eosin. *Trans. Faraday. Soc.* **57,** 1894–1904 (1961).
16. Parker, C. A. in *Advances Photochemistry,* Vol. 2 (eds Noyes, W. A., Hammond, G. S. & Pitts, J. N.) (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1964).
17. Endo, A. *et al.* Efficient up-conversion of triplet excitons into a singlet state and its application to organic light emitting diodes. *Appl. Phys. Lett.* **98,** 0833022 (2011).
18. Méhes, G., Nomura, H., Zhang, O., Nakagawa, T. & Adachi, C. Enhanced electroluminescence efficiency in a spiro-acridine derivative through thermally activated delayed fluorescence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51,** 11311–11315 (2012).
19. Uoyama, H., Goushi, K., Shizu, K., Nomura, H. & Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes by delayed fluorescence. *Nature* **492,** 234–238 (2012).
20. Dias, F. B. *et al.* Triplet harvesting with 100% efficiency by way of thermally activated delayed fluorescence in charge transfer OLED emitters. *Adv. Mater.* **25,** 3707–3714 (2013).
21. Sato, K. *et al.* Organic luminescent molecule with energetically equivalent singlet and triplet excited states for organic light-emitting diodes. *Phys. Rev. Lett.* **110,** 247401 (2013).
22. Hariharan, P. C. & Pople, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Acta* **28,** 213–222 (1973).
23. Adamo, C. & Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **110,** 6158–6170 (1999).
24. Frisch, M. J. *et al.* Gaussian 09, Revision C. 01. http://www.gaussian.com/index.htm (2010).
25. Swallen, S. F. *et al.* Organic glasses with exceptional thermodynamic and kinetic stability. *Science* **315,** 353–356 (2007).
26. Birks, J. B. *Photophysics of Aromatic Molecules.* 372 (Wiley-Interscience, 1970).
27. Kondakov, D. Y., Pawlik, T. D., Hatwar, T. K. & Spindler, J. P. Triplet annihilation exceeding spin statistical limit in highly efficient fluorescent organic light-emitting diodes. *J. Appl. Phys.* **106,** 124510 (2009).
28. Kohler, A. & Bässler, H. Triplet states in organic semiconductors. *Mater. Sci. Eng. R* **66,** 71–109 (2009).
29. Luo, Y. & Aziz, H. Correlation between triplet–triplet annihilation and electroluminescence efficiency in doped fluorescent organic light-emitting devices. *Adv. Funct. Mater.* **20,** 1285–1293 (2010).
30. Bauernschmitt, R. & Ahlrichs, R. Treatment of electronic excitations within the adiabatic approximation of time dependent density functional theory. *Chem. Phys. Lett.* **256,** 454–464 (1996).
31. Casida, M. E., Jamorski, C., Casida, K. C. & Salahub, D. R. Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *J. Chem. Phys.* **108,** 4439–4449 (1998).
32. Kim, S.-Y. *et al.* Organic light-emitting diodes with 30% external quantum efficiency based on a horizontally oriented emitter. *Adv. Funct. Mater.* **23,** 3896–3900 (2013).
33. Mayr, C. *et al.* Efficiency enhancement of organic light-emitting diodes incorporating a highly oriented thermally activated delayed fluorescence emitter. *Adv. Funct. Mater.* **24,** 5232–5239 (2014).
34. Schmidt, T. D., Scholz, B., Mayr, C. & Brütting, W. Efficiency analysis of organic light-emitting diodes based on optical simulations. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **19,** 7800412 (2013).
35. Schmidt, T. D. *et al.* Extracting the emitter orientation in organic light-emitting diodes from external quantum efficiency measurements. *Appl. Phys. Lett.* **105,** 043302 (2014).
36. Woollam, J. A. *et al.* Overview of variable angle spectroscopic ellipsometry (VASE), part I: basic theory and typical applications. *Proc. SPIE* **CR72,** 3–28 (1999).

37. Lin, H-W. *et al.* Anisotropic optical properties and molecular orientation in vacuum-deposited ter(9,9-diarylfluorene)s thin films using spectroscopic ellipsometry. *J. Appl. Phys.* **95,** 881–886 (2004).
38. Yokoyama, D., Setoguchi, Y., Sakaguchi, A., Suzuki, M. & Adachi, C. Orientation control of linear-shaped molecules in vacuum-deposited organic amorphous films and its effect on carrier mobilities. *Adv. Funct. Mater.* **20,** 386–391 (2010).
39. Frischeisen, J., Yokoyama, D., Adachi, C. & Brütting, W. Determination of molecular dipole orientation in doped fluorescent organic thin films by photoluminescence measurements. *Appl. Phys. Lett.* **96,** 073302 (2010).
40. Sun, J. W. *et al.* A fluorescent organic light-emitting diode with 30% external quantum efficiency. *Adv. Mater.* **26,** 5684–5688 (2014).
41. Knapp, E., Haeusermann, R., Schwarzenbach, H. U. & Ruhstaller, B. Numerical simulation of charge transport in disordered organic semiconductor devices. *J. Appl. Phys.* **108,** 054504 (2010).
42. Ruhstaller, B. *et al.* Simulating electronic and optical processes in multilayer organic light-emitting devices. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* **9,** 723–731 (2003).
43. Perucco, B. *et al.* On the exciton profile in OLEDs-seamless optical and electrical modeling. *Org. Electron.* **13,** 1827–1835 (2012).
44. Jordan, R. H., Dodabalapur, A. & Slusher, R. E. Efficiency enhancement of microcavity organic light emitting diodes. *Appl. Phys. Lett.* **69,** 1997–1999 (1996).
45. Möller, S. & Forrest, S. R. Improved light out-coupling in organic light emitting diodes employing ordered microlens arrays. *J. Appl. Phys.* **91,** 3324–3327 (2002).
46. Sun, Y. & Forrest, S. R. Enhanced light out-coupling of organic light-emitting devices using embedded low-index grids. *Nat. Photon.* **2,** 483–487 (2008).
47. Reineke, S. *et al.* White organic light-emitting diodes with fluorescent tube efficiency. *Nature* **459,** 234–238 (2009).
48. Saxena, K., Jain, V. K. & Mehta, D. S. A review on the light extraction techniques in organic electroluminescent devices. *Opt. Mater.* **32,** 221–233 (2009).
49. Sasabe, H. *et al.* Extremely low operating voltage green phosphorescent organic light-emitting devices. *Adv. Funct. Mater.* **23,** 5550–5555 (2013).

Acknowledgements

This research was funded by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) through the 'Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology (FIRST Program)', initiated by the Council for Science and Technology Policy (CSTP). This research was also supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (A) and by the Collaborative Research Program of Institute for Chemical Research, Kyoto University (grant # 2015- 14). Out-coupling sheets were kindly provided by Yuji Hotta, Optmate Corporation. Computation time on a supercomputer system was provided by the Institute for Chemical Research, Kyoto University, Japan, and the Academic Center for Computing and Media Studies (ACCMS), Kyoto University, Japan. NMR measurements were supported by the Joint Usage/Research Center (JURC) at the Institute for Chemical Research, Kyoto University, Japan.

Author contributions

H.K., K. Shizu and C.A. planned and supervised the project. K. Suzuki and H.O. performed the syntheses. H.K., T.F., A.W. and Y.M. supervised the syntheses. H.S. and T.F. fabricated devices and measured material and device performances. H.K. and T.F. supervised the device fabrication and characterization. K. Shizu and F.S. performed the theoretical calculations. S.K. performed the device simulation and H.K. supervised. T.K. and T.F. performed the VASE and angular-dependent PL measurements and H.K. supervised them. H.K., T.F., K. Shizu and K. Suzuki wrote the paper.

Additional information

Supplementary Information accompanies this paper at http://www.nature.com/naturecommunications

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

Reprints and permission information is available online at http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/

How to cite this article: Kaji, H. *et al.* Purely organic electroluminescent material realizing 100% conversion from electricity to light. *Nat. Commun.* 6:8476 doi: 10.1038/ncomms9476 (2015).

Masai, H. et al. Photoluminescence of monovalent indium centres in phosphate glass.
Sci. Rep. 5, 13646; doi: 10.1038/srep13646 (2015).
Reprinted from *Scientific Reports* with permission.

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Photoluminescence of monovalent indium centres in phosphate glass

Hirokazu Masai[1], Yasuhiro Yamada[1,†], Shun Okumura[1], Takayuki Yanagida[2], Yutaka Fujimoto[3], Yoshihiko Kanemitsu[1] & Toshiaki Ina[4]

Received: 01 June 2015
Accepted: 03 August 2015
Published: 01 September 2015

Valence control of polyvalent cations is important for functionalization of various kinds of materials. Indium oxides have been used in various applications, such as indium tin oxide in transparent electrical conduction films. However, although metastable In^+ ($5s^2$ configuration) species exhibit photoluminescence (PL), they have attracted little attention. Valence control of In^+ cations in these materials will be important for further functionalization. Here, we describe In^+ species using PL and X-ray absorption fine structure (XAFS) analysis. Three absorption bands in the UV region are attributed to the In^+ centre: two weak forbidden bands ($^1S_0 \rightarrow {}^3P_1$, $^1S_0 \rightarrow {}^3P_2$) and a strong allowed band ($^1S_0 \rightarrow {}^1P_1$). The strongest PL excitation band cannot be attributed to the conventional allowed transition to the singlet excited state. Emission decay of the order of microseconds suggests that radiative relaxation occurs from the triplet excitation state. The XAFS analysis suggests that these In^+ species have shorter In–O distances with lower coordination numbers than in In_2O_3. These results clearly demonstrate that In^+ exists in a metastable amorphous network, which is the origin of the observed luminescent properties.

Indium oxide is an important metal oxide that has been used in various applications such as transparent electrical conduction films[1–5], ferromagnetic devices[6,7], and sensing[8,9]. Among these functional materials, transparent electrical conduction films, which accounts for global consumption of indium despite its rarity, are essential in our daily life. However, it is assumed that all In species in such materials are in the trivalent state. Therefore, the metastable monovalent In species (In^+) has not been recognised as a component in oxide materials.

On the other hand, In^+ is used as an ns^2-type centre in halide phosphors. The ns^2-type ions ($n = 4$, 5, 6) are light-emitting ions exhibiting an ns^2 electron configuration in the ground state and an ns^1np^1 configuration in the excited state[10]. The emissions properties of several ns^2-type ions have been reported, including alkali halides[11–25] and several oxides[26–47]. In contrast to conventional $5s^2$ centres such as Sb^{3+} and Sn^{2+} for which the emissions properties of In oxides have been reported[31–47], emissions have not been studied for the In^+ centre in powdered oxide phosphor. Although there is one report on the photoluminescence (PL) of In^+ in oxide crystals[48], the decay constant is quite different from that observed for conventional ns^2-type centres due to spin-forbidden relaxation ($^3P_1 \rightarrow {}^1S_0$). Moreover, emissions of In^+ in oxide glass have not been studied.

From the standpoint of thermodynamic stability, it is possible that PL properties could arise from emissions centres in a metastable host matrix, *i.e.* an oxide glass with a random network. Design of phosphor materials has been mainly limited to rare earth-containing powdered crystals, because the coordination state can be easily controlled compared with other emissions centres. Considering both the site distribution of amorphous glass and the confinement effects of the surrounding amorphous region,

[1]Institute for Chemical Research, Kyoto University, Gokasho, Uji, Kyoto 611-0011, Japan. [2]Nara Institute of Science and Technology, 8916-5, Takayama-cho, Ikoma, Nara, 630-0192 Japan. [3]Department of Applied Chemistry, Tohoku University, 6-6-07 Aoba, Sendai 980-8579, Japan. [4]Japan Synchrotron Radiation Research Institute (JASRI/SPring-8), Kouto, Sayo-cho, Hyogo 679-5198, Japan. [†]Current address: Graduate School of Science, Chiba University, 1-33 Yayoi, Inage, Chiba 263-8522, Japan. Correspondence and requests for materials should be addressed to H.M. (email: masai_h@scl.kyoto-u.ac.jp)

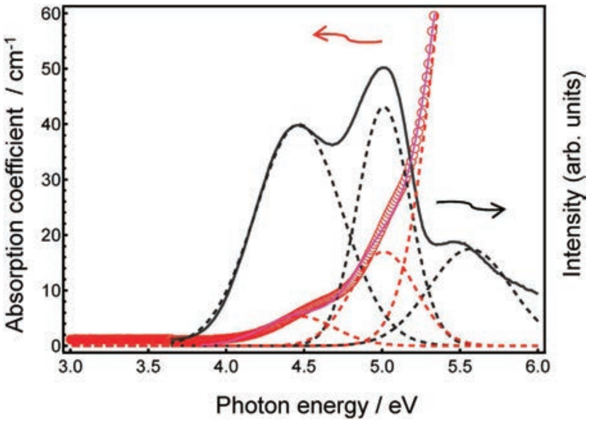


Figure 1. PLE spectrum of $1In_2O_\alpha$–60ZnO–$40P_2O_5$ glass along with the absorption spectrum. Dashed lines indicate three Gaussian functions after spectrum deconvolution. Each absorption band is attributable to a PLE band.

such metastable centres could exhibit PL in amorphous glasses, although this has not been demonstrated using conventional crystalline phosphor powders.

Recently, we have studied the PL of ns^2-type ($n = 5$) centres such as Sn^{2+} [39–45], Sb^{3+} [46], and Te^{4+} [47] in oxide glasses. These species have the same electron configuration as In^+ centres and notably, the valence of these cations is mainly metastable. Thus, the number of powdered crystals containing these species is limited. One of our research interests is the local symmetry of these ns^2-type centres in amorphous oxide glasses. Although emissions of In^+ in alkali halides is conventionally recognised to have O_h symmetry[10], it is expected that an In^+ cation with a lone pair of electrons will have low symmetry in glasses with a random network. In addition, the origin of high quantum yield (QY) attained only in Sn^{2+}-doped glass[39,40] has not yet been clarified. Therefore, the emissions properties of an In^+ emissions centre of the same electron configuration as Sn^{2+} in phosphate glass should be examined.

In the present study, we examined the PL properties of zinc phosphate glasses containing In^+ emissions centres. Comparing the PL spectra and photodynamics with Sn^{2+}-containing glasses exhibiting the same electron configuration, we determined the PL properties characteristic of each element. We also examined the local coordination state of the In^+ emissions centre in a random matrix in the context of the site symmetry of the metastable species. Based on the results of In X-ray absorption fine structure (XAFS) analysis, we determined the local coordination state of In in the glass.

Results

PL-PL excitation (PLE) spectra of In-doped zinc phosphate glasses. The transparent colourless In-doped 60ZnO–$40P_2O_5$ glasses have glass transition temperatures (T_gs) of about 420 °C. Because the actual oxidation state of In has not been determined, the chemical composition is denoted as xIn_2O_α–60ZnO–$40P_2O_5$. Figure 1 shows the PLE spectrum of $1In_2O_\alpha$–60ZnO–$40P_2O_5$ glass along with its absorption spectrum. Because Sn-free glass has an absorption edge at much higher photon energy (>6 eV) than the In-doped glasses, the observed absorption edge is attributed to the In species. Comparing the absorption spectrum with the PLE spectrum, both spectra had at least three excitation bands. After peak deconvolution, the absorption spectrum could be constructed using three Gaussian peaks with peak energies corresponding to those of the PLE bands. In a KI:In^+ crystal, there are three excitation bands: A (~4.5 eV), B (~5.0 eV), and C (~5.6 eV)[17]. Because emissions are difficult to observe in 60ZnO–$40P_2O_5$ glass[39,40], it is likely that the emissions in the In–doped 60ZnO–$40P_2O_5$ glasses originated from In^+ cations. Although the starting material for the In species was trivalent In_2O_3, it has been reported that cations in a melt of phosphate glass prepared with ammonium phosphate tend to be reduced[43].

The redox state of the melt condition likely affects the In^+ species generated from In_2O_3. The emissions intensity of $1In_2O_\alpha$–60ZnO–$40P_2O_5$ glass with addition of a reducing agent (10 mol% carbon) was 1.2 times that of non-doped $1In_2O_\alpha$–60ZnO–$40P_2O_5$ glass (Fig. 2a). Since the obtained carbon-added glass was transparent without residual carbon, we can conclude that the carbon, which worked as a reducing agent of In species, was burned off during the melting in the air. On the other hand, both the optical absorption edge and the PLE bands attributed to In^+ species disappeared after melting in air for 3 h (Fig. 2b). Because an oxidation reaction of a metastable cation species during air-melting has been reported for another ns^2-type cation[44], metastable In^+ may also be a transient species affected by melting conditions. Based on these redox reactions, we conclude that the three PLE bands in Fig. 1 are associated with different excitation processes of the In^+ centre.

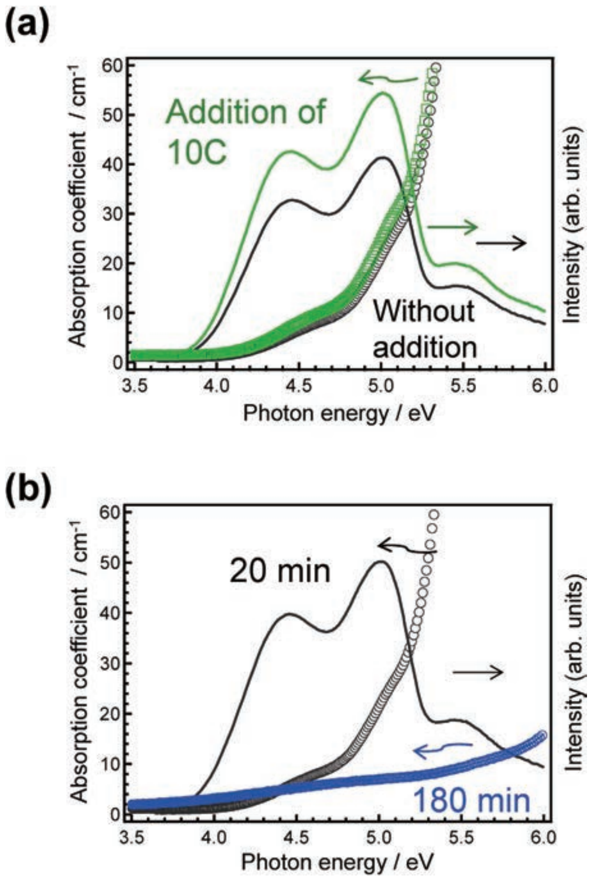


Figure 2. Correlation between the absorption and PLE spectra of In-doped zinc phosphate glasses prepared under different conditions. (**a**) PLE and optical absorption spectra of $1In_2O_\alpha$–$60ZnO$–$40P_2O_5$ glass with and without addition of 10 mol% C. (**b**) PLE and optical absorption spectra of $1In_2O_\alpha$–$60ZnO$–$40P_2O_5$ glass melted in air for 20 min and 180 min. The PLE spectra (solid lines) are normalised. The absorption spectra (dashed lines) indicate that absorption bands originating from In^+ are correlated with emissions.

Figure 3 shows PL-PLE contour plots of xIn_2O_α–$60ZnO$–$40P_2O_5$ glasses. For all glasses, we observed non-symmetric emission bands with long tails toward the lower photon energy region. All excitation bands (A, B, and C) exhibited emissions at 3.2 eV (Supplemental Fig. 1), which suggests that PL is independent of the excitation energy and that the energy level for radiative relaxation is fixed in these glasses.

PL spectra were obtained by excitation of the B band (at ~5.0 eV), which gave the highest PLE peak intensities (Fig. 4). Broad emissions were observed with Stokes shifts of about 1.3 eV (Fig. 4a). The non-symmetric PL spectra suggested broad site distributions of the In^+ centres in the glass. Considering the overlap of the three bands (Fig. 1), we can expect the obtained PL spectra to be affected by emissions from the other two bands. Correlations were observed between the ratio of each peak area and the amount of In_2O_3 (Fig. 4b). With increasing amounts of In_2O_α, the A band at 4.5 eV monotonically increased, whereas the C band at 5.6 eV decreased. For the Sn^{2+}-doped glasses, two excitation bands were observed and the intensity of the lower excitation band increased with increasing amounts of Sn^{2+}. Although the spectral shapes differ, the origin of the lower band for ns^2-type centres should be essentially similar.

The QY of these glasses reached a maximum at ~0.5–1.0 mol% In. Although the Sn^{2+} centre, which has the same electron configuration, has high reported QY values of >80%[39–41], the QY of the present In^+-doped glass was about 20% with an excitation of 250 nm (4.96 eV, B band). It may be that a non-radiative path preventing effective photon conversion of In^+ easily occurs from the excited state. On the other hand, a direct excitation band of the triplet state was observed in the In^+-doped system. If ideal excitation and emission of an ns^2-type centre occurred between the ground state and the triplet excited state, the QY of the radiative relaxation would be nearly 100%. Direct excitation to the triplet

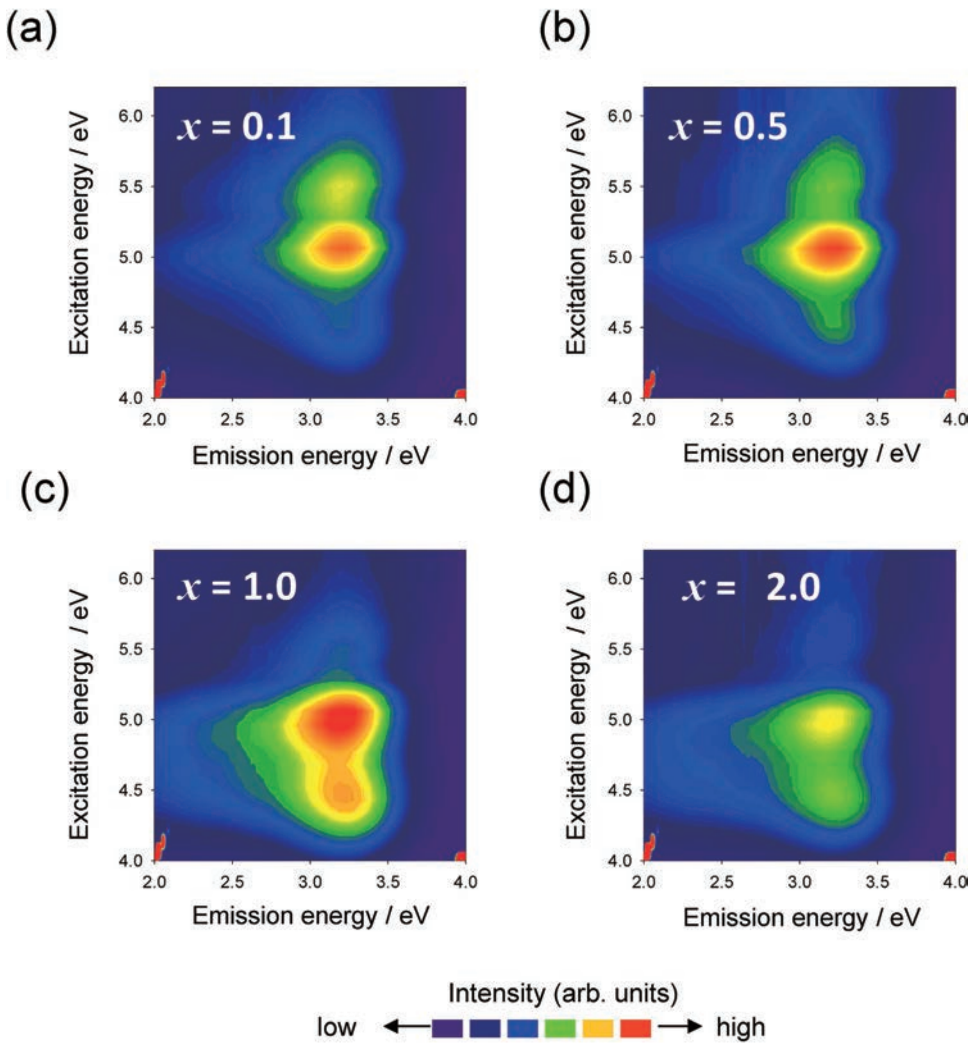


Figure 3. PL-PLE contour plots of xIn$_2$O$_\alpha$–60ZnO–40P$_2$O$_5$ glasses using an intensity axis on a linear scale. (**a**) $x = 0.1$, (b) $x = 0.5$, (c) $x = 1.0$, and (d) $x = 2.0$.

state is therefore attractive from the standpoint of effective energy conversion without singlet-triplet intersystem crossing.

Photoluminescence dynamics of In-doped zinc phosphate glasses. Figure 5 shows emissions decay curves for the xIn$_2$O$_\alpha$–60ZnO–40P$_2$O$_5$ glasses. Non-exponential decay was slightly faster with increasing In concentration, consisting of at least two components: faster decay with a decay constant of sub-microseconds and slower decay with a decay constant of ~4 μs, suggesting triplet-singlet relaxation. To further examine emissions decay, a streak image of the glass was measured (Fig. 6a). The streak image indicated that 1) emissions decay was on a microsecond scale, classified as forbidden relaxation, and 2) non-exponential decay occurs with a peak shift toward lower photon energies. The decay constant $\tau_{1/e}$ of the In$^+$ centre estimated from the streak image was about 4 μs, indicating that the final energy level was fixed independent of the excitation energy. Figure 6b shows the emission spectra at different times, calculated from the integral of the photon number. The initial peak emissions spectra were found to show red shift with time. This emissions property has also been observed in other ns^2 centre-doped oxide glass phosphors[45]. Therefore, the obtained In$^+$-doped glass phosphor may exhibit emissions properties similar to that of conventional emissions centres, other than the energy diagram.

In K-edge XAFS measurement of In-doped zinc phosphate glasses. Although the PL spectra and emissions dynamics suggest the existence of In$^+$ species as ns^2-type emissions centres, they do not identify the actual valence state of In. Therefore, the valence state of the In species was estimated using

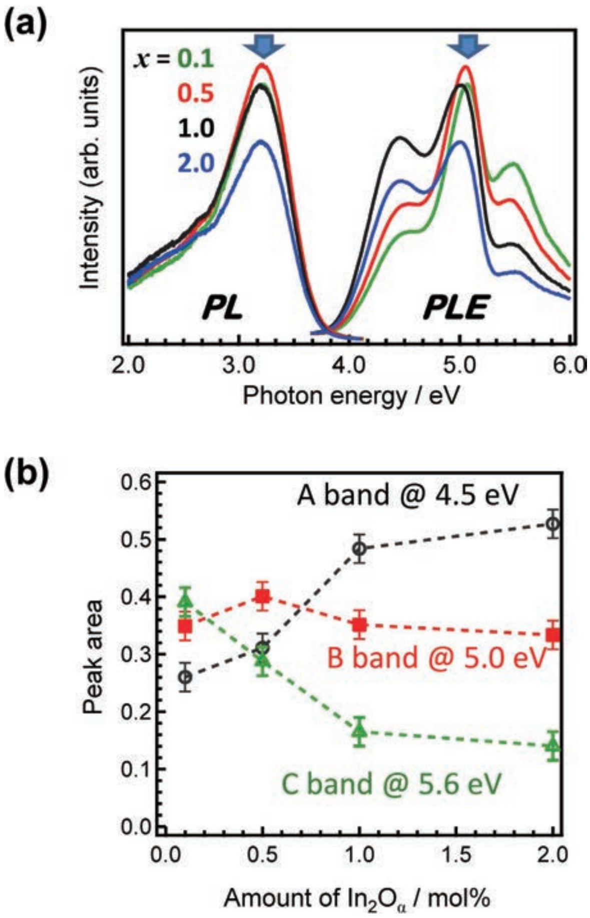


Figure 4. Concentration dependence of the PLE spectra of xIn_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glasses. (**a**) PL-PLE spectra of xIn_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glasses (x = 0.1, 0.5, 1.0, and 2.0). (**b**) Correlations between the amount of In_2O_3 and the peak ratios of the A, B, and C bands in the glass.

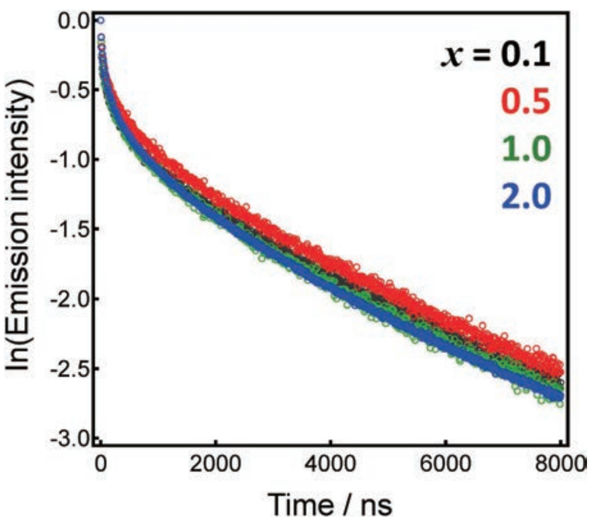


Figure 5. Intensity of emissions decay curves for xIn_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glasses. Excitation and emissions energies were 4.43 eV and 3.14 eV, respectively.

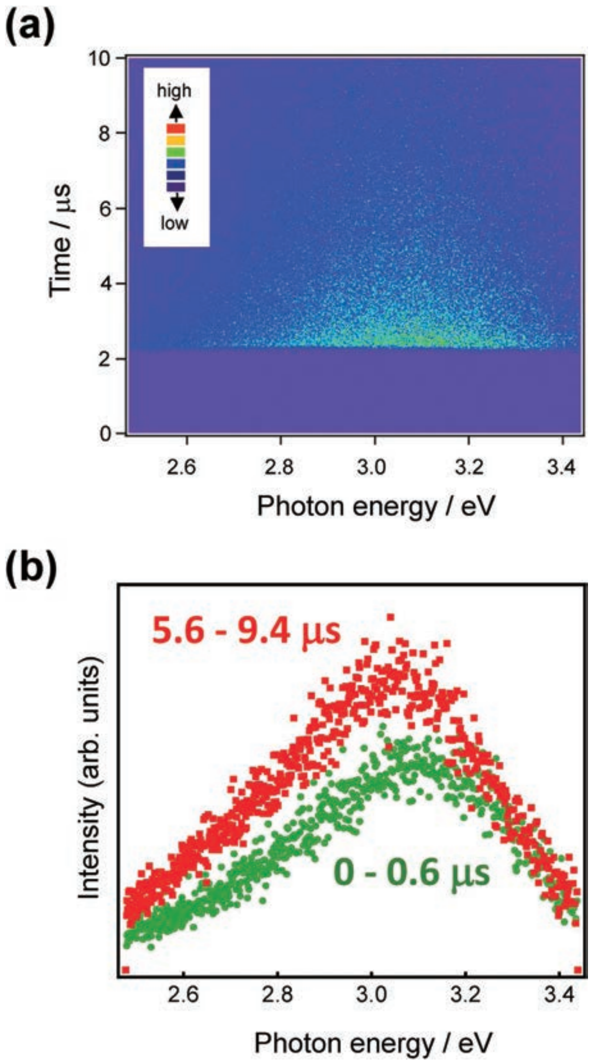


Figure 6. Time-dependent emissions properties of In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glass. (**a**) Streak image of 1In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glass irradiated at 250 nm. (**b**) Emissions spectra during different time periods calculated from the integral of the photon number.

In K-edge X-ray absorption near edge structure (XANES) spectra (Fig. 7a). The shape of the spectrum of the In-doped glass was similar to that of In_2O_3, while the absorption edge was similar to that of In foil. Because a higher absorption edge indicates a higher oxidation state of the cation, we defined the absorption edge energy E_0 as the energy at the zero-crossing of the second derivative. The In K-edge energy of the phosphate glass was higher than that of In, but lower than that of In_2O_3. $|\Delta(E_0(\text{In foil}) - E_0(\text{glass, Ar}))|$ and $|\Delta(E_0(In_2O_3) - E_0(\text{glass, Ar}))|$ were calculated to be 2.52 eV and 0.71 eV, respectively. Assuming the ΔE_0 shift is proportional to the valence of the In species, the valence of In (α value) in the glass was ~2.5, suggesting that 25% of the In^{3+} was reduced to In^+.

Figure 7b shows the Fourier transform (FT) of the extended XAFS (EXAFS) spectra of the glasses, In foil, and In_2O_3. Only the peak for the first coordination sphere of In was identified in the glasses, in contrast to the spectra for the standard materials in which the second coordination sphere was observed. The coordination number and the coordination distance of In in the glasses were estimated by fitting the first coordination sphere in the EXAFS spectra using the back-scattering factor and the phase shift extracted by fitting the In_2O_3 standard[49] (Table 1). The results indicate that In in the glasses had a shorter In-O bond length and a smaller coordination number (<6, the coordination number of In_2O_3). From the In K-edge XANES spectra, we conclude that some amount of In exhibited a lower valence state in the glass. Therefore, the calculated parameters reflect the average coordination state of the In species, In^{3+} and In^+, in the glass.

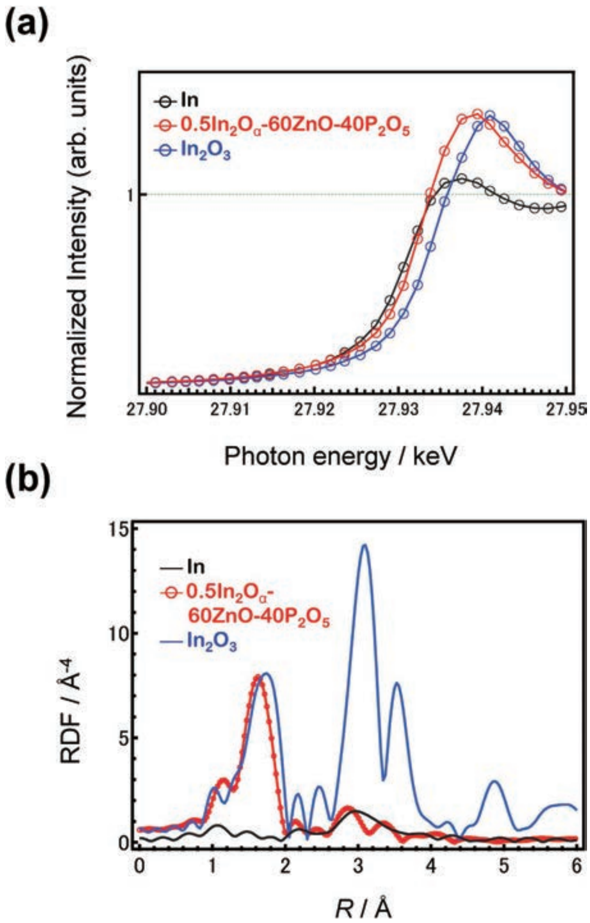


Figure 7. In K-edge XAFS analysis of In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glass. (**a**) In K-edge XANES spectra of 0.5In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glass along with In foil and In_2O_3. (**b**) FT of EXAFS spectra of the 0.5In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glass along with In foil and In_2O_3.

x	Coordination number	In-O distance (Å)
0.1	5.5	2.2
0.5	5.5	2.2
1	5.3	2.2
2	5.2	2.2
In_2O_3[49]	6.0	2.26

Table 1. First-shell In-O fitting results for $x$$In_2O_\alpha$-60ZnO–40$P_2O_5$ glasses. Reported results for In_2O_3[49] are also shown for comparison.

Discussion

Our results demonstrate the luminescent properties of In^+ centres and their local coordination state in oxide glass. Although In^+ has the same electron configuration as other $5s^2$-type emissions centres such as Sn^{2+} [39–45], Sb^{3+} [46], and Te^{4+} [47], clear splitting of the PLE bands has not been observed in other systems. After peak deconvolution, the absorption and PLE bands were attributed to three excitation bands: A (~4.5 eV), B (~5.0 eV), and C (~5.6 eV) (Fig. 1). Bands A and B are associated with spin-forbidden transitions ($^1S_0 \rightarrow {}^3P_1$, $^1S_0 \rightarrow {}^3P_2$), whereas B and C is attributed to a spin-allowed transition ($^1S_0 \rightarrow {}^1P_1$). This assignment is consistent with previous reports on In^+ emissions bands in alkali halides[10,17–23], except for the relative PLE band intensity. If this assignment is correct, it indicates that energy loss from phonon vibrations strongly affects intersystem crossing and decreases emissions intensity compared to the low-absorption region. Meanwhile, direct excitation of the singlet-triplet results in effective radiative relaxation, although the absorption intensity is much lower than that of conventional singlet-singlet allowed transitions. This assignment does contradict two conventionally accepted assumptions: 1) allowed transitions to a singlet excitation state have the highest PL intensities, and 2) conventional singlet or triplet states with O_h symmetry of the emissions centre are generally adaptable to real coordination. We hypothesize that non-uniform distribution of ns^2-type emissions centres in glasses results in low-symmetry coordination. Thus, the local coordination state of emissions centres in oxide glasses is not necessarily a simple state exhibiting specific site symmetry.

The emissions dynamics indicate that In^+ exhibits the luminescence properties of ns^2-type emissions centres, although its emissions are not as high. The lower QY than that of Sn-containing glasses[39–41] suggests that most of the In^{3+} was retained and not reduced to the metastable In^+ species. Because In^+ is a very sensitive and metastable species at higher temperatures, it may be quite difficult to attain 100% In^+-doped oxide glass through conventional methods. Even for C-doped glass, the shape of the PLE spectrum was nearly the same as for the non-doped sample (Supplemental Fig. 2), indicating that the In^+ concentration was not greatly increased. The similarity of the XANES and EXAFS spectra between the In-doped glasses and In_2O_3 also indicated that most of the In is present as In^{3+}. Although determining the actual valence is difficult because of the lack of In_2O, we estimate that the percentage of In^+ among the total In in the glass was at most 25%.

Considering the local structure of a Sn^{2+} centre, which has a two[37]— or four-coordinated[44] state in oxide glass, an In^+ centre cannot exist without stabilization by a multi-coordination state with the lone pair of bridging oxygens in a glass network. As shown in Table 1 and Supplemental Fig. 3, the average coordination number of the In species was lowered, which indicates distorted coordination due to the lone pair on the In atom. Such unusual coordination is likely one cause of the large energy loss during intersystem crossing, or a higher transition probability to the triplet excitation state compared to symmetrical units.

In summary, we have demonstrated UV-induced PL in In^+-doped phosphate glasses. A portion of the In^{3+} was reduced to In^+, resulting in luminescence characteristic of ns^2-type emissions centres with triplet-singlet relaxation. However, the excitation spectra consisted of three bands. Of these, the band with energy nearly equal to that of a spin-forbidden transition ($^1P_0$ -$^3P_1$) in alkali halides had the highest emissions intensity. Such an energy state is characteristic of random oxide networks and has not been previously reported. Demonstration of direct excitation to the triplet state will allow design of ns^2-type doped oxide glasses with high quantum efficiencies. Meanwhile, the obtained results suggest that both singlet-singlet and singlet-triplet excitation bands in oxide glass may be tuneable by tailoring the local coordination field. The capacity for a disordered local structure is one of the merits of amorphous materials. Although the local coordination state of In^+ in the glass is more disordered than that of In^{3+}, the metastable glass network allows the existence of In^+ centres even after annealing at the T_g. Therefore, this demonstration of In^+ species in glasses will be valuable for design of other In-containing materials.

Methods

Preparation of In-doped zinc phosphate glass. The In_2O_α–60ZnO–40P_2O_5 glasses were prepared by a conventional melt-quenching method using a platinum crucible[36]. The chemical composition of the glass was fixed at $x In_2O_\alpha$–60ZnO–40P_2O_5 (in mol%, $x = 0$–2). As described previously[44], batches consisting of ZnO and $(NH_4)_2HPO_4$ were initially calcined at 800 °C for 3 h under ambient atmosphere. The calcined solid was mixed with In_2O_3 at room temperature and then melted at 1100 °C for 20 min under ambient atmosphere. The glass melt was quenched on a steel plate, held at 200 °C, and then annealed at the glass transition temperature T_g for 1 h. After cutting (10 mm × 10 mm × 1 mm), the glass samples were optically polished with aqueous diamond slurry.

Analytical methods. The T_g was determined by differential thermal analysis at a heating rate of 10 °C/min using a TG8120 (Rigaku). The PL and PLE spectra were measured at room temperature using an F9000 fluorescence spectrophotometer (Hitachi). The absorption spectra were measured at room temperature using a U3500 spectrophotometer (Hitachi). The emissions decay at room temperature was measured using a Quantaurus-Tau (Hamamatsu Photonics) whose excitation light source was a 4.43-eV (280-nm) LED operated at a frequency of 10 kHz. The photoluminescence dynamics were also evaluated using a streak camera and a monochromator. The light source used for photoexcitation was an optical parametric amplifier system based on a regenerative amplified mode-locked Ti:sapphire laser (Spectra Physics) with a pulse-duration of 150 fs and a repetition rate of 1 kHz. The absolute QY of the glass was measured using a Quantaurus-QY (Hamamatsu Photonics).

In K-edge XAFS measurement of In-doped zinc phosphate glasses. XAFS measurements were conducted at the In K-edge (27.9 keV) at the beam line BL01B1 at SPring-8 (Hyogo, Japan). The storage ring energy was operated at 8 GeV with a typical current of 100 mA. The measurements were carried out using a Si (311) double-crystal monochromator in the transmission mode (Quick Scan method) at room temperature. XAFS data for In foil and In_2O_3 were also collected under the same conditions. Curve fitting of the XAFS spectra was performed to determine the distances and coordination numbers using

REX2000 software[50]. Values for the Debye-Waller factor and the phase shift of the glasses were obtained from fitted data for In_2O_3.

References

1. Kostlin, H., Jost, R. & Lems, W. Optical and electrical properties of doped In_2O_3 films. *Phys. Sta. Solidi A* **29,** 87–93 (1975).
2. Ohhata, Y., Shinoki, F. & Yoshida, S. Optical-properties of RF reactive sputtered tin-doped In_2O_3 films. *Thin Solid Films* **59,** 255–261 (1979).
3. Hamberg, I. & Granqvist, C. G. Evaporated Sn-doped In_2O_3 films: basic optical properties and applications to energy-efficient windows. *J. Appl. Phys.* **60,** R123–R159 (1986).
4. Granqvist, C. G. & Hultåker, A. Transparent and conducting ITO films: new developments and applications. *Thin Solid Films* **411,** 1–5 (2002).
5. Hosono, H. Ionic amorphous oxide semiconductors: material design, carrier transport, and device application. *J. Non-Crystal. Solids* **352,** 851–858 (2006).
6. Hong, N. H., Sakai, J., Poirot, N. & Brizé, V. Room-temperature ferromagnetism observed in undoped semiconducting and insulating oxide thin films. *Phys. Rev. B* **73,** 132404 (2006).
7. Sundaresan, A. *et al.* Ferromagnetism as a universal feature of nanoparticles of the otherwise nonmagnetic oxides. *Phys. Rev. B* **74,** 161306(R) (2006).
8. Li, C. *et al.* In_2O_3 nanowires as chemical sensors. *Appl. Phys. Lett.* **86,** 1613–1615 (2003).
9. Zhang, D. *et al.* Detection of NO_2 down to ppb levels using individual and multiple In_2O_3 nanowire devices. *Nano Lett.* **4,** 1919–1924 (2004).
10. Tanimizu, S. Principal phosphor materials and their optical properties in *Phosphor Handbook 2nd Edition* (Eds. Yen, W. M., Shionoya, S. & Yamamoto, H.) pp.155–166, CRC Press, Boca Raton, USA, (2007).
11. Blasse, G. Luminescence of inorganic solid: from isolated centers to concentrated systems. *Prog. Solid State Chem.* **18,** 79–171 (1988).
12. Hilsh, R. Die absorption spektra einiger alkali-halogenid-phosphore mit Tl- und Pb-zusatz. *Z. Phys.* **44,** 860–870 (1927) (in German).
13. Seitz, F. Interpretation of the properties of alkali halide-thallium phosphors. *J. Chem. Phys.* **6,** 150–162 (1938).
14. Toyozawa, Y. & Inoue, M. Dynamical Jahn-Teller effect in alkali halide phosphors containing heavy metal. *J. Phys. Soc. Jpn.* **21,** 1663–1679 (1966).
15. Fukuda, A., Makishima, S., Mabuchi, T. & Onaka, R. Polarization of luminescence in KBr:Tl type crystals due to the Jahn-Teller effect. *J. Phys. Chem. Solids* **28,** 1763–1780 (1967).
16. Fukuda, A. Jahn-Teller effect on the structure of the emission produced by excitation in the A band of KI:Tl-type phosphors. Two kinds of minima on the Γ_4^- ($^3T_{1u}$) adiabatic potential-energy surface. *Phys. Rev. B* **1,** 4161–4178 (1970).
17. Jacobs, P. W. M. & Oyama, K. Optical absorption of s^2 configuration ions in alkali halide crystals: I. Lineshape of the A band in In^+ doped crystals. *J. Phys. C: Solid State Phys.* **8,** 851–864 (1975).
18. Trinkler, M. F. & Zolovkina, I. S. A-luminescence of alkali halide activated by monovalent mercury-like ions. *Phys. Stat. Sol. B* **79,** 49–59 (1977).
19. Casalboni, M. *et al.* Luminescence of KBr: In^+. *Phys. Stat. Sol. B* **93,** 755–759 (1979).
20. Ranfagni, A., Mugnai, D., Bacci, M., Viliani, G. & Fontana, M. P. The optical properties of thallium-like impurities in alkali-halide crystals. *Adv. Phys.* **32,** 823–905 (1983).
21. Jacobs, P. W. M. Alkali halide crystals containing impurity ions with the ns^2 ground-state electronic configuration. *J. Phys. Chem. Solids* **52,** 35–67 (1991).
22. Buñuel, M. A., Moine, B., Jacquier, B., Garcia, A. & Chaminade, J. P. Luminescence of In^+ in Ce^{3+} and Tb^{3+}-doped elpasolite-type fluoroindates. *J. Appl. Phys.* **86,** 5045–5053 (1999).
23. Polák, K. & Mihóková, E. In^+, Pb^{2+} and Bi^{3+} in KBr crystal: luminescence dynamics. *Opt. Mater.* **32,** 1280–1282 (2010).
24. Choi, K. O. *et al.* Spectroscopic studies of Sb^{3+} color centers in alkali halide single crystals. *J. Chem. Phys.* **94,** 6420–6428 (1991).
25. Kang, J. G., Yoon, H. M., Chun, G. M., Kim, Y. D. & Tsuboi, T. Spectroscopic studies of Bi^{3+} colour centres in KCl single crystals. *J. Phys. Condens. Matter* **6,** 2101–2116 (1994).
26. Wachtel, A. Sb3+ and Mn^{2+} activated calcium halophosphate phosphors from flux-grown apatites. *J. Electrochem. Soc.* **113,** 128–134 (1966).
27. Ropp, R. C. & Mooney, R. W. Tin-activated alkaline-earth pyrophosphate phosphors. *J. Electrochem. Soc.* **107,** 15–20 (1960).
28. Butler, K. H. & Jerome, C. W. Calcium halophosphate phosphors. *J. Electrochem. Soc.* **97,** 265–270 (1950).
29. Davis, T. S., Kreidler, E. R., Parodi, J. A. & Soules, T. F. The luminescence property of antimony in calcium halophosphates. *J. Lumin.* **4,** 48–62 (1971).
30. Leskelä, M., Koskentalo, T. & Blasse, G. Luminescence properties of Eu^{2+}, Sn^{2+}, and Pb^{2+} in SrB_60_{10} and $Sr_{1-x}Mn_xB_6O_{10}$. *J. Solid State Chem.* **59,** 272–279 (1985).
31. Koskentalo, T., Leskelä, M. & Niinistö, L. Studies on the luminescence properties of manganese activated strontium borate SrB_6O_{10}. *Mater. Res. Bull.* **20,** 265–274 (1985).
32. Ehrt, D., Leister, M. & Matthai, A. Polyvalent elements iron, tin and titanium in silicate, phosphate and fluoride glasses and melts. *Phys. Chem. Glasses* **42,** 231–239 (2001).
33. Reisfeld, R., Boehm, L. & Barnett, B. Luminescence and nonradiative relaxation of Pb^{2+}, Sn^{2+}, Sb^{3+}, and Bi^{3+} in oxide glasses. *J. Solid State Chem.* **15,** 140–150 (1975).
34. Ehrt, D. UV-absorption and radiation effects in different glasses doped with iron and tin in the ppm range. *Comptes Rendus Chimie* **5,** 679–692 (2002).
35. Hayakawa, T., Enomoto, T. & Nogami, M. β-band photoluminescence and Sn-E center generation from twofold-coordinated Sn Centers in SiO_2 glasses produced via sol-gel method. *Jpn. J. Appl. Phys.* **45,** 5078–5083 (2006).
36. Jimenez, J. A. *et al.* Silver aggregates and twofold-coordinated tin centers in phosphate glass: a photoluminescence study. *J. Lumin.* **129,** 1546–1554 (2008).
37. Skuja, L. Isoelectronic series of twofold coordinated Si, Ge, and Sn atoms in glassy SiO_2: a luminescence study. *J. Non-Cryst. Solids* **149,** 77–95 (1992).
38. Clapp, R. H. & Ginther, R. J. Ultraviolet phosphors and fluorescent sun tan lamps. *J. Opt. Soc. Am.* **37,** 355–362 (1947).
39. Masai, H., Takahashi, Y., Fujiwara, T., Matsumoto, S. & Yoko, T. High photoluminescent property of low-melting Sn-doped phosphate glass. *Appl. Phys. Express* **3,** 082102 (2010).
40. Masai, H. *et al.* Correlation between emission property and concentration of Sn^{2+} centre in the SnO-ZnO-P_2O_5 glass. *Opt. Express* **20,** 27319–27326 (2012).
41. Masai, H. *et al.* White light emission of Mn-doped SnO-ZnO-P_2O_5 glass containing no rare earth cation. *Opt. Lett.* **36,** 2868–2870 (2011).

42. Masai, H., Yanagida, T., Fujimoto, Y., Koshimizu, M. & Yoko, T. Scintillation property of rare earth-free SnO-doped oxide glass. *Appl. Phys. Lett.* **101,** 191906 (2012).
43. Masai, H. *et al.* Fabrication of Sn-doped zinc phosphate glass using a platinum crucible. *J. Non-Crystal. Solids* **358,** 265–269 (2012).
44. Masai, H. *et al.* Correlation between preparation conditions and the photoluminescence properties of Sn^{2+} centers in ZnO-P_2O_5 glasses. *J. Mater. Chem. C* **2,** 2137–2143 (2014).
45. Masai, H. *et al.* Narrow energy gap between triplet and singlet excited states of Sn^{2+} in borate glass. *Sci. Rep*. **3,** 3541 (2013).
46. Masai, H., Matsumoto, S., Fujiwara, T., Tokuda, Y. & Yoko, T. Photoluminescent properties of Sb-doped phosphate glass. *J. Am. Ceram. Soc.* **95,** 862–865 (2012).
47. Masai, H., Yamada, Y., Okumura, S., Kanemitsu, Y. & Yoko, T. Photoluminescence of a Te^{4+} center in zinc borate glass. *Opt. Lett.* **38,** 3780–3783 (2013).
48. Jaek, I. *et al.* Luminescence and microstructure of Ga, In and Tl centres in laboratory-doped natural feldspars. *J. Lumin.* **72–74,** 681–683 (1997).
49. Marezio, M. Refinement of the crystal structure of In_2O_3 at two wavelengths. *Acta Cryst*. **20,** 723–728 (1966).
50. Taguchi, T., Ozawa, T. & Yashiro, H. REX2000: yet another XAFS analysis package. *Phys. Scr*. **T115,** 205–206 (2005).

Acknowledgements

This work was partially supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (A) (Grant #26709048) and The Kyoto Technoscience Center. The work was also supported by ICR Grants for Young Scientists, the Collaborative Research Program of the Institute for Chemical Research, Kyoto University (Grant #2013-62 and #2014-31), and the Sumitomo Electric Industries Group CSR Foundation (to Y.Y. and Y.K.). XAFS measurements were performed with the approval of SPring-8 (No. 2014A1128). The authors wish to thank Dr. Y. Tokuda (I.C.R., Kyoto Univ.) and Dr. K. Teramura (Kyoto Univ.) for their advice and discussion.

Author Contributions

H.M. designed the research. H.M. and S.O. prepared the materials and conducted the measurements, except for the luminescent dynamics. T.Y., Y.F., Y.Y. and Y.K. measured the luminescent dynamics. H.M., S.O. and T.I. carried out the XAFS measurements. H.M. wrote the paper. All of the authors discussed the results and reviewed the paper.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at http://www.nature.com/srep

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

How to cite this article: Masai, H. *et al.* Photoluminescence of monovalent indium centres in phosphate glass. *Sci. Rep.* **5**, 13646; doi: 10.1038/srep13646 (2015).

Baba, T., Yamamoto, J., Hayashi, K., Sato, M., Yamanaka, M., Kawabata, T., and Furuta, T.,
Catalytic discrimination between formyl groups in regio- and stereoselective intramolecular cross-aldol reactions, *Chem. Sci.*, in press.
Reprinted from *Chem. Science* with permission.

Chemical Science

EDGE ARTICLE

View Article Online
View Journal

Cite this: DOI: 10.1039/c5sc04594k

Catalytic discrimination between formyl groups in regio- and stereoselective intramolecular cross-aldol reactions†

Tomonori Baba,[a] Junya Yamamoto,[a] Kazuhiro Hayashi,[a] Makoto Sato,[b] Masahiro Yamanaka,[b] Takeo Kawabata[a] and Takumi Furuta*[a]

Received 29th November 2015
Accepted 18th February 2016

DOI: 10.1039/c5sc04594k

www.rsc.org/chemicalscience

Catalytic discrimination between inequivalent formyl groups was achieved using an aniline-type acid–base catalyst for the regio-, diastereo-, and enantioselective intramolecular cross-aldol reactions of enolizable dials. Although L-proline gave a mixture of the regio- and stereoisomeric products in the presence of an *N*-containing 1,6-dial, the aniline-type catalyst afforded *anti*-3,4-disubstituted pyrrolidine in high regio-, and stereoselectivity beyond the background reaction, which led to the regioisomeric 2,3-disubstituted products. The mild reactivity of the aniline-type amine facilitated catalytic discrimination between the inequivalent formyl groups. Kinetic isotope effect studies and reductive amination experiments suggested that the regioselectivity was controlled under the enamine-forming steps.

Introduction

Catalytic discrimination among similarly reactive functional groups is a key to realizing unique and efficient chemo- and regioselective transformations of multi-functionalized molecules;[1] however, formidable challenges to such discrimination remain. Intramolecular cross-aldol reactions of enolizable unsymmetric dial **1** require catalytic discrimination between the formyl groups bearing similar reactivities (Fig. 1). Although the reaction provides special versatility toward the production of cyclic β-hydroxy aldehydes potentially found in prostaglandins **2** and nucleic acid medicines **3**, control over this reaction is quite challenging due to the production of eight isomers from two regioisomers (from path A and B), including diastereomers (*anti*/*syn*), and enantiomers of each isomer (Fig. 1). Reaction selectively may only be achieved by controlling the diastereo- and enantioselectivities, in addition to controlling the regioselectivity of the products (path A *vs.* path B). In the amine-catalyzed reactions based on an enamine mechanism, a high regioselectivity is expected only under conditions that favor precise discrimination by the amine catalyst between two enolizable formyl groups. Under such conditions, these groups may be individually and selectively converted to the enamine component and the carbonyl component (Fig. 1).

In addition to these intramolecular reactions, selective direct intermolecular cross-aldol reactions between enolizable aliphatic aldehydes have been achieved.[2,3] The slow addition of a donor or acceptor aldehyde using a syringe pump and/or the

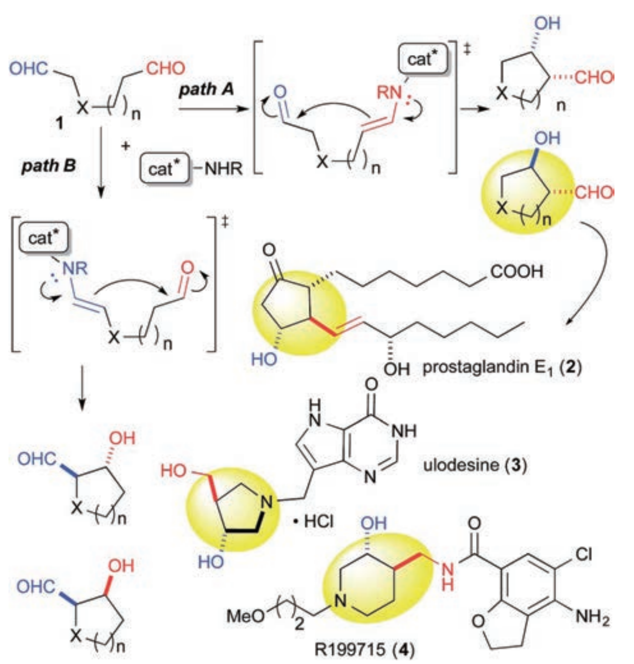


Fig. 1 Possible regio- and stereoisomeric products from the intramolecular cross-aldol reaction of an enolizable aliphatic dial, and potentially preparable bioactive compounds bearing carbo- and heterocycles.

[a]Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611-0011, Japan. E-mail: furuta@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp

[b]Department of Chemistry and Research Center for Smart Molecules, Faculty of Science, Rikkyo University, 3-34-1 Nish-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-8501, Japan

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, characterization data and DFT studies. See DOI: 10.1039/c5sc04594k

addition of excess amounts of one aldehyde to the other are indispensable for obtaining a good yield of the desired cross-aldol product in the case of α-unbranched aldehydes.[4] Because these techniques cannot be employed in the intramolecular reaction of **1**, the success of the reaction relies purely on the potential of a catalyst to discriminate between formyl groups. For these reasons, intramolecular cross-aldol reactions are highly challenging transformations.

Indeed, we encountered difficulties in our efforts to apply the intramolecular cross-aldol reaction. An examination of the reaction of *N*-Ts dial **1a** in the presence of L-proline (5 mol%) toward an efficient synthesis of the chiral pyrrolidine (Table 2, entry 6) revealed that the reaction yielded an undesirable mixture of products. After $NaBH_4$ reduction, the reaction mixture afforded nearly all possible regio- and stereoisomeric products, [*anti*-**5a** (9%, 6% ee), *syn*-**6** (31%, >99% ee), dehydrated **9** (2%)] and [*anti*-**7** (5%, 42% ee), *syn*-**8** (17%, 53% ee)], from the enamines of the C(6)- and C(1)-formyl groups, as well as the diol **10** (20%), which corresponded to residual starting material. The regioselectivity of the reaction (**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**), was found to be 1.8 : 1. This undesirable result indicated that L-proline could not discriminate between the formyl groups of **1a**.

Herein, we describe the catalytic discrimination between formyl groups by aniline-type acid–base catalysts based on their distinct mild reactivities. This approach yielded the first examples of regio-, diastereo-, and enantioselective intramolecular cross-aldol reactions of enolizable unsymmetric dials.[5]

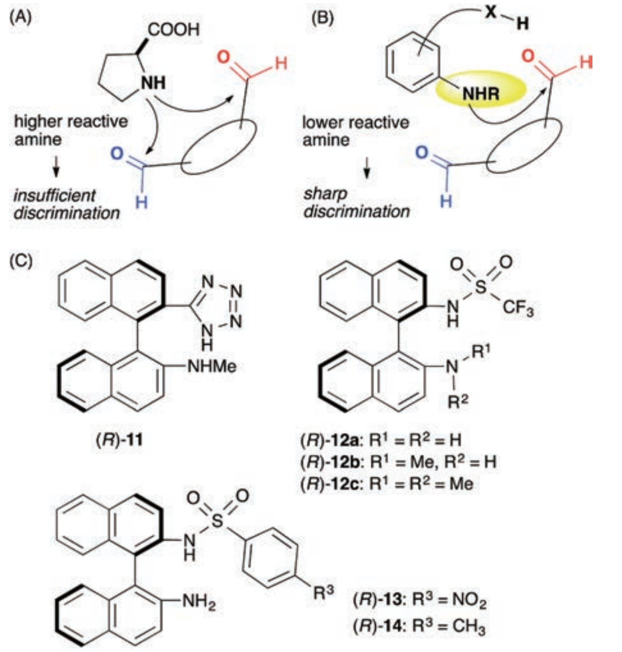


Fig. 2 Working hypothesis underlying formyl group discrimination. (A) Aliphatic amino acid with a high reactivity. (B) Aniline-type acid–base catalyst with a low reactivity. (C) Axially chiral anilines bearing an acidic moiety.

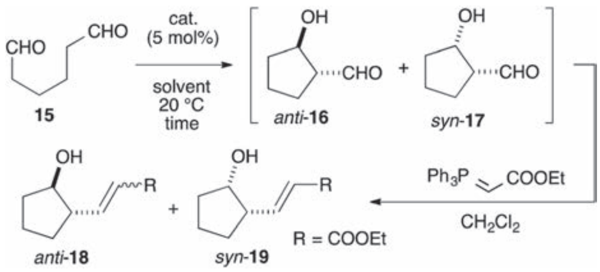
Results and discussion

We assumed that L-proline was too reactive to discriminate between formyl groups bearing similar reactivities (Fig. 2A). Therefore, we hypothesized that an acid–base catalyst bearing a mildly reactive amine could be advantageous in discriminating between the different formyl groups.[6] Our focus centered on an aniline-type amine as an amine with one of the lowest reactivities (Fig. 2B). We were particularly interested in aniline-type axially chiral amino acids,[7] and therefore we prepared (*R*)-**11** and (*R*)-**12**, **13**, **14**, which possessed tetrazole and sulfonamide groups as acidic moieties, respectively (Fig. 2C).[8] Although aniline derivatives have been frequently employed as organocatalysts toward iminium activation,[9] their application toward enamine catalysis has not received significant attention due to their weak basic and nucleophilic properties.[10] Therefore, we initially evaluated the catalytic activities of these aniline catalysts by performing intramolecular enolexo-intramolecular aldol reaction of 1,6-hexanedial (**15**) (Table 1).[11]

To our delight, cat. (*R*)-**11** exhibited sufficient catalytic activity toward the reactions.[12] In the presence of 5 mol% cat. (*R*)-**11**, the 5-membered ring-forming enolexo-intramolecular aldolization of **15** proceeded smoothly to afford *anti*-**16** and *syn*-**17** in DMSO. A subsequent Wittig olefination gave the corresponding *anti*-**18** and *syn*-**19** with a high enantioselectivity toward the *syn* isomer (93% ee), although the diastereoselectivity of the products was moderate (*anti*-**18** : *syn*-**19** = 1 : 1.3) (Table 1, entry 1). A survey of catalysts and solvents (see ESI†) identified the primary amine catalyst (*R*)-**12a**, which possessed a triflic amide, as capable of affording *anti*-**18** as the major product in a 58% yield with a high diastereo- (*anti* : *syn* = 6.4 : 1) and enantioselectivity (87% ee) (entry 2). DMF and acetone were good solvents for this reaction and improved the ee of *anti*-**18** (entries 3 and 4). Changing the solvent to THF increased the diastereo- and enantioselectivities as well as the chemical yield of *anti*-**18**, giving an *anti* : *syn* ratio of 15 : 1, an ee of 97%, and a 74% yield after 36 h (entry 5). The catalyst (*R*)-**13**, which bore a *p*-Ns group, was also active in this reaction and yielded *anti*-**18** in an 80% yield with an 87% ee in a high diastereoselectivity (*anti* : *syn* = 16 : 1) (entry 6). The opposite diastereo- and moderate enantioselectivities obtained in the presence of L-proline[13] revealed that these axially chiral anilines provided a unique chiral environment suitable for the 1,6-dial (entry 7). The tertiary amine (*R*)-**12c** did not promote the reaction, suggesting that the aniline-type catalysts promoted the reaction *via* enamine catalysis. The catalytic activities listed in Table 1 verified that the anilines are useful organocatalysts, even in enamine catalysis.

DFT calculations using the model catalyst **20** and the dial **15** also supported the enamine mechanism, including the rate-determining iminium-to-enamine transformation (see ESI†). The most stable transition state (TS) for the stereo-determining C–C bond-forming step explained the stereochemistry of *anti*-**16** *via* C–C bond formation between the *Si* faces of the enamine and the formyl group (Fig. 3). The structural and electronic factors in the TS played a crucial role in controlling the stereoselectivity. The structurally favored conformation of the enamine and the C–C bond-forming moieties caused strong

Table 1 Enolexo-intramolecular aldol reaction of 1,6-hexanedial (**15**)



Entry	Catalyst	Solvent	Time (h)	Yield[a] (%) **18**[b], **19**	d.r. (ee%) **18** (ee%) : **19**[e] (ee%)
1	(*R*)-**11**	DMSO	96	40, 52	1 (50[c]) : 1.3 (93)
2	(*R*)-**12a**	DMSO	4	58, 9	6.4 (87[d]) : 1 (13)
3	(*R*)-**12a**	DMF	4	53, 12	4.4 (95[d]) : 1 (37)
4	(*R*)-**12a**	Acetone	24	62, 8	7.8 (95[d]) : 1 (34)
5	(*R*)-**12a**	THF	36	74, 5	15 (97[d]) : 1 (12)
6	(*R*)-**13**	DMSO	192	80, 5	16 (87[d]) : 1 (29)
7	L-Proline	DMSO	6	13, 59	1 (67[d]) : 4.5 (19)

[a] Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of dibenzyl ether as an internal standard. [b] The combined yield of the *E*/*Z* isomers. [c] The absolute configurations of the major enantiomers of *anti*-**18** for entry 1 were determined to be (1*S*,2*R*). [d] The absolute configurations of the major enantiomers of *anti*-**18** for entries 2–7 were determined to be (1*R*,2*S*). [e] The absolute configuration of the major enantiomer of *syn*-**19** was determined to be (1*S*,2*S*).

hydrogen bonds to form between the sulfonamide NH and the formyl carbonyl group, thereby facilitating a fit into the chiral space and stabilizing the TS for (1*R*,2*R*)-**16**.

With effective catalysts in hand, we moved again to examine the cross-aldol reaction of **1a** (Table 2). Although the reaction in the presence of cat. (*R*)-**12a** gave dehydrated **9** as the major product (see ESI†), the milder acidic (*R*)-**13** afforded 3,4-disubstituted *anti*-**5a** (59%) as the major product in 89% ee with a high diastereoselectivity (*anti*-**5a** : *syn*-**6** = 12 : 1) and the concomitant formation of the regioisomer, 2,3-disubstituted *anti*-**7** (8%) (Table 2, entry 1). The regioselectivity of the reaction, (**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**), was found to be 8.0 : 1. This regioselectivity contrasts significantly with the corresponding value associated with the L-proline catalyzed reaction (entry 6). This selectivity indicated that cat. (*R*)-**13** discriminated between the different formyl groups, which could not be distinguished by L-proline, and converted the C(6)-formyl group into the enamine component and the C(1)-formyl group into the carbonyl component, as shown in Fig. 1 (path A). The reaction in DMF improved the diastereoselectivity to 18 : 1 and the enantioselectivity to 93% ee, although the regioselectivity decreased slightly (entry 2). During this survey, we found that **1a** was labile in DMSO and gave the opposite regioisomeric adducts *anti*-**7** and *syn*-**8** in the absence of a catalyst (regioselectivity, (**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**) = 1 : 8.8) (entry 7). These results revealed that cat. (*R*)-**13** overcame the background reaction to predominantly yield *anti*-**5a**. We also tested the primary alkyl amine catalyst, L-isoleucine, which was successfully employed in the intermolecular cross-aldol reaction with an α-branched substrate (entry 5).[3j] This catalyst predominantly gave *anti*-**7** and *syn*-**8**; however, no significant ee value was obtained in *syn*-**8**, and a diastereoselectivity (**7** : **8** = 1 : 1.2) similar to that of the background reaction (**7** : **8** = 1 : 1.1) (entry 7) suggested that this catalyst did not overcome the background reaction. The combination of aniline (**21**) and *p*-Ns aniline (**22**) also afforded *anti*-**7** and **8** as the major products (entry 4). These results indicated that cooperative activation of the substrate by acidic and basic moieties in biaryl framework was required for regioselectivity toward *anti*-**5a**.

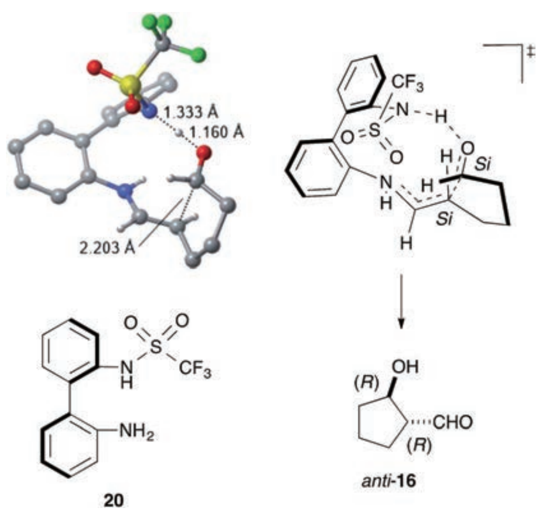
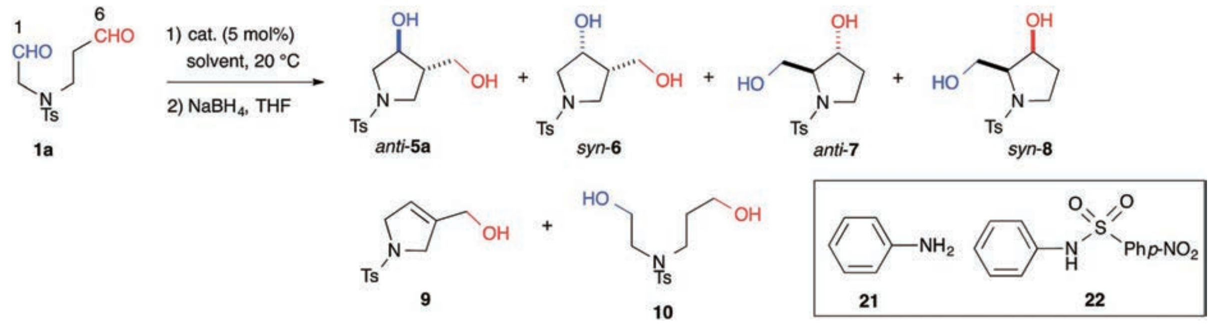


Fig. 3 The most stable transition state for the stereo-determining C–C bond formation. Unimportant hydrogen atoms were omitted for clarify.

The yield of *anti*-**5a** was improved to 75% through elongation of the reaction time without decreasing the enantioselectivity

Table 2 Intramolecular cross-aldol reaction of **1a**



Entry	Catalyst	Solvent	t (h)	Yield[a] (%) **5a**[b], **6**[c], **7**[c], **8**[c], **9**, **10**	Regioselectivity (**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**)	d.r. **5a** : **6**	d.r. **7** : **8**	ee (%) **5a**	ee (%) **8**
1	(*R*)-**13**	DMSO-d_6	72	59, 5, 8[d], 0, 0, 25	8.0 : 1	12 : 1	>99 : 1	89	—
2	(*R*)-**13**	DMF	72	54, 3, 10, 0, 0, 28	5.7 : 1	18 : 1	>99 : 1	93	—
3	(*R*)-**13**	THF	72	18, 4, 6, 0, 0, 50	3.7 : 1	4.5 : 1	>99 : 1	82	—
4	**21** + **22**	DMSO-d_6	48	5, 6, 22, 34, 0, 14	1 : 5.1	1 : 1.2	1 : 1.9	—	—
5	L-Isoleucine	DMSO-d_6	56	5, 6, 27, 31, 4, 15	1 : 3.8	1 : 1.3	1 : 1.2	n.d.	6
6	L-Proline	DMSO-d_6	24	9[e], 31[e], 5[e], 17, 2, 20	1.8 : 1	1 : 3.4	1 : 3.4	6	53[f]
7	—	DMSO-d_6	72	3, 3, 37, 42, 0, 3	1 : 8.8	1 : 1.0	1 : 1.1	—	—

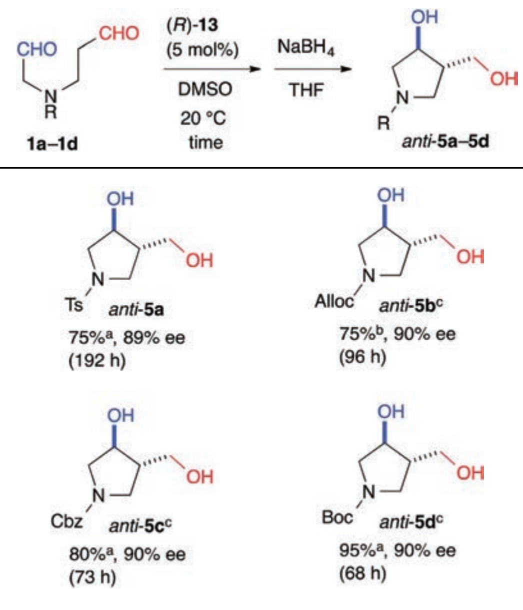
[a] Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of dibenzyl ether as an internal standard. [b] The absolute configurations of the major enantiomers of *anti*-**5a** for entries 1–3 were determined to be (3*S*,4*S*). [c] The relative stereochemistry of all isomers was determined. The absolute configurations are tentatively based on the assumption that both products were generated from the same enamine geometry for *anti*-**5a**. [d] 74% ee was observed. [e] 6% ee, >99% ee, 42% ee, were observed for **5a**, **6**, and **7**, respectively. [f] The absolute configurations of the major enantiomers was determined to be (2*R*,3*R*).

(Table 3). The *N*-Alloc-, *N*-Cbz-, and *N*-Boc-protected dials **1b–1d** were applicable in this reaction and afforded *anti*-**5b–5d** in 90% ee (Table 3). It should be noted that **5d** was isolated as the sole product in 95% yield, suggesting that the formyl groups of **1d** were perfectly distinguished by cat. (*R*)-**13**. *Anti*-**5d** is an intermediate to the phosphorylase inhibitor, ulodesine (**3**, Fig. 1).[14]

The 6-membered ring-forming cross-aldol reactions were further examined under the conditions used for the 5-membered ring formation (Table 4). As expected, 3,4-*anti* disubstituted piperidine (**24**) was obtained from the reaction of *N*-Boc 1,7-dial (**23**) in the presence of 5 mol% cat. (*R*)-**13**, followed by successive $NaBH_4$ reduction with high regio- and diastereoselectivities, although the enantioselectivity was low (entry 1). Unlike the five-membered ring formation, cat. (*R*)-**12a** did not promote dehydration and gave **24** as the major product, with a slightly better enantioselectivity (entry 2). Changing the solvent to THF and lowering the temperature to 0 °C in the presence of cat. (*R*)-**12a** improved the enantioselectivity to 86% ee with excellent regioselectivity (entry 3). The high regioselectivity indicated that the formyl groups of **23** were distinguished by the catalyst, leading to a reaction from the enamine of the C(7)-formyl group. This reaction provided a promising tool for constructing a 3,4-*anti* disubstituted chiral piperidine, such as R199715 (**4**, Fig. 1), previously prepared from **24**.[15]

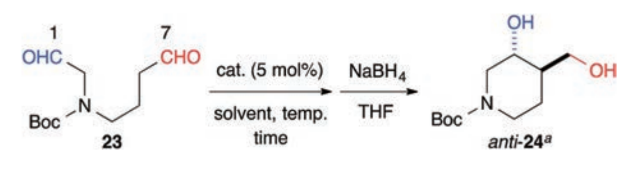
The formyl groups of **25** without a heteroatom were also discriminated well by cat. (*R*)-**13** to afford cyclopentane, *anti*-**26**, regioselectively in 74% yield with 82% ee (Scheme 1).

Table 3 Intramolecular cross-aldol reaction to *N*-protected pyrrolidines



[a] Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of dibenzyl ether as an internal standard. [b] Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of 1,3-dinitrobenzene as an internal standard. [c] The absolute configurations of *anti*-(3*S*,4*S*)-**5b–5d** were determined by transforming into *anti*-**5a**.

Table 4 Intramolecular cross-aldol reaction to *N*-protected piperidine

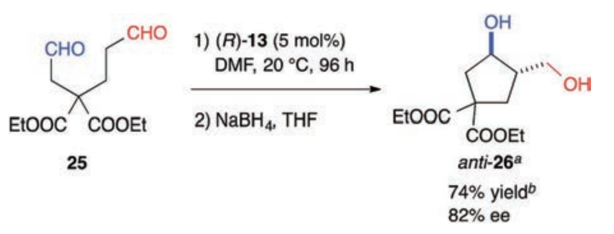


Entry	Catalyst	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield[b] (%)	ee (%)
1	(*R*)-**13**	DMSO	20	120	82	30
2	(*R*)-**12a**	DMSO	20	1.5	91	40
3	(*R*)-**12a**	THF	0	36	96	86

[a] The absolute configurations of *anti*-**24** was determined to be (3*R*,4*R*). [b] Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of 1,3-dinitrobenzene as an internal standard.

The origin of the regioselectivity was explored by treating a mixture of the aldol-adducts *anti*-**7′** and *syn*-**8′**, the minor regioisomers, with cat. **13**. The absence of a conversion to *anti*-**5a′** suggested that the regioselectivity was governed by kinetic factors (Fig. 4A). The rate-determining step of the reaction was revealed by the kinetic isotope effect (KIE) using the α-deuterated substrate **1a-D**. The apparent primary KIE ($k_H/k_D = 3.4$) indicated that the rate-determining step was associated with the enamine-forming step from the iminium intermediate, which involved C–H bond cleavage (Fig. 4B).[16] Therefore, the regioselectivity of the reaction was defined by the enamine-forming steps rather than by the C–C bond-forming step. Furthermore, the regioselectivity of the reaction decreased to 1.2 : 1 for (**5a-D** + **6-D**) : (**7-D** + **8-D**) from 8.0 : 1 for (**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**) (Table 2, entry 1). This result indicated that the kinetics associated with the iminium-to-enamine intermediate affected the regioselectivity.

A reductive amination of dial **1a** with the catalyst was also carried out to evaluate the regioselective iminium formation prior to the rate-determining step (Fig. 4C). The $NaBH_3CN$ reduction of an equimolar mixture of **1a** and cat. (*dl*)-**11**, which gave a regioselectivity {(**5a** + **6** + **9**) : (**7** + **8**): = 7.4 : 1} similar to that obtained from cat. (*R*)-**13** (see ESI†), gave **27** in a 15% yield with a 50% recovery of (*dl*)-**11** without any observable appearance of **28**. This result suggested predominant iminium formation at the C(6)-formyl group of **1a**.



Scheme 1 Intramolecular cross-aldol reaction to a chiral cyclopentane. [a]The absolute configuration of *anti*-**26** was determined to be (3*R*,4*S*). [b]Determined by the integration of the ^{1}H NMR signals in the presence of 1,3-dinitrobenzene as an internal standard.

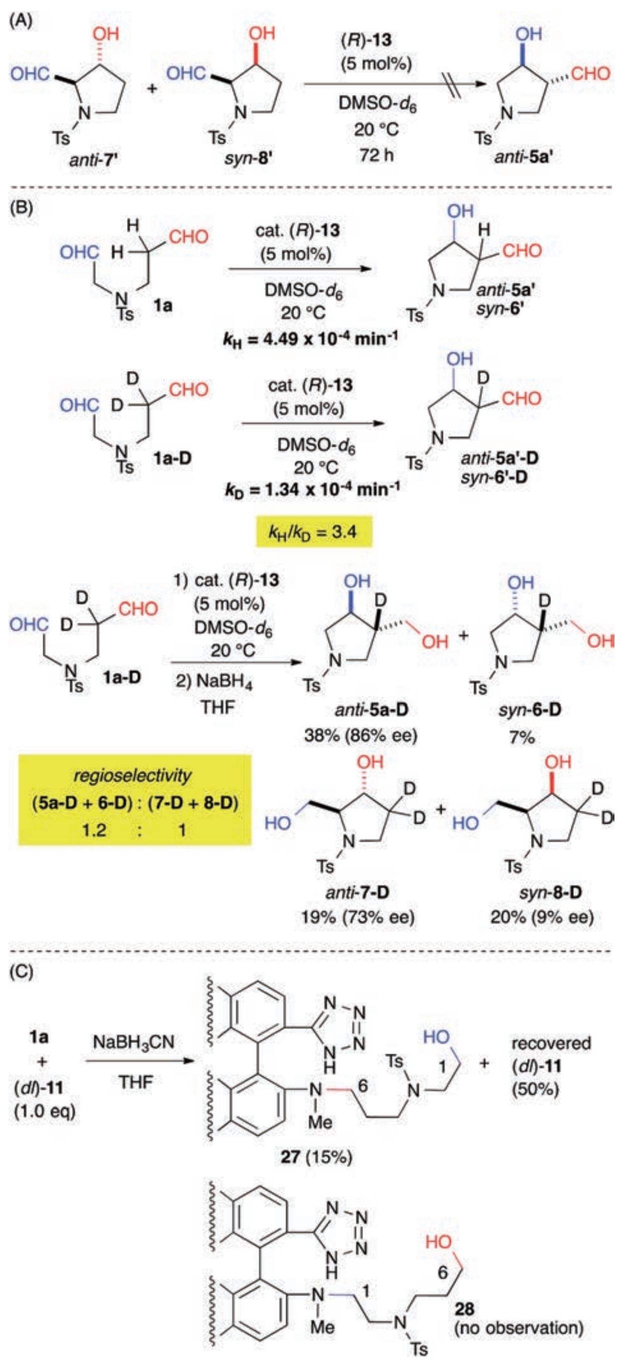


Fig. 4 Mechanistic investigation.

These experiments suggested that the regioselectivity was controlled by the kinetics of the enamine formation. Selective iminium formation at the C(6)-formyl group ([**29**] > [**30**]) of **1a**-**1d** may have affected the kinetics associated primarily with the production of the major regioisomers (Fig. 5). The thermodynamic stability of **29** due to the iminium cation located two carbons away from the electron-withdrawing NR group may have contributed to the predominant formation of **29** relative to **30** during the equilibration step. The steric factor of the catalyst may also play a role in the preferential formation of the

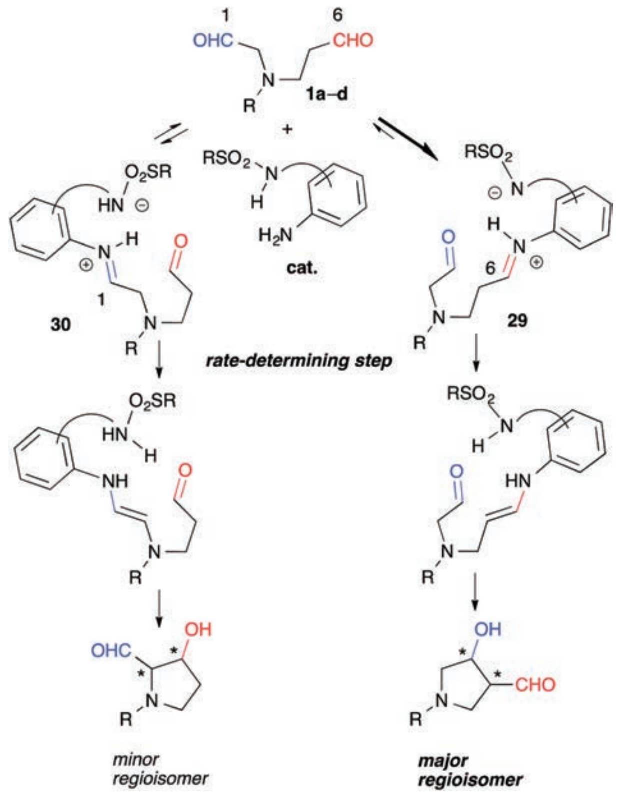


Fig. 5 Possible explanation for regioselectivity.

sterically less congested **29** than **30**. The regioselective formation of *anti*-**26** from dial **25** bearing *gem*-diester group instead of the NR group might be mainly governed by the steric factor (Scheme 1). The mild reactivity of the aniline-type catalyst may have facilitated the discrimination between tiny electronic differences and/or steric circumstances of the C(1)- and C(6)-formyl groups.[17]

Conclusions

In summary, catalytic discrimination among formyl groups was achieved in the highly regio-, diastereo-, and enantioselective intramolecular cross-aldol reactions of enolizable 1,6- and 1,7-dials. The key to realizing formyl group discrimination was the mild reactivity of the aniline-type acid–base catalysts, which led to excellent regioselectivity. Mechanistic investigations including kinetic isotope effect studies and reductive amination experiments revealed that the regioselectivity was controlled under the enamine-forming steps. The high accessibility to the chiral pyrrolidines and piperidines provided a prominent feature of this cross-aldol reaction. Further mechanistic investigations are currently underway.

Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts", the Collaborative Research Program of Institute for Chemical Research, Kyoto University (grant# 2015-72), and The Naito Foundation. The authors thank KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. for generously providing *cis*-3-hydroxy-L-proline.

Notes and references

1 (*a*) N. A. Afagh and A. K. Yudin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 262; (*b*) D. Lee and M. S. Taylor, *Synthesis*, 2012, **44**, 3421; (*c*) J. Mahatthananchai, A. M. Dumas and J. W. Bode, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 10954.
2 For the reviews, see (*a*) B. Alcaide and P. Almendros, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 858; (*b*) B. M. Trost and C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1600; (*c*) U. Scheffler and R. Mahrwald, *Synlett*, 2011, 1660.
3 For examples, see (*a*) A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6798; (*b*) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2152; (*c*) R. I. Storer and D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7705; (*d*) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahem, B. Kaynak and A. Cordova, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 1343; (*e*) R. Thayumanavan, F. Tanaka and C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3541; (*f*) M. Markert, U. Scheffler and R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 16642; (*g*) Y. Hayashi, Y. Yasui, T. Kawamura, M. Kojima and H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 2804; (*h*) T. Kano, H. Sugimoto and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 18130; (*i*) U. Scheffler and R. Mahrwald, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 2310; (*j*) K. Rohr and R. Mahrwald, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2180.
4 In the cases employing α-branched aldehyde, intermolecular cross-aldol reactions without employing excess amount and slow addition of one aldehyde were developed by Mahrwald and Maruoka. See, ref. 3*f* and *h*–*j*.
5 Only the examples of regio- and diastereoselective intramolecular cross-aldol reaction of the 1,6- and 1,7-dial bearing α-branched formyl group were reported. See, (*a*) R. Breslow, J. Desper and Y. Huang, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2541; (*b*) I. Kumar and C. V. Rode, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 2703; (*c*) G. Coulthard, W. Erb and V. K. Aggarwal, *Nature*, 2012, **489**, 278; (*d*) S. Prévost, K. Thai, N. Schützenmeister, G. Coulthard, W. Erb and V. K. Aggarwal, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 504.
6 The utility of a catalyst with mild reactivity was also suggested in ref. 3*h*.
7 (*a*) T. Furuta, J. Yamamoto, Y. Kitamura, A. Hashimoto, H. Masu, I. Azumaya, T. Kan and T. Kawabata, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7010; (*b*) T. Furuta, M. Nikaido, J. Yamamoto, T. Kuribayashi and T. Kawabata, *Synthesis*, 2013, **45**, 1312.
8 The preparation of axially chiral anilines (*R*)-**11**, **12a**, **12b**, **12c** and **13** is described in the ESI†. Aniline **12a** was reported, see, (*a*) F. Taran, C. Gauchet, B. Mohar, S. Meunier,

A. Valleix, P. Y. Renard, C. Créminon, J. Grassi, A. Wagner and C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 124–127. Aniline (*S*)-**14** has been reported, see, (*b*) A. Sakakura, K. Suzuki and K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 2457; (*c*) T. Chen, J. Gao and M. Shi, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6289.

9 For a review on iminium catalysis, see, (*a*) A. Erkkil, I. Majander and P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5416. For examples of aniline-type catalysts for iminium activation, see,(*b*) A. Sakakura, K. Suzuki, K. Nakano and K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2229; (*c*) A. Dirksen, T. M. Hackeng and P. E. Dawson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7581; (*d*) A. Erkkilä, P. M. Pihko and M.-R. Clarke, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 802; (*e*) T. Kano, Y. Tanaka, K. Osawa, T. Yurino and K. Maruoka, *Chem. Commun.*, 2009, 1956; (*f*) P. Galzerano, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, B. Giannichi, L. Sambri, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 7846; (*g*) P. Crisalli and E. T. Kool, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1646.

10 Few examples have proposed aniline derived enamine intermediate, see (*a*) S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard and K. A. Jørgensen, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 6039; (*b*) W. Schrader, P. P. Handayani, J. Zhou and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1463; (*c*) L. Ren, T. Lei and L.-Z. Gong, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 11683; (*d*) Y. Deng, L. Liu, R. G. Sarkisian, K. Wheeler, H. Wang and Z. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 3663.

11 Only an example of moderate stereoselective enolexo-intramolecular aldol reaction of **15** catalyzed by L-proline was reported. Highly stereoselective reactions of the 1,7-heptanedials were achieved in the same paper. See, (*a*) C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 2785. The desymmetrization of the *meso*-1,6-hexanedials *via* an enolexo-intramolecular aldol condensations in the presence of proline-related organocatalysts were reported; however, only moderate enantioselectivities were observed. See, (*b*) V. B. Kurteva and C. A. M. Afonso, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 267.

12 Cat. **11** did not show catalytic activity in the self-aldol reaction of dodecanal. This result suggested the intrinsic low reactivity of aniline-type catalyst. See, ESI.†

13 These results are consistent with the previous report by List. See, ref. 11*a*.

14 (*a*) K. Clinch, G. B. Evans, G. W. J. Fleet, R. H. Furneaux, S. W. Johnson, D. H. Lenz, S. P. H. Mee, P. R. Rands, V. L. Schramm, E. A. Taylor Ringia and P. C. Tyler, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 1131; (*b*) V. P. Kamath, J. J. Juarez-Brambila, C. B. Morris, C. D. Winslow and P. E. Morris Jr, *Org. Process Res. Dev.*, 2009, **13**, 928.

15 H. J. M. Gijsen, M. J. A. De Cleyn, C. J. Love, M. Surkyn, S. F. A. Van Brandt, M. G. C. Verdonck, L. Moens, J. Cuypers and J.-P. R. M. A. Bosmans, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2456.

16 Due to the long reaction time, H/D exchange between the sulfonamide moiety of (*R*)-**13** and substrate **1a-D** might take place to lead to the deuterated catalyst. In this situation, the possibility that the KIE value was derived from the other steps including C–C bond formation cannot be ruled out.

17 The higher reactivity of the enamine resulting from iminium intermediate **29** than that from intermediate **30** would be alternative explanation of the regioselectivity, although it seems unlikely because the C–C bond formation might not be involved as rate-determining step.

///// Perspective/Retrospective /////

機械学習による薬物分子ーターゲット相互作用予測

京都大学化学研究所　馬見塚　拓

1. はじめに

薬物分子（以後、簡便のため薬）や薬の候補である低分子化合物と、それらのターゲットであるタンパク質の相互作用を予測することは、薬科学の中心課題である創薬はもちろん、薬の副作用やリポジショニング等、薬に関連する様々な問題の解決に寄与可能な課題である。相互作用は、実際の実験により測定可能で、また実験が最も信頼性が高いことはもちろんである。しかし現在、薬の候補となる低分子化合物は 3,000 万種類以上が PubChem 等の低分子化合物のデータベースに格納されており、一方、ターゲットであるタンパク質の候補は、ヒトの遺伝子で 1 万以上に上り、非常に多い。従って、これらの組み合わせを網羅的に実験することは、時間及びコストの観点から非常に難しい。そこで、この問題を克服するために、現在まで、計算機を使った相互作用の予測が様々な角度から試みられてきた [1]。計算機による手法は、大まかに : 1) シミュレーションと 2) 機械学習（データマイニング）に分けられる。

シミュレーションは、電子状態等物理化学上の性質を深く考慮したものから、立体障害のみを考慮するものまで様々なレベルがある。いずれのレベルにおいてもシミュレーションを行うためには、薬（低分子化合物）とターゲット、両者の立体（3 次元）構造が必要になる。特に、立体構造既知のターゲット、すなわちタンパク質立体構造データベース PDB（Protein Data Bank）にあるタンパク質は限られており、さらに解かれているタンパク質の分布には偏りがある。実際、代表的なターゲットである GPCR（G-Protein Coupled Receptor）の立体構造は、近年増加傾向にあるとはいえ、これまで数十例しか報告されていない。さらに、シミュレーションは実験より効率的とはいえ、上記のような膨大な組み合わせを考慮した場合に計算時間の効率性が十分とは言い難い。

一方、近年、実験手法のハイスループット化により、薬－ターゲット相互作用データが蓄積されつつある（例えば、[2]）。これら既知の相互作用データを低分子化合物とタンパク質の相互作用予測に役立てたいと考えるのは極めて自然である。機械学習（データマイニング）は、所与のデータからデータに内在する規則や仮説を推定する手法全般を指す。非常に単純な方法から最適化問題として計算時間を要する手法まで多様であるが、一般に計算時間等のコストはシミュレーションに較べるとはるかに低い。また薬－ターゲット相互作用予測において、タンパク質の立体構造が既知である必要はない。機械学習の研究開発は 1980 年代に開始され、その当時から信号処理、音声認識、自然言語処理、生命科学等幅広い様々な分野で応用され、多くの成功を収めてきた。例えば、現在、携帯電話やタブレット等には通常音声認識アプリが組み込まれているが、元々のモデルパラメータは機械学習で推定されている。また、近年では、材料科学や機械工学等の分野でシミュレーションを高精度で近似する代替手段として機械学習を中心としたデータ科学、Materials Informatics と呼ばれる分野が生まれている等、多方面で機械学習の応用が脚光を浴びている。（機械学習の教科書として[3]。和訳もある）

さて、機械学習の観点から、薬とターゲットが相互作用するか否かを推定する問題は、2 値ラベル（クラス）の分類問題とみなせる。これは機械学習の標準的な問題で、典型的なデータ（後述する特徴ベクトル）に対しては多様な手法が既に提案されている。ただし、化合物とタンパク質は、いずれも特徴ベクトルのみならず非常に多様な情報を有している。まず化合物については、物理化学的性質を中心として、連続値や離散値のベクトルである記述子を各化合物に計算することが可能で、化合物からそのような記述子を計算する手法やツールが頻繁に利用され、特徴ベクトルとして利用できる。別の観点では、化合物がそもそも持つユニークな化学構造を用い、原子をノードとし、原子間の結合をエッジとしたグラフ（分子グラフ）で表現することもできる。また、薬に関しては、薬効分類や骨格分類等の分類がよくなされており、分類木を利用することが

可能である。例えば、分類木上の距離を使って薬同士の相同性を計算することもできる。一方、タンパク質は、そもそも遺伝子の発現であるため、遺伝子の情報も同様に利用することができる。例えば、遺伝子配列のモチーフの有無や遺伝子発現情報は、それぞれ離散値と実数値として、特徴ベクトルにできる。しかし、遺伝子配列そのものは長さが不定であり、また遺伝子機能は階層性を持つことからベクトル表現は難しい。さらに、タンパク質自身の情報として、立体構造やタンパク質間相互作用等がある。これらはいずれも特徴ベクトルとして情報を表現し切れない。従って、2 値ラベルの分類問題に対して、このような情報を有効に利用するためには、機械学習において新しい問題設定と解決手法を構築する必要があり、非常に刺激的な課題である。

本稿では、まず、薬とターゲット間の相互作用を予測する機械学習手法全般について大まかに俯瞰する。次に、それらの中でも、薬とターゲットそれぞれに対し、化合物間、タンパク質間の相同性がデータとして与えられる場合に着目する。すなわち、相互作用データのみならず、化合物間相同性およびタンパク質間相同性が、それぞれ複数与えられた場合の機械学習による解決方法を紹介し、それらの特徴を俯瞰する。この問題設定は、機械学習の問題設定としては非常にユニークだが、機械学習の様々な応用を俯瞰すれば一般性があり、薬－ターゲット相互作用予測はこの問題設定の典型的な応用例の一つである。

2. 薬－ターゲット相互作用予測のための機械学習

本章では、まず、機械学習により薬－ターゲット相互作用を予測するアプローチを大まかに 3 つに分けて取り上げる。

2.1 特徴ベクトルに基づくアプローチ

機械学習では、データの各単位を事例と呼ぶ。一般に、事例を説明する変数は属性あるいは特徴と呼ばれる。最も典型的な機械学習のデータは、各事例が固定サイズのベクトル（特徴ベクトル）の集合となる。言い換えると、このデータは表（行列）であり、各行が事例の特徴ベクトルとなり、各列は属性（特徴）である。2 値の分類問題では、属性の一つが 2 値ラベルとなり、この属性のラベルを分類できるよう、他の属性を使って学習を行う。すなわち、事例のクラスを特定の属性で表現する。いったん表が出来上がれば、様々な既存の分類手法がこの表に適用可能である。薬－ターゲット間相互作用予測問題も例外ではない。化合物とタンパク質のペアを事例とし、化合物とタンパク質それぞれから属性を作成し表ができる。例えば、属性として、化合物に対しては分子記述子、タンパク質に対しては遺伝子配列のモチーフや遺伝子発現が利用できる。ラベル属性を相互作用の有無として、このような表をいったん作れば、サポートベクトルマシン、決定木といった機械学習の分類手法を表に対して適用して、予測モデルを作ることができる [4]。（各分類手法の内容については本稿では詳述しないので、分類手法とは、特徴ベクトルと 2 値ラベル（クラス）からなる表（行列）から学習を行い、予測では特徴ベクトルを入力とし 2 値ラベルを出力できる手法と考えていただきたい）

ただし、これは、既存の機械学習の枠組みにデータを当てはめる直接的なアプローチであり、少なくとも以下の 2 つの問題がある。

1）使用する分類手法は一般的なものであり、薬—ターゲット相互作用に固有の性質を十分に反映した手法には必ずしもなっていない。すなわち、分類手法の基本的なアイデアはいずれもデータ空間上で 2 つのクラスに属するデータを判別する関数を見つけることである。一方、現実の相互作用は薬とターゲットの立体構造上起こる現象である。つまり、データ空間が立体構造上の相互作用が起こるかどうかを反映していなければ、判別関数に意味がない。

2）記述子等の属性はクラスラベルに関係なく生成されるので、分類に不要な属性が多く含まれる可能性がある。例えば、2 値を取るある記述子を使用した場合に、相互作用のある事例はほとんど一方の値しか取らないかもしれない。また、連続値の場合も相互作用がある事例とそうでない事例とでほとんど値が変わらない可能性もある。

以上の問題は、薬－ターゲット相互作用予測に特有の性質を考慮せずにデータを構築し既存分類手法を適用するが故に起こる。言い換えると化合物やタンパク質の豊富な情報を有効活用していないことに由来する。解決手法として、例えば、次の 2 点が挙げられる。

1）サポートベクトルマシンで重要なカーネル関数はデータ空間上の事例の距離を表すので、カーネル関数を設計する際に、特徴ベクトルのみでは表現し切れない、化合物やタンパク質の豊富な情報を利用する。例えば、3.1 節の Pairwise kernel method [5]では、化合物間の相同性とタンパク質間の相同性を入力として、それらを利用したカーネル関数を設計することにより、実際の立体構造上の類似性をより反映したデータ空間を構成し、その上での判別を行う。

2）化合物側の化学構造とタンパク質側の遺伝子配列に対し、実際にデータに頻繁に出現する部分構造（頻出部分構造）のみを属性として利用することも、構造に直接影響を与えかつデータに出現する属性のみを利用する有効な方法である [6]。(ここで、部分構造とは、例えば、化学構造を分子グラフとみなせば部分グラフを指し、また、遺伝子配列を文字列とみなせば部分文字列を指す)

このように、特徴ベクトルによる方法は、機械学習を適用する手っ取り早い方法ではあるが、本来のデータに内在する特徴を十分に把握できるとは言い切れない。

2.2 相同性行列を用いるアプローチ

化合物、タンパク質いずれに対しても、それらの属性ではなく、化合物間、タンパク質間の相同性を使用する。従って、3 つの行列が入力となる。すなわち、まず、行と列が化合物とタンパク質からなり、各要素が相互作用の有無を指す行列。次に、化合物間相同性行列。この場合は、行も列も化合物で、要素は相同性を示す値となる。同様に、タンパク質間相同性行列で、行と列両方ともタンパク質で要素は相同性値。ただし、相同性は、タンパク質であれば、遺伝子配列、モチーフの有無、遺伝子発現、タンパク質相互作用等、複数の相同性が得られる。従って、入力は、3 種類の行列であり、化合物相同性とタンパク質相同性に関しては、それぞれ複数の行列が入力となる [7]。

相同性行列を用いる手法が近年脚光を浴びている背景には、ケモゲノミクスやケミカルバイオロジーに由来する以下のような考え方がある：相同性（その逆は距離）は、化合物とタンパク質それぞれの空間でのデータ分布を表している。すなわち、化合物はそのデータ空間であるケミカルスペース内に分布し、それは化合物の相同性によって表現される。同様にバイオロジカルスペースはタンパク質の分布を表す空間であり、この空間内のタンパク質の分布は相同性によって表現される。その 2 つのスペースのインタフェースに薬－ターゲット間相互作用があると考えられる。従って、2 つのスペースとそのインタフェース（既存相互作用）がうまく把握されれば、薬－ターゲット相互作用の有無は、インタフェースも含めたスペース全体を使ってクリアに説明されるはずである。言い換えると、ケミカルワールドとバイオロジカルワールドが交わる全体像が見える、と考えられる [8]。なお、特徴ベクトルによるアプローチの中でも化合物側の特徴とタンパク質側の特徴を明確に区別するモデルを使用する方法があり、そのような方法は、同じ考えに基づくと言える [9]。

本稿では、3 章において、相同性行列を用いるアプローチの既存手法をより具体的に紹介するとともに、問題点を指摘し、それらを克服する手法を紹介する。

2.3 その他のアプローチ

その他のアプローチとして、例えば、生命科学文献データを入力とするテキストマイニングがある [10]。文献データベースの中で同一の文書（あるいは章、パラグラフ等）に、対象とする化合物とタンパク質が共に出現するという共起情報から、薬－ターゲット相互作用を予測する。このアプローチの問題は、共起が実際の相互作用を反映するとは限らないことである。むしろ探索的に未知の薬－ターゲット相互作用を検出／予測するアプローチである。

3. 相同性行列を用いるアプローチ

本節では、2.2 で述べた相同性行列を用いる手法を俯瞰する。繰り返しになるが、このアプローチでは、入力は 3 種類の行列である:薬—ターゲット相互作用を示す行列 Y、化合物間相同性を示す行列 S_d、タンパク質間相同性を示す行列 S_t（S_d と S_t は入力行列であることに注意）。化合

物とタンパク質それぞれの空間を適切に利用し､相互作用を予測できるモデルを構築することを目指す。

3.1 Pairwise kernel method (PKM)

2.1 節で説明したように、事例を化合物とタンパク質のペアとし、サポートベクトルマシン等の分類手法を適用する [5]。サポートベクトルマシンではカーネル関数を必要とするが、既存の特徴ベクトルから相互作用予測に適切なカーネル関数が計算できるかどうかは不明である。そこで、入力である相同性行列を使いカーネルを計算する。すなわち、化合物とタンパク質のあるペア P_A とあるペア P_B の相同性は、P_A の化合物と P_B の化合物の相同性、P_A のタンパク質と P_B のタンパク質の相同性を単純に使うことによって得られる。考え方は合理的で簡単に計算できるが、この方法ではすべてのペアの組み合わせに対してカーネル関数を計算する必要がある。つまり、例えば、10,000 個の化合物と 1,000 個のタンパク質に対して 10,000×1,000 の化合物とタンパク質のペアがあり、これらの組み合わせなので、10,000×1,000×10,000×1,000 というメモリ空間が必要になり、メモリ空間のスケーラビリティに問題がある。

3.2 Bipartite local models (BLM) と変形手法

PKM は、ペアの組み合わせを考えることによりスケーラビリティの破たんをきたした。そのためペアを避け、化合物側とタンパク質側をそれぞれ独立して考える（BLM:Bipartite local models）[11]。具体的には、ある化合物 C とあるタンパク質 P の相互作用を予測する際に、まず化合物側を C に固定し相互作用をサポートベクトルマシンにより予測する。すなわち、各タンパク質を事例として、化合物 C とタンパク質の相互作用の有無をラベルとし、タンパク質間の相同性をカーネル関数としてサポートベクトルマシンにより、化合物 C とタンパク質 P の相互作用を学習・予測する。次に同様にタンパク質側を P に固定し、今度は各化合物を事例として、化合物間の相同性をカーネル関数として相互作用をサポートベクトルマシンの学習により予測する。最終的な予測は、2 つのサポートベクトルマシンの予測を組み合わせる。この手法は、特徴ベクトルの代わりに相同性をうまく利用した手法で、PKM のメモリ空間のスケーラビリティの問題を回避できる。しかし、2 つの問題がある：1）各相互作用を予測する毎にサポートベクトルマシンを 2 回学習する必要があり、例えば、10,000 個の化合物と 1,000 個のタンパク質に対して 2×10,000×1,000 回ものサポートベクトルマシンの学習と予測が必要となり計算時間（計算量）がかかる。2）クラスラベルに相互作用情報が利用されるのを除けば、データが化合物側とタンパク質側で全く独立に扱われる。

BLM の変形手法は数多く提案されており、例えば、サポートベクトルマシンの代わりに線形回帰を行い、正則化項に相同性行列を利用する手法（NetLapRLS [12]）や、PKM の考え方を少しでも取り入れようとする手法（GIP [13]）等がある。しかしいずれにせよ、これらの手法のフレームは BLM と同じであり、そのため上記 2 つの問題点が残る。

3.3 行列分解による手法

上記の 2 つのアプローチのそれぞれの問題点を踏まえて、計算量やメモリ空間は抑えつつも、化合物とタンパク質のデータを（独立ではなく）融合的に扱い予測モデルを構築するという手法である [14,15]。具体的には、化合物×タンパク質の相互作用行列 Y を低次元行列 A、B に分解する。つまり、A、B はそれぞれ化合物側、タンパク質側の低次元行列であり、この時、A、B がそれぞれ化合物間、タンパク質間の相同性行列 S_d、S_t を再構築できるように分解する。言い換えて、逆の方向から説明をすれば、相同性行列 S_d、S_t を分解することによって得られる低次元行列 A、B（つまり $S_d=AA^T$、$S_t=BB^T$: T は行列の転置を意味する）が相互作用行列 Y を構成するように（$Y=AB^T$）A と B を求めるのである。つまり、化合物およびタンパク質の相同性行列を分解することによってそれぞれ得られる A、B は、言わばケミカルスペースとバイオロジカルスペースのエッセンス（因子）であり、これらエッセンスで相互作用が説明できるようにパラメータ A、B を推定する。エッセンスである低次元行列 A、B から、ケミカルスペース S_d とバイオロジカルスペース $S_{t,}$ さらに相互作用行列 Y という 3 つの入力行列すべてを構築（説明）できるように A、B を推定する。この方法は、2 種類の相同性行列と相互作用行列を融合的に使用

し相互作用を説明する。考え方が合理的で、大きな計算量やメモリ空間を必要としない。しかも、相互作用を説明する際の、ケミカルスペースとバイオロジカルスペースのエッセンスをも表示可能という利点を持つ。

3.4 性能比較

薬－ターゲット相互作用予測に対し相同性行列を用いる手法の性能比較を [15]から抜粋して表 1 に示す。評価値は precision-recall 曲線（実数値で与えられる予測により事例をソートし、ある閾値を予測実数値に対して置いた時に、閾値以上の事例の中で正例の予測率（precision）とカバー率（recall）を、閾値をずらしながら Y,X 軸にプロットしたもの）の下の面積を指す AUPR（Area Under the Precision Recall curve）であり、機械学習の分類性能評価で最も使われる AUC（Area Under the ROC Curve）に較べて、予測上位に対する性能評価により重きがおかれる。データはベンチマークとして最も使われる 4 種類のデータセットを用いている。評価手順は交差検証（クロスバリデーション）である。上記 3.3 章で紹介した行列分解による手法が CMF と MSCMF であり（CMF は化合物側、タンパク質側、それぞれ一つの相同性行列のみ用いた場合の結果）、この表から相同性行列を用いる手法の性能面での優位性が窺える。

表 1. 相同性行列を用いる手法の AUPR による性能比較。

方法		NUCLEAR RECEPTOR	GPCR	ION CHANNEL	ENZYME
PKM	**(3.1 節)**	0.514	0.474	0.663	0.627
BLM	**(3.2 節)**	0.204	0.464	0.592	0.496
NETLAPRLS	**(3.2 節)**	0.563	0.708	0.9	0.874
GIP	**(3.2 節)**	0.604	0.727	0.898	0.884
CMF	**(3.3 節)**	0.643	0.746	0.937	0.887
MSCMF	**(3.3 節)**	**0.673**	**0.773**	**0.937**	**0.894**

また、MSCMF では、複数の相同性行列に対する重みを学習可能で、重みから相同性行列の予測への寄与を測ることができる。表 2 に結果を示す [15]。GO は Gene Ontology 上の距離から計算した相同性であり、MF は Gene Ontology の Molecular Function のカテゴリの情報を用いた距離, 同様に BP は Biological process のカテゴリ情報により相同性を計算している。また、PPI はタンパク質間相互作用ネットワーク上の距離から計算した相同性である。この結果から配列相同性の寄与は GPCR を除き意外に低いことや、GO の 2 つの相同性はほぼ同様に予測に寄与することが窺える。

表 2. ターゲットの相同性行列に対する重みの学習結果の典型例

相同性行列	NUCLEAR RECEPTOR	GPCR	ION CHANNEL	ENZYME
配列相同性	0	0.5297	0	0
GO (MF)	0.4409	0.1286	0.5262	0.3827
GO (BP)	0.5591	0	0.4738	0.3652
PPI	0	0.3417	0	0.2521

4. おわりに

薬とターゲットの相互作用予測に対する機械学習手法を俯瞰し、特に化合物とタンパク質の相同性行列を用いるアプローチに関して、代表的な手法とその比較を行った。相同性を有効に使うことにより、予測精度の向上のみならず、予測に重要な要因と予測に有効な相同性を知ることが可能になる。このアプローチでは、相同性を空間と同様に扱い、薬とターゲットの空間を相互作

用という観点から統合的に扱う。一方で、現在既知の相互作用は非常に疎であり、相同性行列と相互作用の空間を構成するよう推定した低次元行列（因子）が、既存データにオーバーフィットしやすいという問題（所謂 me-too-drug の問題）があり得る。これはデータ獲得コストが高くデータ量が十分でない場合にしばしば見られる問題だが、今後、実験面でのハイスループット技術の進展等によるデータや知見の増加と、同時に、そのような問題をより考慮した機械学習技術の革新による解決が望まれる。

最後に、これは読者の興味からやや外れるかもしれないが、機械学習にとって、今回紹介した相同性の問題設定は一般性があり、様々な応用に適用可能であることを述べたい。特に、データマイニングにおける典型的な問題、レコメンデーションも対象となる。レコメンデーションでは、ユーザ集合と商品集合があり、ユーザと商品間の購買情報がある。既知購買情報を利用して、未知の購買情報を推定する。これは、化合物集合とタンパク質集合があり、化合物とタンパク質間の既知相互作用から未知相互作用を予測する問題と同じである。さらに、化合物間相同性、タンパク質間相同性と同様に、ユーザ間、商品間の類似性情報から相同性を入力可能である（特徴ベクトルも可能）。従って、薬―ターゲット相互作用予測問題は、レコメンデーションの問題と同じである。今後、薬―ターゲット相互作用予測への機械学習技術の革新がレコメンデーション技術の進歩につながる可能性があり、また、逆も真である。実際に MSCMF と同様の行列分解の技術がレコメンデーション（協調フィルタリング）でも提案・利用されている [16]。ただ、実データの観点からみると違いがある。すなわち、レコメンデーションでは、ユーザ数は数百万～数千万、商品も数十万に及ぶことさえあるビッグデータである。一方、タンパク質は 1 万程度の種類に留まる。従って、データサイズに違いがあり、実際、薬－ターゲット相互作用予測に非常に有効な行列分解は、レコメンデーションに対しては、よりスケーラビリティの改善が要求される。いずれにせよ、このような複数分野での応用の存在が様々な刺激となり、技術革新がより進むと予想される。

謝辞

紹介した研究の中で、著者が含まれる研究は、多くの共同研究者の方々による成果である。特に、中国復旦大学の Shanfeng Zhu 先生、彼の研究室の学生であった Xiaodong Zheng さん、Hao Ding さん、また、北海道大学の瀧川一学先生、東京大学の津田宏治先生には、多岐に渡りご教示いただいた。彼らの努力により、私を含めて関連分野の多くの方々が新しい知見を得ることが出来た。研究推進には、JST BIRD、科研費＃24300054、京都大学化学研究所若手研究者受入事業、京都大学化学研究所共同利用・共同研究課題＃2014-27、2015-33 のサポートを受けた。最後に、執筆の機会を与えていただいた SAR News 関係者の方々に厚く御礼申し上げる。

参考文献

[1] Hopkins, A. Drug discovery: predicting promiscuity, *Nature*, **462**(7270), 167–168 (2009).
[2] https://www.ebi.ac.uk/chembl/
[3] Hastie, T., Tibshirani, R. and Friedman, J. The Elements of Statistical Learning, Springer (2009).
[4] Nagamine, N. and Sakakibara, Y. Statistical prediction of protein chemical interactions based on chemical structure and mass spectrometry data, *Bioinformatics*, **23**(15), 2004–2012 (2007).
[5] Jacob, L. and Vert, J-P. Protein-ligand interaction prediction: an improved chemogenomics approach, *Bioinformatics*, **24**(19), 2149–2156 (2008).
[6] Takigawa, I., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., Mining significant substructure pairs for interpreting polypharmacology in drug-target network, *PLoS One*, **6**(2), e16999 (2011).
[7] Ding, H., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Zhu, S. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: a brief review, *Briefings in Bioinformatics*, **15** (5), 737-747 (2014).
[8] Lipinski, C. and Hopkins, A. Navigating chemical space for biology and medicine, *Nature*, **432**(7019), 855-861 (2004).
[9] Yabuuchi, H., Niijima, S., Takematsu, H., Ida, T., Hirokawa, T., Hara, T., Ogawa, T., Minowa, Y., Tsujimoto, G., and Okuno, Y. Analysis of multiple compound–protein interactions reveals novel bioactive molecules, *Molecular Systems Biology*, **7**, 472. doi:10.1038/msb.2011.5 (2011).

[10] Zhu, S., Okuno, Y., Tsujimoto, G. and Mamitsuka, H. A probabilistic model for mining implicit "chemical compound - gene" relations from literature, *Bioinformatics*, **21**(Suppl 2), ii245-ii251 (2005).

[11] Bleakley, K. and Yamanishi, Y. Supervised prediction of drug-target interactions using bipartite local models, *Bioinformatics*, **25**(18), 2397–2403 (2009).

[12] Xia, Z., Wu, L-Y., Zhou, X., and Wong, S. Semi-supervised drug-protein interaction prediction from heterogeneous biological spaces, *BMC Systems Biology*, **4**(Suppl 2), S6 (2010).

[13] van Laarhoven, T., Nabuurs, S. B. and Marchiori, E. Gaussian interaction profile kernels for predicting drug–target interaction, *Bioinformatics*, **27**(21), 3036–3043 (2011).

[14] Gönen, M. Predicting drug–target interactions from chemical and genomic kernels using Bayesian matrix factorization, *Bioinformatics*, **28**(18), 2304–2310 (2012).

[15] Zheng, X., Ding, H., Mamitsuka, H. and Zhu, S. Collaborative matrix factorization with multiple similarities for predicting drug-target interactions. In *ACM SIGKDD*, 1025–1033. ACM (2013).

[16] Gu, Q., Zhou, J. and Ding, C. H. Q. Collaborative filtering: Weighted nonnegative matrix factorization incorporating user and item graphs. In *SDM*, 199–210. SIAM (2010).

///// Cutting Edge /////

データマイニングとしての多重標的相互作用解析

北海道大学　瀧川一学

1. はじめに

生物活性を発現する低分子化合物は応用的な意味でも科学的な意味でも大変興味深い。文字通り、それは毒にも薬にもなり得る。低分子とは言え、合成可能な化合物の種類は 10^{60} を超えるほど膨大であり Chemical Space や Chemical Universe とも呼ばれてきた [1-3]。また、近年は新薬上市のハードルが飛躍的に高まっていることから、抗体医薬品やタンパク製剤などのバイオ医薬品へのシフトも注目されているとは言え、低分子医薬品は未だ製薬業界の売り上げの多くを担っている伝統的かつ主力的対象でもある。

にも関わらず、その作用機序の理解となればまだまだ非常に奥が深そうである。細胞とは大規模な化学反応工場であるとするなら、そのような複雑な系へ放り込まれた外的な化合物がどのような作用を経るのかを理解するにはどうすれば良いのだろうか。医薬品であれば、経口投与にせよ、非経口投与にせよ、そもそも薬理効果を発揮する場所まで到達するだけでも複雑なルートを経由し多数の作用を受ける。このような薬物動態の実態は医薬品の副作用や安全性を理解する上でも重要となるが、その複雑な作用機序に至るプロセスの全容を一体どのような形で理解できるのであろうか。創薬における医薬品開発の長年の経験や幅広い情報収集に基づく職人芸的な勘やセレンディピティは、どのように醸成されるのだろうか、あるいは、果たして実体のあるものなのだろうか。その上、医薬品開発では、候補化合物は分解されずに安定に合成できるのか、実験室だけではなく工場で安定に大量生産できるのか、といった物性をも考慮しなければならないとしたら、10^{60} の天文学的な数の可能性からの候補化合物探索は楽観的に 3K(経験と勘と根性)に頼るにはあまりに遠大すぎる。

我々はこうした関心に答える一つのアプローチとして、近年計測可能となってきた様々なレベルの実験データや、公的リポジトリなどを通じた大規模なデータの蓄積や共有を背景に、多種多様なデータの横断的な情報解析に基づく知識発見手法の研究を行ってきた。本稿では一つの事例として、低分子化合物の多重標的相互作用の大規模プロファイリング研究[4]の背景とその周辺を概説する。我々はデータマイニング・機械学習技術の研究者でもあり、単純な法則への還元主義が行き詰まるほど複雑な系の理解には、系が生み出す多様なレベルの情報の包括的理解が鍵になると考えている。ICT やビジネス業界における利用は既に実用的に確立しつつあるが、創薬における近年のビッグデータ利活用の需要[5]を考えても、こうした知識発見技術の高度化・多様化が今後の科学的な知見を支える技術基盤となっていくことを期待したい。

2. Multitarget Drugs, Drug Promiscuity, Polypharmacology

近年、医薬品化合物の臨床有効性や安全性は、個々の標的に対する作用のみではなく、生体内に存在する多数のタンパク質に対する横断的な活性プロファイルによって規定されるということが広く認識されるようになってきた[6-10]。低分子医薬品は分子が小さいために、そもそも狙っていない組織や細胞に薬物が届くのを完全に防ぐことは難しい。その上、近年までの研究で、承認医薬品ですらその多くは狙っていない様々な標的と相互作用していることが確認されている。伝統的にはこうした複数の標的との相互作用(Drug Promiscuity)は副作用を可能な限り避けるため、望ましくない性質としてむしろ嫌忌されてきたと言えるが、近年では逆に複数の標的を適切に調節すること(多重標的性、Polypharmacology)こそが医薬品の臨床有効性の面でも安全性の面でも非常に重要であると考えられるようになってきた[11-16]。特に、がんや中枢神経疾患など複雑な多因子性疾患の治療において、この多重標的性は重要であると認識されており、実際に、がんのキノーム[17]や GPCR[18]などについては特に注力して研究が行われている。また、近年

では多重標的性の情報解析による探索と評価系の自動化を組み合わせて、狙った多重標的に作用する化合物の導出の成功例も報告されるようになっている[19-21]。

この多重標的性の理解は、実用的な意味でも重要である。近年では製薬会社の開発費用はただでも年々増加傾向にある上、規制面の圧力も強まっており、コストがかさむ開発後期での失敗を低減するための取り組みは重大な関心事である。可能な限り、臨床開発段階ではなく、創薬段階で、医薬品候補の確実な ADME(吸収・分布・代謝・排泄)の薬物動態や毒性を予測することがますます望まれていると言える。増加する臨床試験の後期フェーズでの試験中止の主要因は不十分な臨床有効性および不十分な臨床安全性(毒性)である[22]。医薬品候補として特定の標的にのみ選択的に非常に強く作用する化合物が得られていても、後になって臨床有効性が不十分となる事例はいくつも報告されている。だからと言って、標的類似のタンパク質や同一パスウェイ上のタンパク質にも作用するようにしたために、それ以外の多数の非標的とも作用してしまってはただ副作用や毒性に繋がるだけである。したがって、望ましい標的セットに作用する医薬品開発のためには、そもそも現行の承認医薬品を始めとする化合物がどのような標的セット(設計時の非標的を含む)と作用しているのか、Polypharmacology パターンの網羅的理解が必要となる。

3. Drug-Target Network と Network Pharmacology

Polypharmacology が重要であると分かったところで、医薬品候補化合物の一つ一つをゲノムがコードする 2 万超の遺伝子産物のプロテオーム全体に対してスクリーニングするのは、いくら系がハイスループット化したとは言え、まだまだ現実的ではない。前述したように合成可能な低分子化合物の総体である Chemical Universe は 10^{60} と言われている。例えば、PubChem には 2015 年 9 月 14 日現在で 60,810,195 個の化合物が登録されており、何らかのバイオアッセイで活性を示すものだけに限っても 1,000,088 個になる。一方、標的になり得るタンパク質のほうも所謂 Druggable[23,24]なものだけに限っても 7,700 個程度は存在すると言われる[25]。医薬品化合物が作用する標的の多くが膜タンパク質であることを考えれば、高解像な X 線結晶構造が必要となるドッキングシミュレーションによる置き換えもかなり限定的にならざるを得ない。酵素などでさえ、近年ではダイナミックに立体構造を変化させるコンフォメーションの変化の重要性が指摘されており、立体構造は結晶構造のように静的なものではないという認識も度々問題にされる。

このような背景から、現行の医薬品や医薬品候補として開発が進んでいる低分子化合物がプロテオームとどのように相互作用を起こしているのかを調べる方法として、その相互作用ネットワーク(Drug-Target Network)の多角的なデータ解析に関心が注がれてきた。医薬品と標的の相互作用ネットワークが多様な個別の情報(遺伝子の発現や制御のパスウェイ、遺伝子と疾患との関係、化合物の特性や既知機能、タンパク質間相互作用、など)とどのように結びついているのか全体像を理解できれば、Polypharmacology のパターンと仕組みを合理的な知見として医薬品設計や医薬品候補化合物の作用機序理解へ利活用することが期待できる。こうした流れを組む研究は、いわゆるネットワーク生物学の隆盛とも相まって Network Pharmacology とも呼ばれている[26]。

Paolini *et al.* [27]では、創薬化学で利用されてきた複数の構造活性相関(SAR)データの統合的解析により、医薬品や化合物が標的としてきたタンパク質が網羅的に同定された。公的なイニシアチブにより整備されているデータはあったものの、SAR データの多くは商用データベースや文献に散在しており、基本となるデータバンクが存在しなかった。したがって、複数のアノテートされているデータセットを化合物の一意的表現を介して統合した、単一の網羅的データウェアハウスをまず構築している。Pfizer 社内部の 60 万を超える SAR のデータ（IC_{50}値など）を商用のスクリーニングデータおよび文献等のデータと統合し、その規模は 480 万化合物(そのうち 27.5 万化合物が「活性あり」)となっている。解析の結果、836 遺伝子が信頼性を持って標的として同定され、うち 727 遺伝子は少なくとも 1 つの化合物と<10 μM の結合親和性を持ち、529 遺伝子は Rule of 5 を満たす低分子化合物と<100 nM の結合親和性を持っていた。このデータウェアハウス中の 27.5 万の「活性あり」化合物について、その 65%が単一標的, 35%が一つ以上の標的と相互作用することが確認されている。論文中ではタンパク質ファミリごとの統計や、特に標的にされる度合いの高いタンパク質の詳細などが多角的に解析されている。また、構築したデータは化合物と標的についてのマトリックスデータとなり(SAR データがないペアは欠損値)、活性値を予測するベイズ確率モデルの構築と評価も併せて行っている。

Yıldırım *et al.* [28]では、オープンに利用できるDrugBankデータベースからDrug-Target Networkを構築している。1,178個のFDA承認医薬品及び3,074個の医薬品候補として開発中の化合物を含む計4,252化合物が登録されており、FDA承認医薬品の標的は394タンパク質であった。この相互作用ネットワークのうち標的が既知の部分に対して、ネットワーク生物学の流れを組むネットワーク解析を行っている。特に、遺伝子-疾患ネットワーク、遺伝子発現データ、タンパク質間相互作用データ、など他の種類の相互作用や知識データを介して、承認医薬品の間の間接的な関係性をネットワークにマッピングし詳細に解析している。もし医薬品が各々一つの標的にしか作用しないとすれば、この医薬品のネットワークは孤立したネットワーク形状になるはずであるが、実際には強く結合した連結なネットワークとなり、多重標的的相互作用が裏付けられている。この研究を契機として、Mestres *et al.* [29]など、相補的なネットワーク解析が多数研究された。

Keiser *et al.* [30]では、標的となるタンパク質の特徴付けのために、そのリガンド間のトポロジカル記述子による構造類似性を用いたタンパク質の分類や、タンパク質間の関連付けを行っている。先行研究[27,28]の Drug-Target Network では相互作用ネットワークを点と線として解析するため、全く同じリガンドをいくつ共有しているかがタンパク質間の関連付けとなっていた。そこで、その拡張として、タンパク質機能を配列類似性から分析するように、全く同じでないが構造的に似ているリガンドを共有しているかを考慮した解析方法 Similarity Ensemble Approach (SEA)を提案している。実際に MDL Drug Data Report (MDDR) から取得した246個の受容体のリガンドセットに対して、65,000個以上の化合物を用いて解析を行っている。興味深いことに、同じ受容体ファミリに作用するリガンド間の構造類似性は神経伝達物質受容体では高くはない。また、リガンドの構造類似性を元にした情報解析により意外な標的の可能性も検出されている。解析により、メタドン、エメチン、ロペラミドは各々、M3 ムスカリン受容体、α2 アドレナリン受容体、NK2 ニューロキニン受容体を新たに阻害しうることが示唆され、これは実験的にも確認された。

さらに、この解析法SEAを用いて、Keiser *et al.* [31]では3,665個のFDA承認医薬品と医薬品候補として開発中の化合物の再解析を行い、既存の医薬品・医薬品候補について新たな標的の探索を行っている。通常、タンパク質の標的の探索には配列や立体構造などを用いたバイオインフォマティクス解析が用いられるが、SEA はその標的に結合するリガンドのトポロジカルな構造類似性しか使わない(類似性はBLASTと同様のE-Valueで評価される)。まず、対象の3,665個の化合物について、上述のMDDRから得た246個の受容体に作用する65,000個のリガンドに対する構造類似性を計算し、得られた 7,000 個程度の非標的タンパク質-化合物ペアについて、自明なもの、既知のリガンドと類似性の高いもの、等を除外し、3,800個の非標的タンパク質-化合物ペアを得ている。このうち184個について文献探索(Retrospective解析)を行い、うち42個が既知相互作用であった。文献にも引っかからない残った構造のうち入手しやすい 30 個について in vitro、in vivo 実験(Prospective解析)を行っている。実際に実験的に検査されたものは30とわずかな割合ではあるが、テストされた30のうち23の新しい相互作用が実験的に確認され、うち5つは<100 nM の結合親和性が得られた。既知の医薬品や医薬品候補に対してこのような割合と信頼性で新たな相互作用が発見されたことにより、現在のDrug-Target Network[28]の真の形はもっと密なネットワークであることが示唆されている。

4. 有意な共起部分構造ペア同定に基づく多重標的相互作用プロファイリング

Keiser *et al.* [30,31]の結果は、リガンドの構造類似性を Drug-Target ネットワークと関連づけることで、実際に実験的にも新たな相互作用が発見されており、興味深い解析法である。ここで、リガンドの構造類似性の計算はトポロジカルな記述子であるDaylight Fingerprint表現のTanimoto係数に基づいている。本節では、こうした従来研究の問題点を議論とするとともに、それらに対処する試みとして、化合物を分子グラフ、標的をアミノ酸配列で表現した際に、多重標的的相互作用を特徴づける因子となる部分構造特徴のペアの統計的探索により、多重標的性プロファイリングを行った研究[4]を紹介する。

4.1 化合物構造の分子グラフ表現とグラフマイニング

Keiser *et al.* [30,31]でリガンドの構造類似性を測る場合には伝統的な Daylight Fingerprint によるトポロジカル記述子が用いられている。近年では PubChem の類似性検索・部分構造検索の効率化や統計的な解析のために用いられる PubChem Fingerprint、創薬実務の標準的なツールである SciTegic 社(現 BIOVIA 社)の商用ソフトウェア Pipeline Pilot に搭載され広く使われるようになっている Extended Connectivity Fingerprint (ECFP)などの Circular Fingerprint のように、データから自動生成されるトポロジカルな記述子セットは大規模な構造式データの解析や情報処理の基本的な道具となっている。Polypharmacology の解析の場合、前述したように網羅的な解析のためには計測が必要な特性、立体的な特性、量子化学的な特性に依らない特徴付けが望ましいため、構造式さえ分かれば手軽に得られるこうした一次構造ベースの手法が活用できる。

これらのトポロジカルな記述子はその 2 次元の構造式のみから計算されるため 2D Fingerprint とも呼ばれるが、その計算は対象分子の構造式を何種類かの点と線で抽象化した「グラフ構造」として分子グラフで表現して行われる。図 1 に示すのは多重標的性を持つ代表的な抗がん剤であるイマチニブ(Novartis 社グリベック)及びスニチニブ(Pfizer 社スーテント)の構造・骨格および 3 種類の分子グラフ表現の例である。分子グラフは頂点と辺からなる「グラフ構造」というネットワーク様の表現で計算機内に保持され、記述子計算が行われる。図 1 では頂点ラベルのみ表示しているが、頂点と辺には各々何種類かのラベルが付与される。オリジナルの ECFP では Daylight atomic invariants という頂点ラベル形式が用いられるが、計算アルゴリズムは特定の頂点ラベル形式に依存するものではないため、例えば SYBYL MOL2 形式で計算される SCFP やファーマコフォア形式で計算される FCFP など用途によってバリエーションが知られている。RDkit や Chemical Development Kit (CDK)などのオープンソースのケモインフォマティクスツールでも ECFP 相当の記述子の計算が可能である。詳細は参考文献[32]などに譲るが、トポロジカルな記述子の差はこの分子グラフからどのような部分構造を抽出するかに依存している。Daylight Fingerprint のような Fingerprint は Path-based 型とも呼ばれ、分子グラフに含まれる直線上のパスのバリエーションにより分子を特徴づけするのに対して、ECFP は Circular 型と呼ばれ、各々の頂点の周辺の部分構造、例えば各々の頂点とその隣接頂点からなる部分構造の種類、さらに隣接頂点の隣接頂点まで拡張した部分構造の種類、として決まった範囲までの部分構造をすべて調べ上げその種類のバリエーションにより分子を特徴付けする。

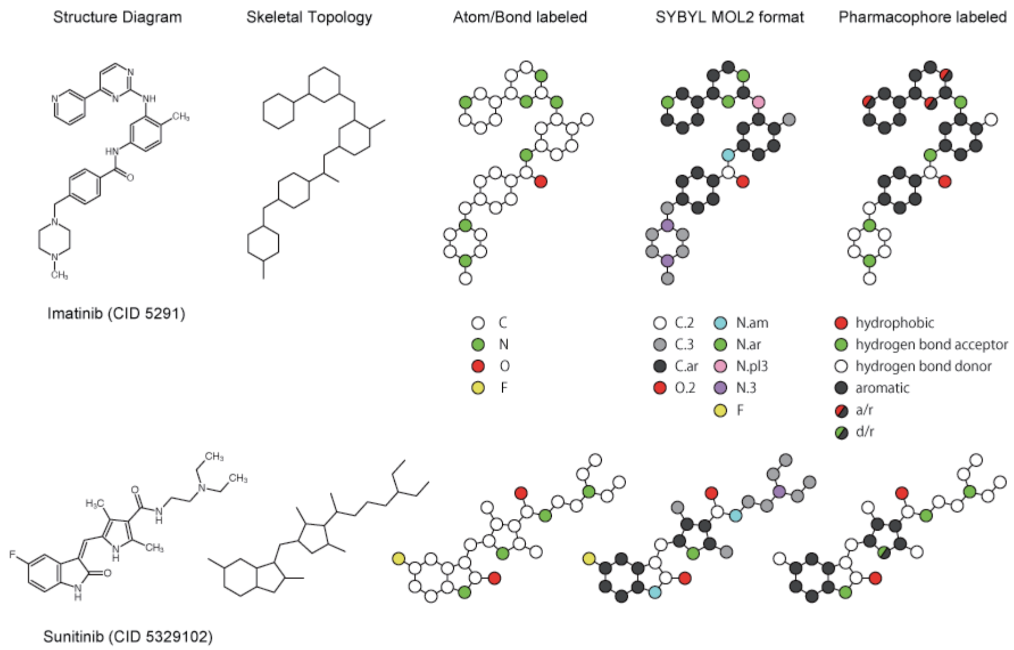


図 1. イマチニブ及びスニチニブの構造・骨格とその分子グラフ表現

異なる分子に含まれるパスや Circular 部分構造の数は一般には異なるため、通常は Hashed Fingerprint という手法により固定長のビット表現に格納するが、この処理には情報の損失があり、ヒューリスティックな対処法ではある。そこで、記述子計算や類似性計算のための表現にとどまらず､分子グラフ表現そのものを解析対象としてデータマイニングや機械学習を適用するグラフマイニング手法とその化学構造の情報解析での利活用が研究されている[32,33]。例えば、あるライブラリに含まれる化合物セットがどのような特徴を持っているかを理解するには､構造類似性でグループ化するのみではなく、各々の化合物を分子表現グラフで保持して、その化合物セットに頻出する部分構造パターンを調べ上げることが考えられる。このように与えられたグラフセットに対して、決まった割合以上で生起する部分構造(部分グラフ)を効率的に全列挙する問題は、データマイニングの分野では「頻出部分グラフの列挙」として一つの研究課題を形成している。バリエーションとして、グラフセット A には頻出するが、グラフセット B には頻出しない部分構造パターンの探索･列挙や､各々のグラフに付与された K_i や IC_{50} などの SAR 活性値に対して、分子グラフ構造そのものから回帰をかけ、分子グラフ表現から SAR 活性値を直接予測する機械学習モデルを構築するなど、近年のデータマイニング・機械学習研究の進展により、発展的な解析手法が開発されてきている。

4.2 改良医薬品(me-too drugs)と不完全なデータによるバイアス問題

Drug-Target Network に内在する問題として､収集できるデータの不完全さと特定の対象に関するデータ数の偏りの問題が指摘されてきた[34]。既存の医薬品の標的には明らかな偏りがあり、当然現状のデータにも特定の標的に関するものがアンバランスに多い。同様に、製薬業界や科学が対象としてきた化合物にも､開発しやすいものや科学的に興味深いものなど特定の偏りがある。創薬においては、全く新規の骨格を持つ新薬を作るためのハードルが非常に高いため、基本骨格は既存の特許化合物から出発して、その構造を改変して薬効や副作用を改良した改良医薬品(follow-on drugs, me-too drugs, me-better drugs)が多数存在する[28]。画期的新薬が出たあと各社がこぞって改良医薬品を開発しゾロゾロと出てくる類似医薬品ということで､画期的新薬はピカ新、同様の骨格を元にした後発の改良医薬品はゾロ新などと呼ばれてきた。これらは構造が似ている上、もともと同じ標的を念頭に設計されるため、Drug-Target の予測を単純に評価してしまうとこうした予測が自明である多数の構造により､かなり予測精度に楽観的にバイアスがかかることが指摘されている[35]。また、予測精度の評価もこのような偏りを持つ既存データのクロスバリデーションにより行われるため､予測精度の論文値にはかなり楽観的なバイアスが存在するとも言われている [39,40]。その一方で、MMP (Matched molecular pair)解析[36,37]によって、構造上は非常に類似しているが一部の官能基の置換で多重標的性に顕著な差異が生じる Promiscuity Cliff [10,39]の例も確認されている。統計的な解析や予測モデリングは対象としているデータの質に当然依存しており､データ中に顕著に現れる特徴はそのまま予測モデルに反映されてしまう場合が多い。また、そもそも IC_{50} 値ベースの SAR データと *K*i 値ベースの SAR データでは信頼性も結果が異なり、特に IC_{50} 値を利用する場合、異なるアッセイの SAR データの統合によって実際より多くの多重標的性が観測され得るといった指摘[10]も、Polypharmacology 研究におけるデータ精査の重要性と難しさの一端を示すものである。アカデミックの世界での Polypharmacology 解析の評価基盤となっているオープンなデータベースである DrugBank[41]や PubChem の活用[42]については、特にこうした内在するバイアスの問題が避けられないため、実践的な予測モデリングのためにもデータ自体の直接的な精査と解釈およびそれを念頭にした情報解析は一つの重要な因子である。

4.3 共起する部分構造ペアの同定と統計的有意性判定

Takigawa *et al.* [4]では､現在得られている医薬品-標的間相互作用データにどのような傾向や偏りがあるのかを直接的に分子特徴に関連付けて精査するため､化合物を分子グラフ、標的をアミノ酸配列で表現し､相互作用するペアに有意に現れる部分構造特徴ペアを調べ上げる新たなデータマイニング手法を構築した。先行研究により、少なくとも現状の相互作用データには歴史的な医薬品開発の経緯に起因する偏り(特定の標的や基本骨格類似の構造のデータ数が顕著に多い

等)が指摘されていた。また、既存の医薬品に対する新たな相互作用が実験的にも確認され、現状のデータのカバレッジはまだまだ低く、相互作用ネットワークには未知の相互作用が多数存在し、真の姿は現在明らかになっているよりも密な結合をしているとも示唆されていた。そこで、以下のように構築したアルゴリズムとパブリックな相互作用データを用いて、どのような特徴パターンが現在の多重標的相互作用データを特徴づけているのか、詳細な解析を行った。

まず、相互作用する化合物とタンパク質のペアと、相互作用が確認されていない化合物とタンパク質のペアを比較した時に、前者に統計的に有意に出現するような化合物の部分構造とアミノ酸の部分配列の「部分構造ペア」を効率的に全て調べ上げるアルゴリズムを構築した。この手法を用いて、その時点での DrugBank の最新版であった ver 2.5 から得た 4,191 化合物と 4,632 標的の間の 11,219 相互作用をもとに、それらの相互作用の 5%以上で共有されていて多重標的相互作用に関連している可能性がある部分構造ペア 41,543,488 個を全て調べ上げ、相互作用が確認されていないペアと比べて相互作用するペアにのみ統計的に有意に現れる部分構造ペアのうち、p 値の小さい上位 10,000 個の詳細な解析結果を報告している。11,219 個の既知相互作用はこれら 10,000 個の部分構造ペアの有無による Fingerprint (GRASP Fingerprint)により 11,219×10,000 のマトリクスで表現される。この表現に階層的クラスタリングを適用した結果、FDA 承認医薬品の 75%を含む 8 つの特徴的な多重標的相互作用群が同定でき、各々は特徴的なタンパク質ファミリに対して特に密な多重標的相互作用を起こしていることが明らかになった。これらの相互作用群は化合物の類似性のみ、タンパク質の類似性のみを用いた解析では同定できないものであった。この結果は一つには後発の改良医薬品の構造と標的の偏りに起因するものと考えられるが、近年の研究でも無関係のタンパク質ファミリをまたぐ多重標的相互作用は相対的に稀であることが示唆されており[10]、現状のデータに内在する Polypharmacology は主にいくつかの特徴的なパターンを持つと言える。また、FDA 承認医薬品以外の開発中の医薬品候補化合物についてはその一部は承認薬の明確なクラスタに包含され、me-too/me-better の傾向が確認されたが、大半はかなりバラバラの分子特徴から構成され顕著なクラスタを形成しなかった。このような開発中候補化合物や、主要な多重標的相互作用クラスタに含まれなかった承認医薬品に関しては、特定のメジャーな標的に対して集中的に開発されてきた承認医薬品に偏っている現データでは、それらの Polypharmacology 研究のための相互作用データがまだ不十分であると考えられる。

この手法の最も特徴的な点として、低分子化合物とその標的タンパク質の相互作用を各々の分子特徴から特徴づける際に、局所的な部分特徴に着目した点があげられる。先行研究や予測モデリングで行われていたように化合物やタンパク質の類似性を測る際には既存の非局所的な類似性指標を用いることが多いが、その場合、単に基本骨格が同じ化合物ペアや、またタンパク質の一次構造に対してこの方針を採用すると、単に配列相同性の高い同一ファミリのタンパク質ペアを考えることになってしまい、相互作用ネットワークに化合物カテゴリやタンパク質ファミリのアノテーションを関連付ける先行研究と同様の解析に帰着してしまう可能性が高い。むしろ、相互作用を成立させるために必要な機能部位やフラグメント、結合ポケットでのコンタクトを形成するための分子特徴など、局所的な特徴が組み合わされて相互作用が特徴付けられていると捉えたほうが興味深い[43]。この手法で検出された有意な部分構造ペアの一つ一つは小さいフラグメントと長さ 3 ほどのアミノ酸配列のペアでありランダムな化合物-配列ペアにも出現しうるものであるが、上位 10,000 部分構造ペアの生起の組合せパターン(GRASP Fingerprint)となると、大変興味深いことにランダムなペアや相互作用しないペアには出現しづらいものである。これら部分構造ペアとその共起パターンは DrugBank データから我々が提案するアルゴリズムにより抽出されたものであるが、タンパク質のデータベース PDB で結合リガンドが確認されている相互作用ペアのうち DrugBank に存在しない相互作用ペアでも出現しやすいことも確認されており、多重標的性相互作用の一次構造による特徴付けの可能性を示唆するものと考えている。論文中では、実際に導出された最も有意性スコアが高かった部分構造ペアのクラスタの既知立体構造へのマッピングや、PubChem BioAssay の「活性あり」化合物 140,937 個と Druggable Genome の基準を満たす 6,919 個のタンパク質の全 975,243,103 ペアについて、DrugBank の既知 11,219 相互作用ペアに対する上位 10,000 部分構造ペアの組合せ生起の類似度比較も行っている。

5. おわりに

本稿では我々の研究[4]の背景にある多重標的相互作用解析の周辺について概説した。表現型ベースのスクリーニング[44]、副作用ベースのスクリーニング[45]、など相互作用予測には興味深い成功事例が報告されてきたが、近年もまだまだ進展中の話題であり、GPCR の立体構造研究の進展[46]を背景にした多重標的相互作用の結合サイト解析[47]、多重標的性を利用したキナーゼに対する相互作用の機械学習予測[48]など興味深い成果が報告されている。利用できる高精度なデータの整備や多重標的 QSAR(mt-QSAR)の開発を含め、今後の情報解析技術の進展により多重標的相互作用の機序や実態についての理解が進むことを期待したい。

謝辞

執筆の機会を与えて頂きました日本薬学会構造活性相関部会ならび貴重なコメントを頂きました編集委員の方々に大変感謝致します。本稿で紹介した研究[4]は京都大学の馬見塚拓先生、東京大学の津田宏治先生との共同研究として実施されたものです。また、本稿の執筆や調査は、科研費#26330242、#26120503、京都大学化学研究所共同利用・共同研究課題#2014-27、#2015-33の支援を受けたものです。

参考文献

[1] Kirkpatrick, P. and Ellis, C. Chemical space, *Nature*. **432**, 823 (2004).

[2] Fink, T., Bruggesser, H. and Reymond, J.-L. Virtual exploration of the small-molecule chemical universe below 160 daltons, *Angew. Chem. Int. Edit.* **44**, 1504-1508 (2005).

[3] Ruddigkeit, L., van Deursen, R., Blum, L. and Reymond, J. -L. Enumeration of 166 billion organic small molecules in the chemical universe database GDB-17, *J. Chem. Inf. Model.* **52**(11), 2864-2875 (2012).

[4] Takigawa, I., Tsuda, K. and Mamitsuka, H. Mining significant substructure pairs for interpreting polypharmacology in drug-target network. *PLoS One*. **6**(2), e16999 (2011).

[5] Hu, Y. and Bajorath, J. Learning from 'big data': compounds and targets. *Drug Discov Today.* **19**(4), 357-360 (2014).

[6] Roth, B. L., Sheffler, D. J. and Kroeze, W. K. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat. Rev. Drug Discov*. **3**(4), 353-359 (2004).

[7] Mencher, S. K. and Wang, L. G. Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue). *BMC Clin. Pharmacol.* **5**(3), (2005).

[8] Frantz, S. Drug discovery: playing dirty. *Nature*. **437**(7061), 942-943 (2005).

[9] Medina-Franco, J. L., Giulianotti, M. A., Welmaker, G. S. and Houghten, R. A. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. *Drug Discov. Today*. **18**(9-10), 495-501 (2013).

[10] Hu, Y. and Bajorath, J. Compound promiscuity: what can we learn from current data? *Drug Discov. Today*. **18**(13-14), 644-650 (2013).

[11] Hopkins, A. L., Mason, J. S. and Overington, J. P. Can we rationally design promiscuous drugs? *Curr. Opin. Struct. Biol.* **16**(1), 127-136 (2006).

[12] Hopkins, A. L. Drug discovery: Predicting promiscuity. *Nature*. **462**(7270), 167-168 (2009).

[13] Metz, J. T. and Hajduk, P. J. Rational approaches to targeted polypharmacology: creating and navigating protein-ligand interaction networks. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **14**(4), 498-504 (2010).

[14] Peters, J. U. Polypharmacology—foe or friend? *J. Med. Chem*. **56**(22), 8955-8971 (2013).

[15] Jalencasa, X. and Mestres, J. On the origins of drug polypharmacology. *Med. Chem. Commun*. **4**, 80-87 (2013).

[16] Anighoro, A., Bajorath, J. and Rastelli, G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. *J. Med. Chem.* **57**(19), 7874-7887 (2014).

[17] Knight, Z. A., Lin, H. and Shokat, K. M. Targeting the cancer kinome through polypharmacology. *Nat. Rev. Cancer.* **10**(2), 130-137 (2010).

[18] Jacobson, K. A., Costanzi, S. and Paoletta, S. Computational studies to predict or explain G protein coupled receptor polypharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* **35**(12), 658-663 (2014).

[19] Besnard, J., Ruda, G. F., Setola, V., Abecassis, K., Rodriguiz, R. M., Huang, X. P., Norval, S., Sassano, M. F., Shin, A.I., Webster, L. A., Simeons, F. R., Stojanovski, L., Prat, A., Seidah, N. G.,

Constam, D. B., Bickerton, G. R., Read, K. D., Wetsel, W. C., Gilbert, I. H., Roth, B. L., Hopkins, A. L. Automated design of ligands to polypharmacological profiles. *Nature*. **492**(7428), 215-20 (2012).
[20] Reutlinger, M., Rodrigues, T., Schneider, P. and Schneider G. Multi-objective molecular de novo design by adaptive fragment prioritization. *Angew. Chem. Int. Edit.* **53**(16), 4244-4248 (2014).
[21] Rodrigues, T., Hauser, N., Reker, D., Reutlinger, M., Wunderlin, T., Hamon, J., Koch, G. and Schneider, G. Multidimensional de novo design reveals 5-HT2B receptor-selective ligands. *Angew. Chem. Int. Edit.* **54**(5), 1551-1555 (2015).
[22] Khanna, I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. *Drug Discov. Today*. **17**(19-20), 1088-1102 (2012).
[23] Hopkins, A. L., Groom, C. R. The druggable genome. *Nat. Rev. Drug Discov*. **1**(9), 727-730 (2002)
[24] Overington, J. P., Al-Lazikani, B. and Hopkins, A. L. How many drug targets are there? *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**(12), 993-996 (2006).
[25] Griffith, M., Griffith, O. L., Coffman, A. C., Weible, J. V., McMichael, J. F., Spies, N. C., Koval, J., Das, I., Callaway, M. B., Eldred, J. M., Miller, C. A., Subramanian, J., Govindan, R., Kumar, R. D., Bose, R., Ding, L., Walker, J. R., Larson, D. E., Dooling, D. J., Smith, S. M., Ley, T. J., Mardis, E. R. and Wilson, R. K. DGIdb: mining the druggable genome. *Nat. Methods.* **10**(12), 1209-1210 (2013).
[26] Hopkins, A. L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat. Chem. Biol*. **4**(11), 682-690 (2008).
[27] Paolini, G. V., Shapland, R. H., van Hoorn, W. P., Mason, J. S., Hopkins, A. L. Global mapping of pharmacological space. *Nat. Biotechnol*. **24**(7), 805-815 (2006).
[28] Yıldırım, M. A., Goh, K. -I., Cusick, M. E., Barabási, A. -L. and Vidal, M. Drug-target network. *Nat. Biotechnol*. **25**(10), 1119–1126 (2007).
[29] Mestres, J., Gregori-Puigjané, E., Valverde, S. and Solé R. V. The topology of drug-target interaction networks: implicit dependence on drug properties and target families. *Mol. Biosyst.* **5**(9), 1051-1057 (2009).
[30] Keiser, M. J., Roth, B. L., Armbruster, B. N., Ernsberger, P., Irwin, J. J. and Shoichet, B. K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat. Biotechnol*. **25**(2),197-206 (2007).
[31] Keiser, M. J., Setola, V., Irwin, J. J., Laggner, C., Abbas, A. I., Hufeisen, S. J., Jensen, N. H., Kuijer, M. B., Matos, R. C., Tran, T. B., Whaley, R., Glennon, R. A., Hert, J., Thomas, K. L., Edwards, D. D., Shoichet, B. K. and Roth, B. L. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*. **462**(7270), 175-181 (2009).
[32] 瀧川 一学, 多数のグラフからの統計的機械学習, システム/制御/情報, **60**(3), 2016. (予定)
[33] Takigawa, I. and Mamitsuka, H. Graph mining: procedure, application to drug discovery and recent advances. *Drug Discov. Today*. **18**(1-2), 50-57 (2013).
[34] Mestres, J., Gregori-Puigjané, E., Valverde, S. and Solé, R. V. Data completeness—the Achilles heel of drug-target networks. *Nat. Biotechnol*. **26**(9), 983-984 (2008).
[35] Ding, H., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Zhu S. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: a brief review. *Brief Bioinform.* **15**(5), 734-747 (2014).
[36] Dossetter, A. G., Griffen, E. J. and Leach, A. G. Matched molecular pair analysis in drug discovery. *Drug Discov. Today*. **18**(15-16), 724-731 (2013).
[37] Kramer, C., Fuchs, J. E., Whitebread, S., Gedeck, P. and Liedl, K. R. Matched molecular pair analysis: significance and the impact of experimental uncertainty. *J. Med. Chem*. **57**(9), 3786-3802 (2014).
[38] Dimova, D., Hu, Y. and Bajorath, J. Matched molecular pair analysis of small molecule microarray data identifies promiscuity cliffs and reveals molecular origins of extreme compound promiscuity. *J. Med. Chem.* **55**(22):10220-10228 (2012).
[39] Pahikkala, T., Airola, A., Pietilä, S., Shakyawar, S., Szwajda, A., Tang, J. and Aittokallio T. Toward more realistic drug-target interaction predictions. *Brief Bioinform.* **16**(2), 325-337 (2015).
[40] Chen, X., Yan, C. C., Zhang, X., Zhang, X., Dai, F., Yin, J. and Zhang Y. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform*. bbv066 (2015).
[41] Law, V., Knox, C., Djoumbou, Y., Jewison, T., Guo, A. C., Liu, Y., Maciejewski, A., Arndt, D., Wilson, M., Neveu, V., Tang, A., Gabriel, G., Ly, C., Adamjee, S., Dame, Z. T., Han, B., Zhou, Y. and Wishart, D. S. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res.* **42**(Database issue), D1091-1097 (2014).
[42] Chen, B., Wild, D. and Guha, R. PubChem as a source of polypharmacology. *J. Chem. Inf. Model.* **49**(9), 2044-2055 (2009).

[43] Morphy, R. and Rankovic, Z. Fragments, network biology and designing multiple ligands. *Drug Discov. Today.* **12**(3-4), 156-160 (2007).
[44] Young, D. W., Bender, A., Hoyt, J., McWhinnie, E., Chirn, G. W., Tao, C. Y., Tallarico, J. A., Labow, M., Jenkins, J. L., Mitchison, T. J. and Feng, Y. Integrating high-content screening and ligand-target prediction to identify mechanism of action. *Nat. Chem. Biol*. **4**(1), 59-68 (2008).
[45] Campillos, M., Kuhn, M., Gavin, A. C., Jensen, L. J. and Bork, P. Drug target identification using side-effect similarity. *Science*. **321**(5886), 263-266 (2008).
[46] Venkatakrishnan, A. J., Deupi, X., Lebon, G., Tate, C. G., Schertler, G. F., Babu, M. M. Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature*. **494**(7436), 185-194 (2013).
[47] Levit, A., Beuming, T., Krilov, G., Sherman, W. and Niv, M. Y. Predicting GPCR promiscuity using binding site features. *J. Chem. Inf. Model.* **54**(1), 184-194 (2014).
[48] Gujral, T. S., Peshkin, L. and Kirschner, M. W. Exploiting polypharmacology for drug target deconvolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **111**(13), 5048-5053 (2014).

4. 参考資料

京都大学化学研究所
化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点
平成２７年度共同利用・共同研究公募要領

京都大学化学研究所は、「化学に関する特殊事項の学理及び応用の研究を掌る」ために、化学を中心とする分野で基礎研究に重点を置いた先駆的・先端的研究に邁進してまいりました。平成２２年度からは、「化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点」として国内外の共同利用・共同研究をこれまで以上に押し進め、それを新たな糧としてより多様でグローバルな化学研究の展開を図っています。

つきましては、化学が関わる分野でご活躍の皆様のご意見・ご要望を尊重しつつ、世界の化学の基礎・応用研究を皆様とともに一層推進することを念頭に置き、平成２７年度の共同利用・共同研究の公募をさせて頂きたく存じます。

この公募に当たっては、分野選択型（計画研究型）、課題提案型、連携・融合促進型および施設・機器利用型の四つに分けて研究課題を募集いたします。これらの課題の実施に際しては当研究所の専任教員または客員教員との共同研究を基調としますが、いずれの課題でも後述の共通設備・機器・資料等のご利用が可能です。また、各課題とも、海外研究者を研究協力者に含めての国際共同研究も実施可能です。これらの点も是非ご勘案いただき、本公募要領の詳細について十分ご確認の上、期日（平成２７年１月２６日）までにご申請下さるようお願いいたします。

1. 研究期間

１年間（平成２７年４月１日から平成２８年３月３１日まで）。

2. 研究課題分類

下記のような分類（型）ごとに研究課題を募集いたします。いずれの課題についても、分類ないし分野の担当者もしくは当研究所で対応する共同研究者にご一報の上、ご申請下さい。また、研究経費に関しては、次頁の表をご覧下さい。

2-1. 分野選択型（計画研究型）研究課題

分野選択型（計画研究型）研究課題は、あらかじめ設定された分野に関して化学研究所内の研究者と共同で遂行する課題です。平成２７年度は下記の５分野について課題を公募いたします。５分野を合わせて、萌芽的な課題と発展的な課題をそれぞれ１８件程度、採択の予定です。

ビーム科学分野（担当者：畑 安雄; hata@scl.kyoto-u.ac.jp）
基本テーマ：先進量子ビームの応用とその複合も含む新たな分析手法の創出
趣旨：レーザー、X線、電子線、イオンビームなどの量子ビームを高度に制御し、先端的研究手段として確立すると共にこれらを複合的に用いて、単一の手法では検出不能な超高速化学過程や極微細領域での物理化学的変化などの詳細を明らかにすることを目指します 。また、超短パルス等のより高度な量子ビームの開発・制御技術の確立とこれを用いた新たな分析手法の創出も目指します。

元素科学分野（担当者：中村 正治; masaharu@scl.kyoto-u.ac.jp）
基本テーマ：元素科学に基づく物質創製・機能探索
趣旨：元素の性質を精査・理解し新たな特性を引き出し、この特性をもとに優れた機能を有する新物質の創製を推進します。物質の機能が構成元素の特性を相乗的に反映して発現することに着目し、この発現機構を明らかとし、望みの機能を合目的的に得るための分子・元素科学的方法論の確立も目指します。

バイオ情報学分野（担当者：馬見塚 拓；mami@kuicr.kyoto-u.ac.jp）

基本テーマ：バイオ情報を含む複合情報の融合解析

趣旨：ゲノムやメタゲノムに代表される最新バイオ情報に立脚して、バイオ情報がいかに生体内化学現象に関わっているかを明らかにし、生命システムについての化学的理解の深化を図ります。さらに、その成果を応用して、ゲノム創薬やパーソナライズド医療などへの展開も目指します。

物質合成分野（担当者：辻井 敬亘；tsujii@scl.kyoto-u.ac.jp）

基本テーマ：複合機能材料の戦略的創製

趣旨：異種材料のハイブリッド化・複合化ならびにナノサイズ化に重点を置き、新規な機能をもつ新世代材料の創製を目指すとともに、生体の認識、応答、反応などの諸機能を担う例えば生体膜等も複合機能材料と捉え、機能物質と生命現象の化学的相関の解明も目指します。

現象解析分野（担当者：金谷 利治；kanaya@scl.kyoto-u.ac.jp）

基本テーマ：複合測定に基づく物質解析

趣旨：化学を基盤とする多種の分光学的手法・解析的手法を複合的に駆使して、天然および人工物質の構造・性質を分子レベルから巨視的レベルまで階層的に理解・記述することを目指し、一方、その結果を還元することによって新たな物質科学の枠組みを構築する取組みも目指します。

2-2. 課題提案型研究課題（担当者：島川 祐一；shimak@scl.kyoto-u.ac.jp）

課題提案型研究課題は、前項１で設定した一つの分野に留まらない分野、あるいはそれ以外の分野について、化学関連分野の研究者から自由にご提案いただく課題です。萌芽的な課題と発展的な課題を、それぞれ１８件程度、採択の予定です。新分野の開拓につながるような課題を特に歓迎いたします。なお、緊急性・重要性が極めて高いと判断した課題については、前記の応募期日にかかわらず、直ちに採択することもあります。

2-3. 連携・融合促進型研究課題（担当者：渡辺 宏；hiroshi@scl.kyoto-u.ac.jp）

連携・融合促進型研究課題は、化学関連分野における国内外の研究連携の強化を主目的とする共同研究課題です。国外も念頭に置く場合は、化学研究所の部局間国際学術交流締結先（http://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/kokusai.html 参照）との共同研究を開始する場を求めていただくことも可能です。また、この目的に沿った研究集会の開催も本課題として応募いただけます。４件程度を採択する予定です。

2-4. 施設・機器利用型研究課題（担当者：阪部 周二；sakabe@laser.kuicr.kyoto-u.ac.jp）

施設・機器利用型研究課題は、後述（項目6）の共通設備・機器・資料等の利用を主とする共同研究課題です。１６件程度を採択する予定です。

平成２７年度共同利用・共同研究経費概算値

	経費上限／件*（千円）
分野選択型萌芽的研究	600
分野選択型発展的研究	1,200
課題提案型萌芽的研究	600
課題提案型発展的研究	1,200
連携・融合促進型研究	600
施設・機器利用型研究	600

*表中の金額は目安です。予算の状況に応じた減額もありえますことをご了解下さい。
経費内での備品費、消耗品費、旅費の配分は、申請者と化学研究所の共同研究者が協議して決定下さい。特に、旅費については、地域性を勘案してご決定下さい。

3. 共同研究応募方法

3-1. 申請資格

国公私立大学、国公私立研究機関、独立行政法人等の専任研究者、または、これに準ずる者。

3-2. 申請書記入要領

申請に当たっては、該当する募集分類・分野の担当者もしくは当研究所で対応する共同研究者と、事前に研究課題、研究内容、研究経費に関して、必ずご協議下さい。対応する共同研究者は、当研究所の専任教員または平成２７年度客員教員からお選び下さい。なお、教員のリストは下記の化学研究所ホームページをご参照下さい。

教員リスト　http://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/kaken_person.html

また、対応する共同研究者をお決めになれない場合は、各分類・分野の担当者に、まず、ご相談ください。上記の表の経費上限は目安です。特に、経費内での備品費、消耗品費、旅費の配分については、当研究所で対応する共同研究者と十分にご協議の上で申請下さい。特に、旅費については、地域性を勘案してご申請下さい。

課題申請は、本要領に添付の平成２７年度京都大学化学研究所分野選択型共同利用・共同研究申請書（様式１）、平成２７年度京都大学化学研究所課題提案型共同利用・共同研究申請書（様式２）、平成２７年度京都大学化学研究所連携・融合促進型共同利用・共同研究申請書（様式３）、平成２７年度京都大学化学研究所施設・機器利用型共同利用・共同研究申請書（様式４）に必要事項を記入し、下記の要領で、化学研究所共同研究推進室にご提出下さい。

なお、各課題とも、海外研究者を研究協力者に含めての国際共同研究も実施可能です。この場合、様式１～４の左肩の欄にチェックを入れて、ご申請下さい。

〈記入上の注意事項〉

1. ※を付した事項は当研究所で記入します。
2. 当研究所で対応する共同研究者は必ずご記入下さい。
3. 申請者（研究代表者）と共同研究者の役割分担を明記して下さい。事前に共同研究者の承諾を得ていただくことが必要です。

3-3. 提出期限および提出先

応募に当たっては、前記の申請書にご記入の上、平成２７年１月２６日（月）までに、下記宛に電子メール添付書類（Word 書類）としてお送り下さい。

書類提出先および問い合わせ先
京都大学化学研究所共同研究推進室　共同利用・共同研究係
E-mail: icr-hub@scl.kyoto-u.ac.jp, 電話: (0774)38-3134

4. 課題選考と採択通知

応募課題の採否は、当研究所の共同研究委員会で審査し、運営評議会の承認を経て決定されます。審査に際しては、共同研究の申請内容だけでなく、予算枠や、共通設備・機器・資料の使用時間等も考慮いたします。採否の結果（内定）については、平成２７年３月に当研究所の所長から研究代表者に通知いたします。

5. 研究の実施および研究成果報告

5-1. 研究経費等

研究代表者と当研究所で対応する共同研究者には、予算の範囲内で、研究経費（備品費および消耗品費）と旅費が支給されます。また、研究協力者（学生*も含めることが可能です）にも予算の範囲内で旅費が支給されます。共同研究の実施に当たっては、まず対応する共同研究者にご連絡下さい。なお、当研究所には、共同研究者のための宿泊施設はありません。

＊研究協力者について、学生の場合は原則として大学院生といたします。なお、傷害保険等に加入していることが必要です。

5-2. 研究成果報告

採択された研究課題については、研究成果報告書を次に記す作成要領に従って記載・提出していただきます。その報告書は、まとめて当研究所の共同利用・共同研究報告書集として公開させていただく予定です。また、その内容を研究成果報告会でご報告いただくことがあります。なお、報告会についての詳細は、採択課題の研究代表者に後日お知らせいたします。

5-3. 研究成果報告書の作成要領

分野選択型研究、課題提案型研究、施設・機器利用型研究については２頁、連携・融合促進型研究については４頁の報告書を（様式５）を用いて作成下さい。A4 版の用紙には１頁あたり２，０００字程度が記載できます。図表などカラーを用いても構いませんが、報告書集刊行の際はモノクロ印刷になることもありますので、その点をお含み置き下さい。

１頁の１行目の中央に研究課題名、３行目に右詰めで研究代表者の氏名と所属、５行目から本文を記載して下さい。なお、当研究所で対応した共同研究者は報告書の共著者とはせず、必要に応じて本文中に明記して下さい。また、国際共同研究の場合、報告書はできるだけ英文でご作成ください。

5-4.報告書の内容

形式は自由ですが、例えば、実験的研究では、目的、実験方法、実験結果、考察、成果報告（論文、学会発表等）をお書き下さい。なお、連携・融合促進型研究で研究集会を開催した場合には、研究集会のプログラム、参加者名簿（所属機関・部局・職名を明記）、および、作成された場合は要旨集またはプロシーディングスを添付して下さい。

5-4.報告書の提出

提出締切日は、平成２８年２月末日とします。電子ファイル（PDFファイル）を、下記へ電子メール添付書類としてお送り下さい。なお、添付ファイル名は「課題番号＋代表者名（姓）」として下さい。

報告書提出先
京都大学化学研究所共同研究推進室　共同利用・共同研究係
E-mail: icr-hub@scl.kyoto-u.ac.jp, 電話: (0774) 38-3134

5-5. 研究成果の公開

学術論文などによる研究成果の公開に際しては、京都大学化学研究所の共同利用・共同研究として行われたことを明記して下さい。英文での謝辞例を次に示します。

謝辞例: This work was supported by the Collaborative Research Program of Institute for Chemical Research, Kyoto University (grant # XXXX).
日本語での謝辞は、この英文表記に準ずるものとして下さい。

化学研究所共同利用・共同研究　H27年度採択課題（応募　134件中、104件採択）

課題番号	研究代表者　氏名	研究代表者所属	化研内共同研究者	型	選択分野*	課題名
2015-1	安原 亮	自然科学研究機構	阪部周二	分野選択型	1	レーザー駆動ピコ秒電磁パルスによる磁気・電気光学効果の研究
2015-2	余語 覚文	大阪大学・レーザーエネルギー学研究センター	阪部周二	分野選択型	1	レーザー駆動イオン加速における統計的真空加熱機構の究明
2015-3	西内 満美子	日本原子力研究開発機構	橋田昌樹	分野選択型	1	高エネルギー重イオン発生のための金属ターゲット表面付着水素及び炭素除去法の開発
2015-4	加藤 義章	光産業創成大学院大学	阪部周二	分野選択型	1	レーザー加速陽子を用いたリチウム電池の診断
2015-5	三部 勉	高エネルギー加速器研究機構	岩下芳久	分野選択型	1	ミューオンg-2/EDM精密測定に関するミドルβ直線型加速器の開発
2015-6	市川 雅浩	日本原子力研究開発機構	岩下芳久	分野選択型	1	パルスイオン源におけるガスロード軽減法の開発
2015-7	日野 正裕	京都大学・原子炉実験所	岩下芳久	分野選択型	1	J-PARC/MLF BL06(VIN ROSE)のための中性子共鳴スピンフリッパー開発
2015-8	早野 仁司	高エネルギー加速器研究機構	岩下芳久	分野選択型	1	ILC推進に向けた将来加速器技術開発
2015-9	北口 雅暁	名古屋大学・現象解析研究センター	岩下芳久	分野選択型	1	超冷中性子制御デバイスの開発
2015-10	木野 幸一	北海道大学・大学院工学研究院	岩下芳久	分野選択型	1	リチウムイオン二次電池の電極材内の充放電反応可視化を目的とした、六極磁石によるパルス中性子透過イメージ拡大の研究
2015-11	老川 典夫	関西大学・化学生命工学部	藤井知実	分野選択型	1	レゾルシノールモノオキシゲナーゼの構造―機能に関するX線構造解析
2015-12	松井 大亮	富山県立大学・工学部 生物工学研究センター	畑安雄	分野選択型	1	好冷性アスパラギン酸ラセマーゼの環境適応性に関するX線構造研究
2015-13	加藤 志郎	関西大学・先端科学技術推進機構	藤井知実	分野選択型	1	X線解析によるT. litoralis由来L-アスパラギナーゼの構造―機能相関研究
2015-14	安達 千波矢	九州大学・最先端有機光エレクトロニクス研究センター	梶弘典	分野選択型	2	熱活性型遅延蛍光を利用した有機EL材料の設計・合成と素子化
2015-15	折田 明浩	岡山理科大学工学部・バイオ応用化学科	中村正治	分野選択型	2	高歪み環状アセチレンに対する鉄触媒ジボリル化反応による新規π共役分子素子の創製
2015-16	渡辺 隆司	京都大学・生存圏研究所	中村正治	分野選択型	2	リグニン親和性を有するメタル化ペプチド触媒の開発と木質バイオマス精密酸化分解反応への応用
2015-17	三木 一司	物質・材料研究機構・高分子材料ユニット	磯崎勝弘	分野選択型	2	金ナノ粒子二次元配列固定化触媒を用いたシランのアルコホリシス反応の開発
2015-18	吉戒 直彦	Nanyang Technological University (Singapore)	中村正治	分野選択型	2	鉄系触媒によるC-H結合官能基化反応の反応機構研究
2015-19	鈴木 敏泰	自然科学研究機構・分子科学研究所	山子茂	分野選択型	2	環状π共役分子の合成と物性
2015-20	内山 真伸	東京大学大学院・薬学系研究科	山子茂	分野選択型	2	シクロパラフェニレンの電子構造の解明と物質創製
2015-21	松尾 司	近畿大学・理工学部	竹内勝彦	分野選択型	2	新奇なピンサー型ホスファアルケン配位子の開発と触媒反応への応用
2015-22	中島 裕美子	産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター	小澤文幸	分野選択型	2	高スピン金属錯体の創製と触媒への応用
2015-23	伊藤 繁和	東京工業大学大学院理工学研究科	小澤文幸	分野選択型	2	ジホスフェン化学に基づく新規低配位ホスフィン-金属錯体触媒の開発
2015-24	山田 泰裕	千葉大学・理学部	金光義彦	分野選択型	2	ハライド系ペロブスカイト太陽電池の光電変換メカニズムの解明
2015-25	鈴浦 秀勝	北海道大学大学院工学研究院	金光義彦	分野選択型	2	半導体の誘電関数と励起子束縛エネルギー
2015-26	早水 裕平	東京工業大学大学院理工学研究科	金光義彦	分野選択型	2	顕微発光寿命測定を用いた自己組織化ペプチドと半導体2次元ナノ材料の相互作用評価
2015-27	吉田 天士	京都大学大学院・農学研究科応用生物科学専攻	緒方博之	分野選択型	3	メガウイルスファミリー特異的なアンプリコン解析のためのPCRプライマー設計
2015-28	山田 拓司	東京工業大学 生命理工学研究科	五斗進	分野選択型	3	ヒト腸内細菌叢代謝経路データベースの構築
2015-29	桑田 晃	水産総合研究センター・東北区水産研究所	緒方博之	分野選択型	3	パルマ藻と珪藻の比較ゲノミクス
2015-30	高須 淳宏	国立情報学研究所・コンテンツ科学研究系	阿久津達也	分野選択型	3	バイオインフォマティクスにおける構造データに対する柔軟かつ高速な検索アルゴリズム
2015-31	ホセ ナチェル	東邦大学理学部情報科学科	阿久津達也	分野選択型	3	複雑二部ネットワークの解析と制御
2015-32	志賀 元紀	岐阜大学・工学部・電気電子情報工学科	馬見塚拓	分野選択型	3	統計的機械学習法に基づく生物情報解析法の開発
2015-33	滝川 一学	北海道大学・情報科学研究科	馬見塚拓	分野選択型	3	離散構造を伴う生命科学データからの知識発見

2015-34	黒飛 敬	久留米工業高等専門学校	村田靖次郎	分野選択型	4	非交互共役系複素環を用いた電子材料の創製
2015-35	家 裕隆	大阪大学 産業科学研究所	村田靖次郎	分野選択型	4	新規なドナーポリマーとフラーレン誘導体から構成される有機太陽電池
2015-36	菅 誠治	岡山大学大学院・自然科学研究科	村田靖次郎	分野選択型	4	遷移金属触媒を用いた脱水素型環化反応によるジチエノシロール誘導体の合成とその物性評価
2015-37	古海 誓一	東京理科大学・理学部第一部　応用化学科	大野工司	分野選択型	4	ポリマーブラシを有する新規コロイド微粒子の合成とレーザーへの応用
2015-38	谷 敬太	大阪教育大学・教育学部	辻井敬亘	分野選択型	4	カルバゾール発色団をベースとする新規なホール輸送性ポリマーの開発
2015-39	山根 千弘	神戸女子大学・家政学部	辻井敬亘	分野選択型	4	分子シミュレーションを駆使したセルロース系ヤヌス型ボトルブラシのキラルなミクロ相分離構造の探求
2015-40	柳田 健之	九州工業大学・若手研究者フロンティア研究アカデミー	正井博和	分野選択型	4	放射線応用に向けたLi含有酸化物ガラスの開発
2015-41	倉持 幸司	京都府立大学・大学院生命環境科学研究科	川端 猛夫	分野選択型	4	超分子らせん階段状分子の合成と機能
2015-42	石原 美弥	防衛医科大学校 医用工学講座	寺西利治	分野選択型	4	機能性金属ナノ粒子を用いた新規光音響造影剤の合成
2015-43	佐藤 英世	新潟大学・医学部保健学科検査技術科学専攻	平竹潤	分野選択型	4	シスチン/グルタミン酸アンチポーターxCT阻害剤の開発と細胞の酸化ストレス制御
2015-44	西長 亨	首都大学東京・理工学研究科分子物質化学専攻	山子茂	分野選択型	4	[N]シクロパラフェニレンの酸化特性の解明
2015-45	畝山 多加志	金沢大学・理工研究域自然システム学系	増渕雄一	分野選択型	5	高分子融液の高速流動下での誘電緩和のシミュレーション
2015-46	浦川 理	大阪大学・大学院理学研究科	松宮由実	分野選択型	5	シンジオタクチックポリスチレン包接結晶の分子ローター特性に関する基礎研究
2015-47	サティシュ スクマラン	山形大学・大学院理工学研究科	増渕雄一	分野選択型	5	高分子融液における分子運動の相関
2015-48	竹下 宏樹	滋賀県立大学・工学部材料科学科	金谷利治	分野選択型	5	高分子マイクロゲル水分散系のコロイド結晶化動力学
2015-49	松葉 豪	山形大学・工学部	金谷利治	分野選択型	5	2軸延伸フィルムの成形加工時の精密分析
2015-50	川口 辰也	大阪大学大学院・理学研究科高分子科学専攻	金谷利治	分野選択型	5	sPS とカルボン酸の δ 型共結晶化
2015-51	中口 譲	近畿大学・理工学部	宗林由樹	分野選択型	5	南太平洋・南極海への生体活性微量金属の輸送プロセスの解明(2)
2015-52	向井 浩	京都教育大学・教育学部理学科	宗林由樹	分野選択型	5	多座配位子との錯生成を用いた金属イオンの液膜輸送と分離に関する研究
2015-53	吉田 久美	名古屋大学・大学院情報科学研究科	村田靖次郎、若宮淳志	分野選択型	5	天然色素の特性解析を基盤としたアントシアニン誘導体の分子設計、調製による高効率でカラフルな色素増感太陽電池の創製
2015-54	山内 美穂	九州大学・カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所	寺西利治	分野選択型	5	時間分解放射光XRD法をもちいたPdナノ粒子の水素吸蔵におけるサイズ・形状依存性についての研究
2015-55	園山 正史	群馬大学・大学院理工学府	長谷川健	分野選択型	5	フッ素化リン脂質および脂肪酸の単分子膜の構造解析
2015-56	長島 健	摂南大学・基礎理工学機構	橋田昌樹	課題提案型		高輝度テラヘルツ波放射による非線形相互作用物理の探索
2015-57	本間 謙輔	広島大学・大学院理学研究科	阪部周二	課題提案型		真空内四光波混合の探索
2015-58	高野 敦志	名古屋大学・大学院工学研究科	渡辺宏	課題提案型		クラゲ型高分子の合成と絡み合い緩和
2015-59	山崎 祥子	奈良教育大学・教育学部	梅谷重夫	課題提案型		レアメタルに高選択的な分離機能性材料の開発
2015-60	倉橋 健介	大阪府立大学工業高等専門学校	宗林由樹	課題提案型		界面活性剤を利用したレアメタル抽出における協同効果の研究
2015-61	佐伯 昭紀	大阪大学大学院工学研究科	若宮淳志	課題提案型		有機無機ペロブスカイト単結晶の異方的電荷輸送メカニズムの解明
2015-62	岩永 哲夫	岡山理科大学・理学部化学科	村田靖次郎	課題提案型		含窒素 π 共役化合物を基盤とした有機機能性材料の開発
2015-63	麻生 亮太郎	大阪大学産業科学研究所 産業科学ナノテクノロジーセンター	菅大介	課題提案型		透過電子顕微鏡を用いた遷移金属酸化物ヘテロ界面における新奇現象の探求
2015-64	藤井 達生	岡山大学・大学院自然科学研究科	齊藤高志	課題提案型		酸化鉄系複合酸化物薄膜の磁性、電気伝導性の解明
2015-65	中瀬 生彦	大阪府立大学・ナノ科学・材料研究センター	二木史朗	課題提案型		薬物送達を指向した機能性ペプチド修飾型エクソソームの開発と展開
2015-66	奥田 明子	新潟大学・医学部	二木史朗	課題提案型		膜透過ペプチドを用いた乳癌細胞におけるpoly(ADP-ribose)の検出法の開発
2015-67	大橋 若奈	富山大学大学院医学薬学研究部	二木史朗	課題提案型		膜透過ペプチドを用いた消化管組織への物質輸送法開発
2015-68	二瓶 直登	東京大学大学院農学生命科学研究科	徳田陽明	課題提案型		微細気泡の特性評価および作物のイオン取り込み効率
2015-69	是枝 聡肇	立命館大学・理工学部物理科学科	正井博和	課題提案型		光散乱分光法を用いた酸化物ガラスにおけるランダム性の評価

2015-70	藤村 恵人	食品産業技術総合研究機構東北農業研究センター	徳田陽明	課題提案型		セシウムイオンの土壌への吸着および作物への取り込み挙動の解明
2015-71	国嶋 崇隆	金沢大学大学院・薬学系	川端 猛夫	課題提案型		機能性触媒を用いた膜局在性生体分子の選択的化学修飾
2015-72	山中 正浩	立教大学・理学部化学科	川端 猛夫	課題提案型		4-ピロリジン-ピリジン型分子触媒による化学選択的アシル化反応の理論的解析
2015-73	真島 豊	東京工業大学・応用セラミックス研究所	寺西利治	課題提案型		局在表面プラズモン共鳴輻射場を用いたナノ粒子のナノギャップ電極間への導入
2015-74	長浜 太郎	北海道大学工学研究院物質化学	小野輝男	課題提案型		フェリ磁性スピネル超薄膜の逆位相境界の制御と磁気伝導性
2015-75	田中 雅章	名古屋工業大学・電気電子工学科	小野輝男	課題提案型		高スピン偏極電流源の開発を目指した強磁性体薄膜の局所磁性とトンネル磁気抵抗効果に関する研究
2015-76	仲谷 栄伸	名電気通信大学 情報理工学研究科	小野輝男	課題提案型		磁壁移動におけるDzyaloshinskii-Moriya 相互作用の効果
2015-77	影山 進	滋賀医科大学・医学部 泌尿器科学	平竹潤	課題提案型		γ-グルタミルシクロトランスフェラーゼ（GGCT）を標的とした癌治療薬の開発
2015-78	冨永 るみ	広島大学・生物圏科学研究科	青山卓史	課題提案型		植物表皮細胞の分化における制御機構の研究
2015-79	井上 裕康	奈良女子大学・生活環境学部	青山卓史	課題提案型		シロイヌナズナを用いたミラクリンの分子機能の解明
2015-80	草野 博彰	東京理科大学・基礎工学部	青山卓史	課題提案型		植物細胞形態形成におけるPIP5KとROP-GTPaseの役割の研究
2015-81	長澤 和夫	東京農工大学 工学部生命工学科	上杉志成	課題提案型		ビタミンDの新機能の発見と調節
2015-82	伊藤 昭博	理化学研究所・環境資源科学研究センター	上杉志成	課題提案型		アシルドーパミンの新機能発掘
2015-83	島田 透	弘前大学・教育学部	長谷川健	課題提案型		多角入射分解分光を用いた表面増強赤外吸収（SEIRA）の増強メカニズムの解明
2015-84	山田 哲弘	千葉大学・大学院教育学研究科	長谷川健	課題提案型		パーフルオロアルキル鎖型両親媒性分子の双極子アレイによる発色団配向制御
2015-85	倉田 淳志	近畿大学・農学部 応用生命化学科	栗原達夫	課題提案型		微生物による不飽和脂肪族有機ハロゲン化合物の分解機構解析
2015-86	三原 久明	立命館大学・生命科学部 生物工学科	栗原達夫	課題提案型		微生物による金属呼吸に関与する膜タンパク質の機能解析
2015-87	網本 貴一	広島大学・大学院教育学研究科	佐藤直樹	課題提案型		光機能性有機結晶の光物性を変換する構造相転移の機構解明
2015-88	加藤 恵一	東北大学大学院・理学研究科	Rochard MURDEY	課題提案型		薄膜化したラジカル解離型フォトクロミック化合物の光伝導特性
2015-89	高橋 良彰	九州大学・先導物質化学研究所物質機能評価センター	渡辺宏	連携・融合促進型		東アジア圏の若手レオロジストのための第11回ワークショップ
2015-90	Gaël De Paëpe	CEA Grenoble・Laboratoire de Resonances Magnetiques (France)	梶弘典	連携・融合促進型		動的核偏極(DNP)法を用いた固体NMRの超高感度化に基づく有機デバイス材料解析
2015-91	水牧 仁一朗	高輝度光科学研究センター・利用研究促進部門	市川能也、島川祐一	連携・融合促進型		遷移金属酸化物における酸素イオン伝導および混合伝導に関する放射光X線による研究
2015-92	Youngjoo Kwon	Ewha Womans University (Korea)	二木史朗	連携・融合促進型		ケミカルバイオロジーと薬品科学分野における日韓連携・融合研究
2015-93	戸田 昭彦	広島大学・大学院総合科学研究科	梶弘典	施設・機器利用型		超高速熱測定法による高分子結晶の融解キネティクス
2015-94	佐藤 敏文	北海道大学・大学院工学研究院	梶弘典	施設・機器利用型		太陽電池用ポリマーの構造と機能
2015-95	松尾 司	近畿大学・理工学部	時任宣博	施設・機器利用型		ケイ素不飽和化合物の合成と分子構造の解明
2015-96	岩本 武明	東北大学・大学院理学研究科	時任宣博	施設・機器利用型		非対称型ジシリンの物性解明
2015-97	長洞 記嘉	福岡大学・理学部化学科	笹森貴裕	施設・機器利用型		高周期16族元素を含む芳香族化合物の合成と構造解析
2015-98	箕浦 真生	立教大学・理学部	時任宣博	施設・機器利用型		超原子価有機15および16族元素化合物の精密結晶構造解析による化学結合の理解
2015-99	橋爪 大輔	理化学研究所・創造物性科学研究センター	時任宣博	施設・機器利用型		高周期典型元素化合物の実験的電子密度分布解析
2015-100	河合 武司	東京理科大学・工学部	倉田博基	施設・機器利用型		金属ナノワイヤーとナノメッシュの合成とその触媒能
2015-101	宮本 光貴	島根大学・大学院総合理工学研究科	倉田博基	施設・機器利用型		核融合炉ダイバータ材中のヘリウムの挙動に関する電子分光学的研究
2015-102	三宮 工	東京工業大学 総合理工学研究科	倉田博基	施設・機器利用型		近接場結合した金属粒子配列のバンド構造
2015-103	秦野 修	奈良県立医科大学・第一解剖学	磯崎勝弘	施設・機器利用型		質量分析法を利用したステロイドホルモン産生機構の研究
2015-104	根岸 雄一	東京理科大学・総合化学研究科総合化学専攻	中村正治	施設・機器利用型		高分解能質量分析による新規合金ナノクラスターの構造解析

＊選択分野：1.ビーム科学分野、2. 元素分析分野、3. バイオ情報学分野、4. 物質合成分野、5.現象解析分野