

機関番号：14401

領域設定期間：平成27年度～令和元年度

領域番号：2707

研究領域名（和文） 反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製

研究領域名（英文） Middle molecular strategy: Creation of higher bio-functional molecules by integrated synthesis

領域代表者

深瀬 浩一 (Koichi Fukase)

大阪大学・理学部・教授

研究者番号：80192722

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,169,500,000円

研究成果の概要

中分子とは、分子量500～3,000程度で、広領域にわたる多点相互作用を実現することで高機能を発現する、あるいは機能を発現する部位を複数箇所持ち、従来なしえなかった複合機能を有する生物活性分子である。中分子は、低分子や高分子では得られないユニークな生体内分子認識能力が期待されることから、本領域では新規な生物機能を有する中分子の創製を目指した。一方、生物活性天然物などの中分子の多くは構造が複雑で、それらの合成が多段階となるため多大な労力とコストが必要であった。そこで中分子を実用的な生物機能分子として創製するために、高効率合成法の開発も重要な課題であった。

そのために、本学術領域では、素反応・反応装置から反応集積化を進化させる研究者（A03班）、天然物をはじめとする有用中分子の効率合成を行う研究者（A02班）、新規生物機能中分子の創製する研究者（A01班）が密接に連携を取り合って中分子の実用化を目指した。

A01班では、糖鎖、核酸、ペプチド、脂質等の生物機能中分子の合成と、複合化による機能集積中分子創製、 π 電子系化合物を利用した新規生物機能分子創製に取り組み、合成がんワクチン候補、抗腫瘍ペプチド、核酸高次構造認識アルキル化分子などの高次機能中分子を創製した。A02班では、天然物等の生物機能中分子の高効率合成に取り組み、抗腫瘍天然物コチレニンA、アルカロイド系天然物ハプロファイチンなど様々な生物活性天然中分子の効率合成に成功するとともに、生細胞や生体内の臓器で中分子を合成して生物機能を発現させるという「生体内中分子合成」に成功した。A03班では、マイクロフロー合成を利用した連続反応プロセスの開発と多段階合成を指向した実用的な反応開発を行った。中分子化合物の効率的合成を支えるとともに、高反応性化学種の活用したマイクロフロー合成など様々な新規手法が開発された。領域全体で多くの共同研究を実施することにより、反応集積化を利用して種々の生物機能中分子の効率的合成を達成するとともに、領域外との共同研究も促進することで、様々な新規生物機能中分子の創製に成功した。

研究分野：有機合成化学

キーワード：中分子、反応集積化、生物機能分子

1. 研究開始当初の背景

医薬品などの生物機能分子として、低分子と高分子の中間サイズである中分子領域の化合物（分子量500-3000程度）が注目されている。この領域の分子は、天然物、糖鎖、ペプチド、核酸医薬など様々な化合物を含んでおり、化学多様性に富んでいる。また中分子は、多点間相互作用に基づいた厳密で多様性のある分子認識が可能であることが大きな特徴である。中分子には、種々の標的タンパク質に対して、「鍵と鍵穴」の認識、タンパク質表面の認識、あるいはその両方を利用した認識など、様々な認識モードが存在しており、複数の標的に同時に作用することで、ダイナミックな生物機能の制御が可能である。この他にも、中分子は、経口投与、細胞膜、血液脳関門透過性を持たせることが可能であるなどの特徴から、中分子は高次生物機能分子として大きな可能性を有している。

しかし、生物活性天然物などの中分子の多くは構造が複雑であり、合成が多段階となるため多大な労力とコストが必要であり、機能分子としての実用化が困難であった。そこで本領域で

は、「反応集積化が導く中分子戦略」を企画し、合成プロセスの飛躍的な効率化により、中分子を実用的な生物機能分子として創製する計画を立案した。

反応集積化とは、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させることにより、合成の効率化を図る手法のことである。先の新学術領域研究「反応集積化の合成化学」(領域代表者：吉田潤一、平成 21 年度～25 年度)では、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させる「反応集積化」の概念を世界に先駆けて提唱し、同一時間空間反応集積(タンデム反応)、時間的反應集積(ワンプット反応)、空間的反應集積(マイクロフロー合成)に分類し、これらを利用した様々な効率的分子変換を実現した。

以上のような背景を基に、以下の研究を実施した。

2. 研究の目的

構造の複雑さから、中分子の合成はしばしば困難であり、さらに多段階を要することが中分子の利用の障害になっていた。そこで本領域では反応集積化の高次化と革新的合成戦略により生物機能中分子の高効率合成を達成し、さらには高次機能中分子を創製することにより、生物機能分子開発の新たな分野を開くことを目的とした。

複雑構造の中分子を汎用性の高い機能分子として開発するためには、多段階からなる合成プロセスを改善する必要がある。そこで本領域では、先の新学術領域研究「反応集積化の合成化学」で取り組んだ「反応集積化」を発展させて連続反応プロセスを実現するとともに、革新的骨格構築法と合成戦略を開発することにより、多段階合成を飛躍的に効率化させ、複雑な生物機能中分子の実用的な合成を可能とするとともに、高次生物機能分子を利用した医学・薬学・農学等の広範な関連学術分野の強化に貢献することを目指した。

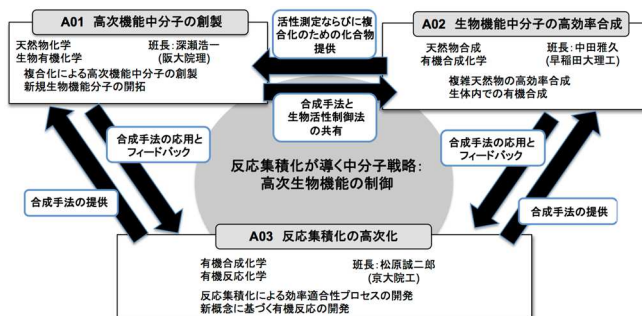
3. 研究の方法

本領域では、以下のような計画を立案し、実行した。

- ・A01 班 (高次機能中分子の創製)：細胞表面、遺伝子、細胞内タンパク質を認識する中分子として、糖鎖、核酸、非天然アミノ酸含有ペプチドを対象に効率合成研究を行うとともに、複合化戦略による生物機能中分子創製に取り組んだ。また近年、生物機能性分子として新たな注目を集めつつある π 電子系化合物の効率合成と生物機能分子との複合化について検討し、従来にはない新生物機能分子を創製した。糖鎖、核酸、ペプチドと π 電子系化合物、抗原、薬剤、A02 班で合成される機能分子との複合体を合成し、特定の細胞やタンパク質に作用して、細胞死や免疫、炎症応答を制御する高次の機能性中分子を創製した。

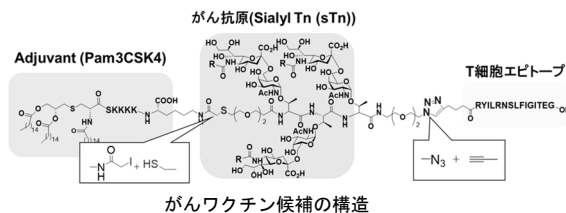
- ・A02 班 (生物機能中分子の高効率合成)：顕著な生物活性を示し、かつ特異な構造を持つ天然物、糖鎖やその類縁化合物、誘導体について、ドミノ反応やワンプット法、あるいはフロー法などの反応集積化による反応工程の短縮と、革新的合成戦略や骨格構築法を開発することにより、様々な中分子の効率合成に成功した。さらに、世界で初めて細胞や生体内で望む時間帯に望む場所において活性分子を合成するという、従来にはない *in vivo* 生物活性分子合成を実現した。また A03 班で開発される空間的反應集積や触媒反応場を適用して、より効率的な合成について検討した。

- ・A03 班 (反応集積化の高次化)：触媒反応場とマイクロフロー合成の連続反応場などを利用した効率的合成法の開発に注力した。また多様な反応活性種の発生と利用を自在制御する高度な合成化学と反応技術との融合戦略を検討した。短寿命典型金属反応剤、ラジカル種、有機分子触媒における分子会合体、有機電解における短寿命種など、より広い範囲の活性種を空間的反應集積で利用して、実用的な物質生産を達成するとともに新たな反応性・選択性を検討した。また多段階の合成反応を連続マイクロフロー反応系で実現することを目指した。さらに A03 班の成果を A01、A02 班で利用することで、機能性中分子の効率的な合成法の開発につなげた。



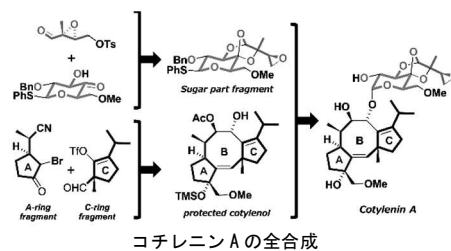
4. 研究の成果

- ・A01 班では、糖鎖を基盤とする免疫調節分子の創製に取り組み、反応集積化により、12 糖からなるコアフコース含有糖タンパク質糖鎖とアスパラギンの複合体の合成に成功し、さらに合成糖鎖を用いて、コアフコースを認識するタンパク質を生体から初めて見出すという特筆すべき成果が得られた。共生菌由来の複合糖質リピド A の構造と効率合成研究を行い、抗体の産生を誘導する安全なアジュバン



トとして有望であることを見出した。抗体の産生を促進するリポペプチドアジュバント (Pam3CSK4)、がん由来糖鎖抗原 sTn、T 細胞エピトープとの複合体を創製し、これががん細胞認識抗体を効率的に誘導すること見出し、優れたがんワクチン候補を開発した。中分子創薬シード化合物として高いポテンシャルを持つ環状デプシペプチド天然物の効率合成法を確立し、強力なガン細胞増殖抑制活性を示す環状ペプチドとして、アプラトキシシン A ミメティクスの創製に成功した。核酸高次構造を標的とした複合化機能性中分子の創製に成功した。核酸高次構造を選択的にアルキル化する複合化機能性中分子として、テロメスタチン誘導体とビニルキナゾリン誘導体を複合化することで、4重鎖リボ核酸 G4RNA に対して選択的かつ効率的に結合してアルキル化する分子の開発に成功した。自己集積性機能分子や π 電子系キラル材料機能性物質などへの展開が可能な、様々な π 電子系化合物の効率合成に成功し、 π 電子系生物機能中分子として、硫化水素のバイオイメーキング分子を創出した。その他にも、選択的オートファジーを介して分解するキメラ分子 AUTAC (autophagy-targeting chimera) など、様々な高次機能性中分子の創製に成功した。

・A02 班では、A03 班と連携し反応集積化による様々な生物機能中分子の高効率合成に取り組んだ。コチレニン A は抗腫瘍分子として有望であるが、生産菌の死滅により合成によってのみ供給が可能である。反応集積化を利用して、コチレニン A のアグリコンであるコチレノールの効率的な不斉合成に成功し、さらに糖部位フラグメントのグリコシル化を経てコチレニン A の世界初の不斉合成を達成した。ソラ

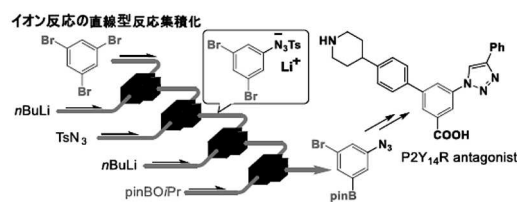


コチレニン A の全合成

ノエクレピン A は食料生産上の大害虫ジャガイモシストセンチュウのふ化促進物質であり、時期外れのふ化を促すことによりシストセンチュウを一網打尽にする環境低負荷型農薬として期待される。マイクロミキサーを 2 個連結したフロー合成による 3 成分連結反応を開発し、ソラノエクレピン A の大量供給を可能とした。さらに、がん細胞上やマウス個体内で特定のがんを見分ける中分子を生体内で合成し、これを用いた治療に道を拓いた。その他にも、反応集積化による中分子の効率合成について検討し、オリゴ糖 (電解グリコシル化反応を利用)、二量体型中分子アルカロイドであるハプロファイチン、マウス白血病細胞やヒト扁平上皮癌細胞に対して細胞毒性を示す 1-ヒドロキシタキシニン、中分子医薬品シードとして期待されるリポヌクレオシド系天然物など、様々な天然生物活性中分子の効率合成を達成した。

・A03 では、反応集積化の高次化を中心に研究を行った。温和な二官能性有機分子触媒であるアミノチオ尿素 (光学活性スピロケタール合成)、Redox 活性触媒 (カルボン酸等価体アシルピラゾールの α -アミノ化反応や α -酸化反応)、N-無保護のケチミンの直接的な触媒的合成法と様々な求核剤を用いた触媒的不斉求核付加反応、反応場制御型ルイス酸として種々のカゴ型ホウ素錯体やカゴ型 Al 錯体 (アリルスズの不斉カルボニル付加反応、 S_N2 型グリコシル化反応) など様々な新規触媒や触媒反応の開発や反応集積化への展開に成功した。

さらに、触媒の固相担持によるフロー合成システム、マイクロ波-フローシステムを用いたアミド結合の切断反応、フロー系における $ZnBr_2$ を用いたアルコキシアルキンの *anti* 選択的カルボメタル化、スルホン酸修飾シリカゲルを充填したカラムリアクターを用いた脱水反応、マイクロフロー法による Z-アルケンの選択的電解水素化、クロスインテグレーション法によるイオン反応の反応集積を利用した多成分カップリング反応など様々なマイクロフロー合成法の開発に成功した。



α -カイニン酸の全工程フロー合成法、P2Y14R アンタゴニスト前駆体のフロー合成、フロー三成分カップリングによる医薬品 GW356194 の前駆体合成、抗菌中分子ペプチドフェグリマイシンのフロー合成など様々なフロー合成プロセスを確立した。

本研究領域の開始時期と前後して、中分子創薬が、抗体医薬等のバイオ医薬に次ぐ次世代の医薬品開発として大きな注目を集めた。さらに、研究期間内に医薬品開発分野において医療モダリティという言葉が一般化した。モダリティは低分子医薬、中分子医薬、抗体医薬などのタンパク質医薬、核酸医薬、細胞医薬、再生医療といった治療手段を示し、新しい医療モダリティの中で中分子医薬は確固たる地位を占めるに至っている。さらに本研究では、中分子の特徴を活かしつつ、各モダリティの範疇を越えた新たな検討も行われた。一方、合成プロセスの観点からは、本研究中に、医薬やファインケミカルズなどの工業的製造において、「反応集積化」による連続生産プロセスが推奨される時代となり、本領域研究は、様々な研究発表や学会・広報活動を通じて、領域の発展に大きく貢献した。

以上のように本領域では、「反応集積化」を発展させて、機能分子合成の飛躍的な効率化とさらには実質的な物質生産への展開を図った。本領域は、我が国の誇る有機合成の科学と技術を最大限に発展させ、様々な高次機能生体制御分子を開発する方法論を確立させるもので、これからの我が国の学術研究を支える領域としてますますの発展が期待される。

5. 主な発表論文等（受賞等を含む）

A01 高次機能中分子の創成 計 494 件（すべて査読有）

1. The core fucose on an IgG antibody is an endogenous ligand of Dectin-1. Y. Manabe, R. Marchetti, Y. Takakura, M. Nagasaki, W. Nihei, T. Takebe, K. Tanaka, K. Kabayama, F. Chiodo, S. Hanashima, Y. Kamada, E. Miyoshi, H. P. Dulal, Y. Yamaguchi, Y. Adachi, N. Ohno, H. Tanaka, A. Silipo, *K. Fukase, *A. Molinaro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18697-18702.
2. Development of α -Gal Antibody Conjugates to Increase Immune Response by Recruiting Natural Antibodies. J. Sianturi, Y. Manabe, H-S. Li, L-T. Chiu, T-C. Chang, K. Tokunaga, K. Kabayama, M. Tanemura, S. Takamatsu, E. Miyoshi, S-C. Hung, *K. Fukase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4574-4578.
3. Total Synthesis and Biological Evaluation of Siladenoserinol A and its Analogues. M. Yoshida, K. Saito, H. Kato, S. Tsukamoto, *T. Doi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5147-5150.
4. A new strategy for site-specific alkylation of DNA using oligonucleotides containing an abasic site and alkylating probes, N. Sato, G. Tsuji, Y. Sasaki, A. Usami, T. Moki, K. Onizuka, K. Yamada, and *F. Nagatsugi, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 14885-14888.
5. Selective Monoarylation of Aromatic Ketones and Esters via Cleavage of Aromatic Carbon-Heteroatom Bonds by Trialkylphosphine Ruthenium Catalysts. H. Kondo, T. Kochi, *F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2017**, 19, 794-797.
6. Intramolecular benzoallene-alkyne cycloaddition initiated by site-selective SN2' reaction of epoxytetracene en route to π -extended pyracylene, K. Kitamura, K. Asahina, K. Adachi, *T. Hamura, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11021-11024. DOI: 10.1039/C9CC05500B.
7. H2S-activatable near-infrared afterglow luminescent probes for sensitive molecular imaging in vivo. L. Wu, Y. Ishigaki, Y. Hu, K. Sugimoto, W. Zeng, T. Harimoto, Y. Sun, J. He, *T. Suzuki, X. Jiang, H.-Y. Chen, *D. Ye, *Nat. Commun.* 2020, 11, 446.
8. AUTACs: Cargo-Specific Degradable Using Selective Autophagy. D. Takahashi, J. Moriyama, T. Nakamura, E. Miki, E. Takahashi, A. Sato, T. Akaike, K. Itto-Nakama, *H. Arimoto, *Mol. Cell* **2019**, 76, 797-810.
9. Highly selective inhibition of histone demethylases by de novo macrocyclic peptides. *A. Kawamura, M. Munzel, T. Kojima, C. Yapp, B. Bhushan, Y. Goto, A. Tumber, T. Katoh, O.N. King, T. Passioura, L.J. Walport, S.B. Hatch, S. Madden, S. Muller, P.E. Brennan, R. Chowdhury, R.J. Hopkinson, *H. Suga, *C.J. Schofield, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 14773.
10. Cytosolic Antibody Delivery by Lipid-sensitive Endosomolytic Peptide. M. Akishiba, T. Takeuchi, Y. Kawaguchi, K. Sakamoto, H.-H. Yu, I. Nakase, T. Takatani-Nakase, F. Madani, A. Gräslund, *S. Futaki, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 751-761.
11. Regioselective One-pot Synthesis of Triptycenes via Triple-Cycloadditions of Arynes to Ynolates, S. Umezu, G. dos P. Gomes, T. Yoshinaga, M. Sakae, K. Matsumoto, T. Iwata, I. Alabugin, *M. Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1298-1302.
12. Conformationally supple glucose monomers enable synthesis of the smallest cyclodextrins. D. Ikuta, Y. Hirata, S. Wakamori, H. Shimada, Y. Tomabechi, Y. Kawasaki, K. Ikeuchi, T. Hagimori, S. Matsumoto, *H. Yamada, *Science* **2019**, 364, 674-677.
13. The Role of the Prodl Membrane Anchor in Newt Limb Regeneration. *K. Nomura, Y. Tanimoto, F. Hayashi, E. Harada, X.Y. Shan, M. Shionyu, A. Hijikata, T. Shirai, K. Morigaki, K. Shimamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 270-274.

A02 生物機能中分子の高効率合成 計 398 件（すべて査読有）

1. Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A. M. Uwamori, R. Osada, R. Sugiyama, K. Nagatani, *M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 5556-5561.
2. Total Synthesis of Palau'amine. *K. Namba, K. Takeuchi, Y. Kaihara, M. Oda, A. Nakayama, A. Nakayama, M. Yoshida, *K. Tanino, *Nature Commun.*, **2015**, 6, Article number: 8731.
3. An artificial metalloenzyme biosensor can detect ethylene gas in fruits and Arabidopsis leaves, K. Vong, S. Eda, Y. Kadota, I. Nasibullin, T. Wakatake, S. Yokoshima, K. Shirasu, *K. Tanaka, *Nature Commun.*, **2019**, 10, 57461.
4. Biocompatibility and therapeutic potential of glycosylated albumin artificial metalloenzymes, S. Eda, I. Nasibullin, K. Vong, N. Kudo, M. Yoshida, A. Kurbangalieva, *K. Tanaka, *Nature Catal.*, **2019**, DOI: 10.1038/s41929-019-0317-4.
5. Total Synthesis of TMG-chitotriomycin Based on Automated Electrochemical Assembly of a Disaccharide Building Block. Y. Isoda, N. Sasaki, K. Kitamura, S. Takahashi, S. Manmode, N. Takeda-Okuda, J. Tamura, *T. Nokami, *T. Itoh, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 919-924.
6. Bioinspired Total Synthesis of the Dimeric Indole Alkaloid (+)-Haplophytine by Direct Coupling and Late-Stage Oxidative Rearrangement. H. Satoh, K. Ojima, H. Ueda, *H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15157-15161.
7. Total Synthesis of 1-Hydroxytaxinine. Y. Imamura, S. Yoshioka, M. Nagatomo, *M. Inoue, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 12159-12163.
8. Total Syntheses of Aurachins A and B. H. Hattori, *S. Yokoshima, *T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6980-6983.
9. Use of a Catalytic Chiral Leaving Group for Asymmetric Substitutions at sp³-Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of β -Amino Alcohols by *p*-Methoxybenzylation, Y. Kuroda, S. Harada, A. Oonishi, H. Kiyama, Y. Yamaoka, * K. Yamada, * K. Takasu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13137-13141.

10. Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization Reactions of Allenynes for the Synthesis of Fused Cyclopropanes and Acenaphthenes, T. Ikeuchi, S. Inuki, S. Oishi, *H. Ohno, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7792-7796.
11. Total Synthesis of Amphidinol 3: A General Strategy for Synthesizing Amphidinol Analogues and Structure-Activity Relationship Study. Y. Wakamiya, M. Ebine, N. Matsumori, *T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3472-3478.

A03 反応集積化の高次化 計 578 件 (すべて査読有)

1. Bifunctional Organocatalysts for the Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Isoquinoline N-Oxides. R. Miyaji, K. Asano, *S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6766-6769.
2. Mechanistic Studies and Expansion of the Substrate Scope of Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketimoesters Catalyzed by Adaptable (Phebox)Rh(III) Complexes. K. Morisaki, M. Sawa, R. Yonesaki, *H. Morimoto, K. Mashima, *T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6194-6203.
3. Anodic Aromatic C,C Cross-Coupling Reaction Using Parallel Laminar Flow Mode in a Flow Microreactor. T. Arai, H. Tateno, K. Nakabayashi, T. Kashiwagi, *M. Atobe, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4891-4894.
4. Synthesis of Cage-shaped Aluminum Aryloxides: Efficient Lewis Acid Catalyst for Stereoselective Glycosylation Driven by Flexible Shift of Four- to Five-Coordination. D. Tanaka, Y. Kadonaga, Y. Manabe, *K. Fukase, S. Sasaya, H. Maruyama, S. Nishimura, M. Yanagihara, *A. Konishi, *M. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17466-17471.
5. Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of Functionalized α -Ketoamides. *A. Nagaki, Y. Takahashi, *J. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5327-5331.
6. Flow Update for a Cossy Photocyclization, *T. Fukuyama, Y. Fujita, M. A. Rashid, *I. Ryu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5444-5446.
7. Multistep Continuous-Flow Synthesis of (-)-Oseltamivir, S. Ogasawara, *Y. Hayashi, *Synthesis*, **2017**, *49*, 424-428.
8. Integration of aerobic oxidation and intramolecular asymmetric aza-Friedel-Crafts reactions with a chiral bifunctional heterogeneous catalyst. H. G. Cheng, J. Miguelez, H. Miyamura, W. J. Yoo, *S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1356-1359.
9. Total Synthesis of Feglymycin based on a Linear/Convergent Hybrid Approach using Micro-flow Amide Bond Formation. *S. Fuse, Y. Mifune, H. Nakamura, H. Tanaka, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13491.
10. Nickel-Catalyzed Boron Insertion into the C2-O Bond of Benzofurans. H. Saito, S. Otsuka, K. Nogi, *H. Yorimitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15315-15318.
11. Electrochemical Synthesis of Thienoacene Derivatives: Transition Metal-Free Dehydrogenative C-S Coupling Promoted by a Halogen Mediator. *K. Mitsudo, R. Matsuo, T. Yonezawa, H. Inoue, H. Mandai, *S. Suga, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, in press. DOI: 10.1002/anie.202001149.
12. Production of Bio Hydrofined Diesel, Jet Fuel, and Carbon Monoxide from Fatty Acids Using a Silicon Nanowire Array-Supported Rhodium Nanoparticle Catalyst under Microwave Conditions. H. Baek, K. Kashimura, T. Fujii, S. Tsubaki, Y. Wada, S. Fujikawa, T. Sato, Y. Uozumi, *Y. M. A. Yamada, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 2148-2156.

<書籍> 計 72 件

1. K. Fukase, Y. Fujimoto, K. Tanaka, A. Shimoyama, Y. Manabe, "Sugar Synthesis by microfluidic Techniques", *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*, Chapter 8, 205-220., Shang-Cheng Hung, Wiley

<受賞> 計 521 件

1. 日本化学会進歩賞 (2016) 後藤佑樹
2. 日本化学会進歩賞 (2016) 吉田優
(領域内の若手研究者の受賞を中心に記載)

<招待講演・基調講演> 計 564 件 (うち基調講演 50 件)

1. Synthetic Study of Immunoconjugates for Cancer Immunotherapy, K. Fukase, 4th Asian Chemical Biology Conference (ACBC4), 2016.11.28-2016.12.1, 85 Sky Tower Hotel (Kaohsiung, Taiwan),

<メディア報道> 計 268 件

1. 読売新聞掲載, 深瀬浩一, 下山敦史, 真鍋良幸 「進行がんに新療法」, 2016.7.24,

<主催シンポジウム等の状況> 計 15 件

1. The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)、2016.2.6、千里ライフサイエンスセンター (豊中、大阪)、深瀬浩一、加えて、ISMMS-2 (2016)、ISMMS-3 (2017)、ISMMS-4 (2018)、ISMMS-5 (2019)

<国際研究集会の開催実績> 計 369 件

1. 7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017 -Frontier in Organic Synthesis toward Middle Molecular Strategy-, 2017. 3. 18、慶応義塾大学日吉キャンパス (横浜、神奈川)、深瀬浩一、土井隆行

<アウトリーチ活動> 計 479 件

1. サイエンスカフェ, 深瀬浩一 「身体の回りの微生物が免疫を制御する」, 2017.2.25, 大阪大学博物館 (豊中、大阪)

ホームページ等

<http://www.middle-molecule.jp/>