



「志」つなぎ伝える
二百年



創基200周年

第8号 2016年10月

西形准教授が安価なアルカリフッ化物を用いて選択的フッ素化の新手法を開発 —アミドと銅の相互作用を利用—	1
上條先生が炭素鎖を修飾する新しい手法を開発し、 Angewandte Chemie – International Edition (IF=11.709)に掲載	2
佐古田先生がテニュア教員として平成28年7月1日に採用	3

西形准教授が安価なアルカリフッ化物を用いて選択的フッ素化の新手法を開発 —アミドと銅の相互作用を利用—

大学院創成科学研究科応用化学分野の准教授（テニュアトラック）西形考司先生が、効率的で安価なフッ素化反応を開発し、その成果は *Angewandte Chemie, International Edition* (IF=11.709) に掲載され、ハイライト研究として内表紙を飾りました。



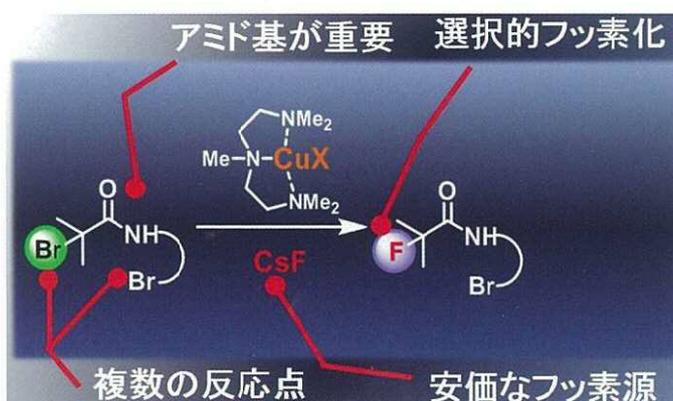
西形先生 左は、今回の論文誌にハイライトされた研究成果の概念図

フッ素は歯磨剤やテフロン加工のフライパンなど私たちの身近な素材に含まれている重要な元素です。ある調査では、医薬品の20～30%にフッ素が含まれていると言われています。そのような重要なフッ素化合物は、有機合成化学的に合成されており、現在では様々なフッ素導入試薬が開発されています。しかし、フッ素やアルカリフッ化物などの古くから使われている試薬は、激しすぎる反応性や空気や水の共存下では反応性が著しく低下する良い欠点がありました。そこで、近年ではこれらを克服するための高性能な特殊フッ素化の開発に研究の焦点が当てられています。ところが、合成化学的な反応性や取り扱い易さが向上した一方で、フッ素化剤のコストは著しく上昇し

てしまいました。このことが、研究室レベルで開発したフッ素化反応の産業への応用が遅れている原因の一つになっています。

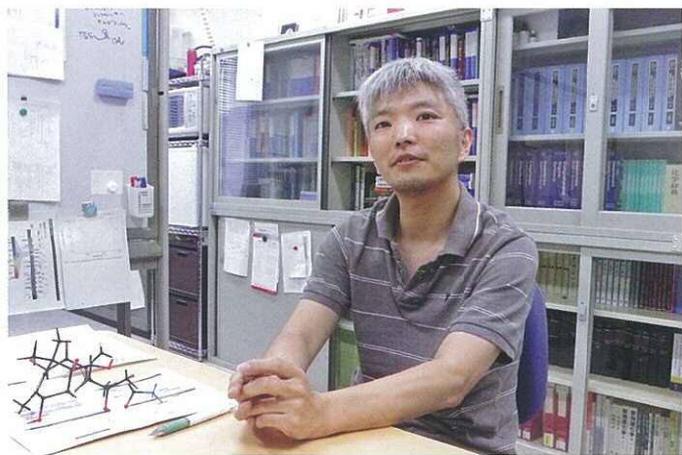
今回、西形先生らは古くからフッ素化剤として知られている安価なフッ化セシウム (CSF) による新しいフッ素化反応の開発に成功しました。銅触媒存在下フッ化セシウムを用いると複数の炭素-臭素結合を持つ基質の3級アルキル基部位のみで選択的にフッ素化反応が進行することを見出しました。これは反応中に生じるフッ化銅とアミドとの相互作用が選択的なフッ素化を実現していると予想されています。この手法により、これまで反応させることの難しかった反応点に対して、効率的にフッ化反応を行うことが可能となりました。それに加え、フッ素源として従来開発されてきた反応剤 (1,080 円/g) よりも安価なフッ化セシウム (80 円/g) を用いることが可能となり、コスト削減に大きく貢献できる点も本反応の特徴です。

この研究成果は、有機合成化学協会より優れた萌芽的研究として表彰された研究内容の一部です（西形先生の「東ソー研究企画賞」受賞については、Newsletter 第7号で既報）。高効率かつ安価な反応剤を利用できる全く新しいフッ素導入法として、様々な分野への応用が期待されます。



上條先生が炭素鎖を修飾する新しい手法を開発し、 Angewandte Chemie – International Edition (IF=11.709) に掲載

大学院創成科学研究科化学分野の准教授（テニュアトラック）上條真先生が、これまで変換することが難しかった炭素鎖を簡便な方法で修飾する手法を開発し、その成果は Angewandte Chemie – International Edition (IF=11.709) に掲載されました。

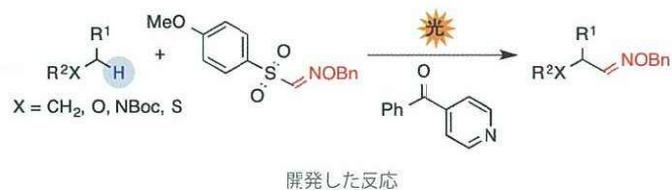


上條先生

医薬品やプラスチック、ナイロンのようなポリマー、最近では、有機 EL 用の電子材料など、我々の生活を豊かにするあらゆるものが天然から採取できる石油やアルコールなどを原料として、『有機合成化学』を駆使してつくられています。このように書くと、有機合成化学は万能と思えるかもしれませんが、分子レベルで見ると、実は限られたパーツしか変換することができません。しかしながら、特定の化合物を得るためには、狙ったパーツを変換する必要があります。その方法が開発されていない化合物では、合成しても不純物が多く、目的の物質を得ることが

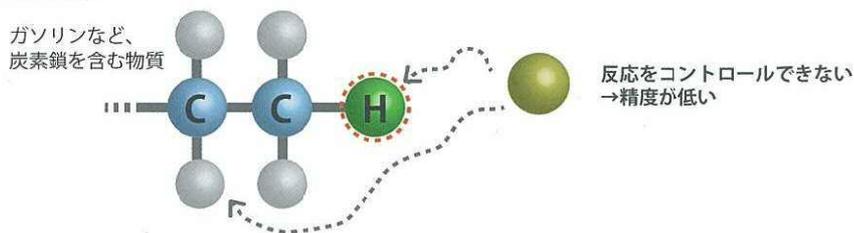
難しいという問題点がありました。そのようなパーツの一つが、多くの炭素原子が結合した炭素鎖です。

上條先生は、炭素鎖に反応促進剤として芳香族ケトンを追加し、2種類の原料を光照射下で反応させるだけの簡便な操作で、高い精度でアルデヒド等価体をつくる方法を開発しました。等価体より得られるアルデヒドは、多様な反応性を示すことが知られているため、合成化学的に非常に有用な化合物です。つまり本研究では、短い工程で安価な原料をより価値の高い物質に変換する新しい方法の開発に成功しました。

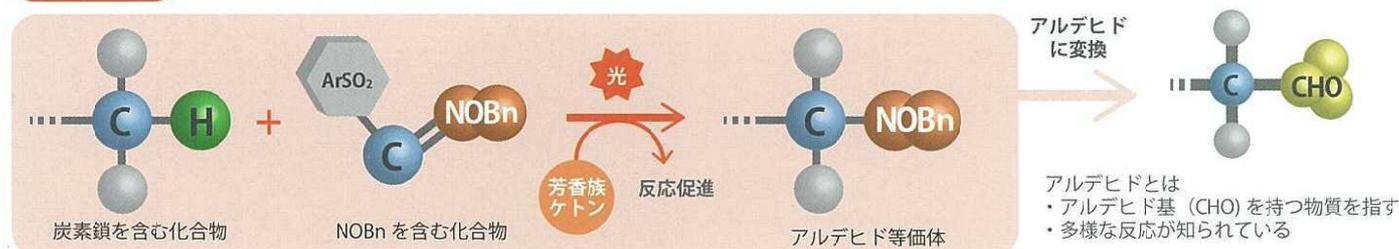


今回開発に成功した分子変換ツールは、過去には存在しなかった全く新しいタイプのものでした。したがって、短い工程数で高付加価値物質をつくれるようにしただけでなく、有用物質のつくり方にパラダイムシフトをもたらすことが期待されています。将来的には、医薬品の効率的な合成や、耐性菌にも有効な新しい薬品の迅速な開発に役立つ可能性があります。上條先生は今後の抱負として、これまで変換できなかったパーツを、思いのまま変換するための新しい有機合成化学ツールの開発に引き続き挑戦したいと語っておられます。

従来 炭素鎖を変換して目的の物質をつくるのは難しい



開発手法 炭素鎖を高精度かつ短工程でアルデヒド等価体に変換できる



本学で最初のテニユアトラック教員として採用された佐古田先生が、テニユア審査を経て平成 28 年 7 月 1 日に講師として採用されました。

すでに講師として活躍されている佐古田先生に、テニユアトラック期間中の活動について、お話を伺いました。



～平成 23 年度	メリーランド州立大学がんセンターポストドクトラルフェロー（着任前）
平成 23 年度	山口大学大学院医学系研究科（医学）に助教（テニユアトラック）として採用（平成 24 年 2 月 1 日）
平成 26 年度	宇部興産学術振興財団 渡辺記念特別奨励賞 受賞 中間審査（平成 26 年 2 月） CAR-T 細胞に関する特許を、共同研究者と共に出願
平成 27 年度	自己免疫性ぶどう膜炎を抑制に T 細胞（Th1 と Th17）が関与することを明らかにし、「PLoS One」に掲載
平成 28 年度	自己免疫性ぶどう膜炎の腫瘍壊死性因子に T 細胞（Th1 と Th17）を挿入した場合の応答を明らかにし、「The Journal of Immunology」に掲載 テニユア審査（平成 28 年 4 月） 山口大学大学院医学系研究科（医学）に講師として採用（平成 28 年 7 月 1 日）

1. 研究主催者として

1-1. 着任当初は、どのように研究計画を立てましたか。

これまでの研究内容を今までの研究内容をもとに、メンターである玉田先生と倉増先生と話し合いを重ねました。

その際に、研究資金（科研費）をどのように獲得するのか、申請書の内容はどうするのかを含め、計画を立てました。

1-2. テニユアトラック期間中の主な研究内容について教えてください。

2つのテーマに取り組みました。

1. 自己免疫性ぶどう膜炎の発症機序における共シグナル分子 HVEM の機能解析

生体が過剰な自己防御反応により自らの組織に傷害を与えてしまうことを自己免疫疾患といいます。眼球内にあるぶどう膜に炎症が生じると、飛蚊症や視力の低下など様々な症状がみられます。しかし、自己免疫性ぶどう膜炎は原因が明らかにならず、治療が難しい疾患の一つです。私達は、自己免疫性ぶどう膜炎の原因と治療法の開発を目的として、免疫制御機能を有する共シグナル分子 HVEM の役割に注目して種々検討しました。その結果、HVEM による共刺激シグナルは、リンパ球の一種である T 細胞（Th1 および Th17 型）を介して自己免疫性ぶどう膜炎の誘導に関与していることを明らかにしました。この成果により、HVEM 共シグナル分子経路を標的とすることで、新たな自己免疫性ぶどう膜炎の治療法開発の可能性を示しました。

2. 免疫チェックポイント機構の制御能力を有する新規 CAR-T 細胞療法の開発

近年、がんの新たな治療法として、キメラ抗原受容体（CAR:Chimeric antigen receptor）を用いた CAR-T 細胞療法が注目を浴びています。がん細胞を特異的に認識し、免疫を司る T 細胞に改変する事で、抗腫瘍効果を高めるものです。私達は、さらなる遺伝子改変を行うことにより、がん細胞への攻撃を止めてしまう免疫チェックポイント分子の働きを阻害する能力を持つ CAR-T 細胞を作製することに成功しました。担癌マウスにおいて通常の CAR-T 細胞と比較したところ、強力な抗腫瘍効果を誘導することを示しました。本研究の成果により、CAR-T 細胞療法の治療効果を高めることが期待されています。

1-3. その中で特に重要だと感じている研究内容について教えてください。

自己免疫疾患における免疫関連分子の役割を明らかにし、治療方法としての可能性を示しました。眼科の教室との共同研究であり、前臨床段階としては完結することができました。

1-4. 研究資金は十分でしたか。

科研費や民間の研究助成金等、様々な公募に応募して獲得しました。計画していた実験を行うには十分でした。

1-5. 研究に専念できましたか。

教員としての義務はこなしました。それ以外に必要な時間・場所は確保して頂いたので、研究に専念することができました。

1-6. 学生への教育では、どのような授業を担当しましたか。

学部の1年生の共通教育から大学院生向けまで、幅広く授業を担当しました。専門的な話から一般的な話まで、様々な学生を対象にどうすれば理解してもらえるか試行錯誤しました。医学部の実習でも、『免疫』をどのように実習と組み合わせればより深く理解してもらえるのか考えて、工夫しました。

2. 周囲からの支援について

2-1. メンターの先生とは、どのようにコミュニケーションをとっていましたか。

必要に応じてミーティングをセットアップし、適時アドバイスをもらいました。研究をどうやって進めるかだけでなく、申請書の書き方に関しても指導を受けました。

2-2. 同じ研究室の学生や研究者とは、どのように協働していましたか。

教室の勉強会やジャーナルクラブ、ラボミーティングには積極的に参加と発表を行いました。スタッフの他、大学院生やテクニシャンと幅広く意見交換を行いました。

3. テニユアトラック制度について

3-1. なぜテニユアトラック教員に応募したのですか。

応募する前は、海外でポスドクをしていましたので、自分のキャリアアップの一環として、応募しました。テニユアトラックであれば、実績を上げればテニユアになることができますし、研究資金等のサポートを受けることができるのが魅力だと感じました。

3-2. デメリットがあるとすれば何だと思いますか。

私自身は特に感じませんでした。

リスクがあるとすれば、評価と人間関係でしょうか。研究内容を正しく評価して頂くには、同じようなバックグラウンドが必要だと思います。評価者にきちんと評価してもらえるのがテニユアトラック制度にとって重要だと思います。2つ目は、テニユアトラック期間は5年間と長いので、テニユアトラックになる側と受け入れる側のお互いが上手くやっていくことが必

要だと思います。

3-3. 中間審査やテニユア審査は、どのように行われましたか。

研究内容と実績、研究費として獲得した資金の状況、教育の実績をまとめてプレゼンテーションを行い、質疑応答を行いました。

4. 今後について

4-1. 佐古田先生にとって、テニユアトラック期間中はどのような時間でしたか。

期間を限定され、自分の研究内容を評価されることはこれまでにありませんでした。研究だけではなく、教育面も含めて自立した研究者となるための一通りのステップを勉強できた良い期間だと感じています。研究を進めるためには、研究資金の獲得と運用も行う必要がありましたので、どのように申請書を書くのか、どうやってお金を使うのかから始めました。はじめの数期間は研究資金獲得のために申請書を出し、獲得できてからは計画通り実験を行いました。

自分が評価されることが前提でしたので、プレッシャーはありましたが、それに耐えうるように努力をしたことで、少しずつ成長することができたと感じています。

4-2. これからテニユアトラック教員に応募しようとしている若手研究者がいるとすれば、勧めますか。

テニユアトラック期間の5年間は、若手研究者にとって長いと思いますので、自分がここなら学べると思う教室、そしてサポート体制が整っているところで募集していたら、応募を勧めます。自立を目指している研究者にとって、研究資金やスペースなどのサポートが受けられることは、大変魅力的だと思います。

4-3. 今後の抱負を教えてください。

1つ目は、自分が学んできた研究に対する姿勢、どのようなことを意識して研究に取り組んでいるのかといったことを、大学院生を含めて研究を始めようとしている人達にきちんと指導していきたいと思っています。2つ目は、すぐに論文にならないけど、長い時間をかけて実験するような研究テーマを始めたいと思っています。今までは、論文を書くことや研究資金をどれだけ獲得するかといったことがテニユア審査で評価を受けるうえで重要でした。ある意味、それに縛られてしまうことがありました。それが一段落したので、今後は新しい研究テーマを膨らませていきたいと思っています。