

Title	刺激応答型光感受性分子の創製とがん細胞機能制御への応用
Sub Title	Development of stimuli activatable photosensitizers and its application to control of cell function.
Author	戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>金属や還元剤などの添加物を使用とせず、穏やかな条件下、特定波長の光を照射することで、タンパク質を光分解することのできる光増感剤の開発は、医療分野に大きく貢献することが期待されている。さらに、光増感剤を用いた光線力学療法 (PDT) は、がんなどの疾患に有望な治療法と考えられている。一方、これらの基礎研究の例として、ある種のアントラキノン、アントラセン、2-フェニルキノリン、フラレーン、ポルフィリン誘導体や2-ブromo-4-ニトロアセトフェノンなどが、添加物を必要とせず、長波長の紫外線照射下において、タンパク質を効果的に光分解することが知られている。</p> <p>本研究では、エンジン系抗生物質の一つであるネオカルチノスタチン・クロモフォアの発色団である芳香族環部分に対応する2-ナフトール誘導体1が、中性条件下、添加剤なしで、長波長紫外光の照射下、タンパク質を光分解することを初めて見出した。さらに、1とその誘導体を用いた構造活性関係研究により、1のC1位のエステルまたはカルボキシル基とC2位のヒドロキシル基の両方が効果的な光分解に重要であるのに対し、C2位のヒドロキシル基のメチル化は光分解活性を大幅に抑制することを明らかにした。次に、これらの知見を基に、過酸化水素に反応するアリーロポロン酸エステル部分を、1のC2位の水酸基に連結した新規の過酸化水素刺激応答型光増感剤2を設計、合成した。2のタンパク質光分解活性および一重項酸素生成能は、1と比較して大幅に低下することを見出した。一方、2は過酸化水素と選択的かつ効果的に反応し、中性の水中条件下において、光毒性を有する1を放出することを明らかにした。最後に、細胞アッセイにおいて、2が照射下、がん細胞であるB16F10細胞に対して選択的かつ効果的な細胞毒性を示すことを見出した。これらの研究成果は、バイオマーカーで活性化可能な新規の光増感剤の分子設計に貢献し、副作用を最小限に抑えた腫瘍特異的光線力学療法の実現に役立つと期待される。</p> <p>The development of photosensitizing agents, which can degrade proteins upon irradiation with a specific wavelength of light under mild conditions without any additives such as metals and reducing agents, offers significant potential for medical applications. Furthermore, photodynamic therapy (PDT) using photosensitizing agents has been considered as a promising therapy for diseases such as cancer. On the other hand, as examples of fundamental researches, small organic molecules such as certain anthraquinone, anthracene, 2-phenylquinoline, fullerene, and porphyrin derivatives, and 2-bromo-4-nitroacetophenone have been found to effectively photodegrade proteins under long-wavelength UV light irradiation without any additives.</p> <p>In this study, we demonstrated, for the first time, that 2-naphthol derivative 1 corresponding to the aromatic ring moiety of neocarzinostatin chromophore can degrade proteins under photo-irradiation with long-wavelength UV light without any additives under neutral conditions. Structure-activity relationship studies using 1 and its derivatives revealed that both an ester or a carboxyl group at the C1 position and a hydroxyl group at the C2 position are important for effective photodegradation, whereas methylation of the hydroxyl group at C2 significantly suppresses the photodegrading abilities of 1. Based on these results, the novel H₂O₂-activatable photosensitizer 2 possessing a H₂O₂-responsive arylboronic ester moiety conjugated to the hydroxyl group at the C2 position of 1 was designed and synthesized. Both protein-photodegrading and ¹O₂ generating abilities of 2 were significantly decreased compared to those of 1. However, 2 selectively and effectively reacted with H₂O₂, releasing phototoxic 1 under neutral aqueous conditions. Cell assays showed that 2 exhibited selective and significant cytotoxicity against B16F10 cells upon photo-irradiation. We expect these findings contribute to the molecular design of novel biomarker-activatable photosensitizers and help realize tumor-specific photodynamic therapy to minimize side effects.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200019

publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	戸嶋 一敦	氏名 (英語)	Kazunobu Toshima		
研究課題 (日本語)						
刺激応答型光感受性分子の創製とがん細胞機能制御への応用						
研究課題 (英訳)						
Development of stimuli activatable photosensitizers and its application to control of cell function.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>金属や還元剤などの添加物を使用せず、穏やかな条件下、特定波長の光を照射することで、タンパク質を光分解することのできる光増感剤の開発は、医療分野に大きく貢献することが期待されている。さらに、光増感剤を用いた光線力学療法(PDT)は、がんなどの疾患に有望な治療法と考えられている。一方、これらの基礎研究の例として、ある種のアントラキノン、アントラセン、2-フェニルキノリン、フラレーン、ポルフィリン誘導体や2-ブロモ-4-ニトロアセトフェノンなどが、添加物を必要とせず、長波長の紫外線照射下において、タンパク質を効果的に光分解することが知られている。</p> <p>本研究では、エンジン系抗生物質の一つであるネオカルチノスタチン・クロモフォアの発色団である芳香族環部分に対応する2-ナフトール誘導体1が、中性条件下、添加剤なしで、長波長紫外光の照射下、タンパク質を光分解することを初めて見出した。さらに、1とその誘導体を用いた構造活性関係研究により、1のC1位のエステルまたはカルボキシル基とC2位のヒドロキシル基の両方が効果的な光分解に重要であるのに対し、C2位のヒドロキシル基のメチル化は光分解活性を大幅に抑制することを明らかにした。次に、これらの知見を基に、過酸化水素に反応するアリールボロン酸エステル部分を、1のC2位の水酸基に連結した新規の過酸化水素刺激応答型光増感剤2を設計、合成した。2のタンパク質光分解活性および一重項酸素生成能は、1と比較して大幅に低下することを見出した。一方、2は過酸化水素と選択的かつ効果的に反応し、中性の水溶液中において、光毒性を有する1を放出することを明らかにした。最後に、細胞アッセイにおいて、2が照射下、がん細胞であるB16F10細胞に対して選択的かつ効果的な細胞毒性を示すことを見出した。これらの研究成果は、バイオマーカーで活性化可能な新規の光増感剤の分子設計に貢献し、副作用を最小限に抑えた腫瘍特異的光線力学療法の実現に役立つと期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The development of photosensitizing agents, which can degrade proteins upon irradiation with a specific wavelength of light under mild conditions without any additives such as metals and reducing agents, offers significant potential for medical applications. Furthermore, photodynamic therapy (PDT) using photosensitizing agents has been considered as a promising therapy for diseases such as cancer. On the other hand, as examples of fundamental researches, small organic molecules such as certain anthraquinone, anthracene, 2-phenylquinoline, fullerene, and porphyrin derivatives, and 2-bromo-4-nitroacetophenone have been found to effectively photodegrade proteins under long-wavelength UV light irradiation without any additives.</p> <p>In this study, we demonstrated, for the first time, that 2-naphthol derivative 1 corresponding to the aromatic ring moiety of neocarzinostatin chromophore can degrade proteins under photo-irradiation with long-wavelength UV light without any additives under neutral conditions. Structure-activity relationship studies using 1 and its derivatives revealed that both an ester or a carboxyl group at the C1 position and a hydroxyl group at the C2 position are important for effective photodegradation, whereas methylation of the hydroxyl group at C2 significantly suppresses the photodegrading abilities of 1. Based on these results, the novel H2O2-activatable photosensitizer 2 possessing a H2O2-responsive arylboronic ester moiety conjugated to the hydroxyl group at the C2 position of 1 was designed and synthesized. Both protein-photodegrading and 1O2 generating abilities of 2 were significantly decreased compared to those of 1. However, 2 selectively and effectively reacted with H2O2, releasing phototoxic 1 under neutral aqueous conditions. Cell assays showed that 2 exhibited selective and significant cytotoxicity against B16F10 cells upon photo-irradiation. We expect these findings contribute to the molecular design of novel biomarker-activatable photosensitizers and help realize tumor-specific photodynamic therapy to minimize side effects.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Takashi Kitamura, Saori Shiroshita, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	2-Naphthol Moiety of Neocarzinostatin Chromophore as a Novel Protein Photodegrading Agent and Its Application as a H2O2-Activatable Photosensitizer	Chemistry-A European Journal, 26, 14351-14358 (2020).	2020年11月			