Ruthor		Introcully care up kain an introcomo (modulos) vaccino (detail phot) kaara id=2020000000 20200010
Publisher		
Author 戸嶋、一敦(Toshima, Kazunobu) Publisher 皮膚薬塾大学 Publication year 2021 Jitile 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.) JatC DOI Abstract 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、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れている。さらに、光増感剤を用いた光線力学療法(POT)は、がんなどの疾患に有望なみが良と考えられている。一方、これらの基礎研究の例として、ある種のアントラオーン、アントラン、2・フェニルキノリン、フラーレン、ボルフィリン誘導体や2・プロモ4・ニトロアセトフェノタとが、添加物を全架とせず、長波長の紫外線規制下において、タンパク質を効果的では、エンジイ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である芳香族環部分に対応する2・ナフトール誘導体が、中性条件下、添加剤なして、長波氏炎光の光明が、ネリスの光明に関係がでは、エンジイ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である芳香族環部分に対応する2・ナフトール誘導体が、中性条件下、添加剤なして、長波氏炎光の光期が、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3・アリルボロン酸エステル部が全を1・0のエステルまにカルボキシル基と02位のトロトロキシル基 機造活性関係研究により、1のC1位のエステルまにカルボキシル基と02位のトロトロキシル基 大幅に抑制することを明らかした。次に、これらの知りを基に、過酸化水素に過酸化水素に対象で表別が、大幅に抑制することを思らかした。次に、これらの知りを基に、過酸化水素に対象に反応、中性の水中条件おいて、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、細胞デッセイにおいて、2 光照料下、が未細胞であるお16年の組織に対して返れがのよりが最近かずなよりを表しままでは、大場に対していた。最後に、細胞デッセイにおいて、2 光照料下、が未細胞であるお16年の組織に対して返れがのよりを表しままでは、ままでは、1年をの小限に抑えた腫構造を表別に対していた。最後に、細胞デッセイにおいて、2 光照料下、が未細胞であるお16年の組織に対していた。最後に、細胞デッセイにおいて、2 光照料下、が未細胞であるお16年の組織に対していた。最後に、細胞でかれていまに対しました。これらの研究成果は、パイオマーカーで活性化可能な新規の光光度感到の分子配針に変献しまれた。これらの研究成果は、パイオマーカーで活性化可能な新規の光光度感光の光度を持ていました。 1年の中の大部はでは、1年の中の大部は、1年の中の大部はでは、1年の中の大部は、1年の大部は、1年の中の大部は、1年の中の大部は、1年の中の大部は、1年の中の大部は、1年の中の大部は		December December
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 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、		本研究では、エンジイ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、添加剤なして、長坂炭外の光光が開か下、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水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、過酸化水素に応答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制が容型光増感制を設計、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な細胞で容型光増感制した設計、介細胞である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が光照射下、がん細胞である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が光照射下、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、パ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。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 virtadiation without any additives. 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 of 1 was designed and synthesized. Both protein-photodegrading and 102 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 aqueou
Author 戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu) Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2021	JaLC DOI	
Author 戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu) Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2021		_ 学事振興貧金研究成果実績報告書 (2020.)
Author 戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu) Publisher 慶應義塾大学	·	
Author 戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu)		
	Publisher	慶應義塾大学
Sub Title Development of stimuli activatable photosensitizers and its application to control of cell function	Author	戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu)
	Sub Title	Development of stimuli activatable photosensitizers and its application to control of cell function.
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	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

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

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

2020 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	一補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	戸嶋 一敦	氏名 (英語)	Kazunobu Toshima		1,000 (1 1 1A) TH

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

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、フラーレン、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。

本研究では、エンジイ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、長波長紫外光の光照射下、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、過酸化水素に応答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 が光照射下、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。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

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.

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.

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)				
Shiroshita, Daisuke	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				