

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	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>光線力学療法は、人体に無害な光照射下で励起し、活性酸素種(ROS)を発生する光感受性分子を用いた治療法であり、外科手術を必要とせず、光照射をトリガーとして標的組織を選択的に治療できることから、患者への負担が少ない治療法として注目されている。本研究では、生体透過性の高い可視光照射をトリガーとした新たな刺激応答型光感受性分子のデザイン、合成、及び機能評価を行った。</p> <p>まず、生体透過性に優れた長波長可視光によって励起可能であり、1,3-ジカルボニルエノール構造を有する光感受性分子として、ヒポクレリンB (1)を選択し、1 が有する1,3-ジカルボニルエノール構造の水酸基に過酸化水素に反応するボロン酸を連結したハイブリッド分子2をデザイン、合成した。次に、1 及び2 のUV-Vis スペクトルを測定した結果、2 は1 と比較して生体透過性の高い長波長可視領域における吸光度が減少することを明らかにした。次に、660 nm の光照射下における1 及び2 の光感受性を検証するため、ウシ血清アルブミン(BSA)の光分解活性を評価した。その結果、1 はBSA を効果的に光分解するのに対し、2 のタンパク質光分解活性は1 と比較して、顕著に低下することを見出した。さらに、1 及び2 の一重項酸素生成能を評価した結果、660 nm の光照射下における2 の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明らかにした。次に、2 の過酸化水素に対する応答性及び各種ROS との選択性を評価した。その結果、2 は過酸化水素の濃度依存的、かつ過酸化水素選択的に反応し、光感受性を有する1 を放出することを見出した。さらに、過酸化水素と反応後の2 の一重項酸素生成能を評価した結果、2が過酸化水素と反応することで、1 が有する一重項酸素生成能を回復することを明らかにした。最後に、マウスメラノーマ細胞B16F10 及びヒト正常細胞WI-38 に対する2の光細胞毒性を評価した。その結果、2 は過酸化水素を過剰発現しているB16F10 細胞に対して選択的な光細胞毒性を発現することを見出した。</p> <p>Photodynamic therapy is a clinically approved therapeutic approach, which utilizes photosensitizers and harmless light, to induce cell death in the illuminated region by producing reactive oxygen species (ROS), with the advantages of non-invasiveness and precise targeting by light. In this study, molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of a novel activatable photosensitizer, which can be excited with highly tissue penetrating visible light irradiation as a trigger, are conducted.</p> <p>Firstly, hypocrellin B (1) was selected as a photosensitizer, which can be excited with irradiation of long-wavelength visible light and has the 1,3-dicarbonyl enol structure. And then, a hybrid molecule 2, possessing a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive p-tolylboronic acid moiety that linked to the hydroxyl group of the 1,3-dicarbonyl enol structure of 1, was designed. After the synthesis of 2, the UV-Vis spectra of 1 and 2 were measured. As the results, 2 showed a much decrease of absorbance at long-wavelength visible light region, compared with 1. Next, the photodegrading abilities of 1 and 2 against bovine serum albumin (BSA) were evaluated. These results showed that 1 effectively photodegraded BSA upon irradiation with long-wavelength visible light (660 nm). In contrast, the photodegrading ability of 2 significantly decreased in comparison with that of 1. In addition, the singlet oxygen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) generating abilities of 1 and 2 were evaluated. As the results, <sup>1</sup>O<sub>2</sub> generating ability of 2 under 660 nm light irradiation was found to be much lower than that of 1. Next, the reactivities of 2 against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and other ROS were evaluated, indicating that 2 effectively and selectively reacted with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and released 1. Furthermore, <sup>1</sup>O<sub>2</sub> generating ability of 2 after the reaction with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was measured. The result showed that <sup>1</sup>O<sub>2</sub> generating ability of 1 was regenerated by the reaction of 2 with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Finally, the cytotoxicities of 2 against normal human-lung fibroblast WI-38 cells and mouse melanoma B16F10 cells, which express H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at a higher concentration, was examined with or without photo-irradiation. As the results, it was found that 2 showed significant and selective cytotoxicity against targeted B16F10 cells only with photo-irradiation.</p>
Notes	

Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210019">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210019</a>

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。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or 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>光線力学療法は、人体に無害な光照射下で励起し、活性酸素種(ROS)を発生する光感受性分子を用いた治療法であり、外科手術を必要とせず、光照射をトリガーとして標的組織を選択的に治療できることから、患者への負担が少ない治療法として注目されている。本研究では、生体透過性の高い可視光照射をトリガーとした新たな刺激応答型光感受性分子のデザイン、合成、及び機能評価を行った。</p> <p>まず、生体透過性に優れた長波長可視光によって励起可能であり、1,3-ジカルボニルエノール構造を有する光感受性分子として、ヒポクレリン B (1)を選択し、1 が有する 1,3-ジカルボニルエノール構造の水酸基に過酸化水素に反応するボロン酸を連結したハイブリッド分子 2 をデザイン、合成した。次に、1 及び 2 の UV-Vis スペクトルを測定した結果、2 は 1 と比較して生体透過性の高い長波長可視領域における吸光度が減少することを明らかにした。次に、660 nm の光照射下における 1 及び 2 の光感受性を検証するため、ウシ血清アルブミン(BSA)の光分解活性を評価した。その結果、1 は BSA を効果的に光分解するのに対し、2 のタンパク質光分解活性は 1 と比較して、顕著に低下することを見出した。さらに、1 及び 2 の一重項酸素生成能を評価した結果、660 nm の光照射下における 2 の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明らかにした。次に、2 の過酸化水素に対する応答性及び各種 ROS との選択性を評価した。その結果、2 は過酸化水素の濃度依存的、かつ過酸化水素選択的に反応し、光感受性を有する 1 を放出することを見出した。さらに、過酸化水素と反応後の 2 の一重項酸素生成能を評価した結果、2 が過酸化水素と反応することで、1 が有する一重項酸素生成能を回復することを明らかにした。最後に、マウスメラノーマ細胞 B16F10 及びヒト正常細胞 WI-38 に対する 2 の光細胞毒性を評価した。その結果、2 は過酸化水素を過剰発現している B16F10 細胞に対して選択的な光細胞毒性を発現することを見出した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Photodynamic therapy is a clinically approved therapeutic approach, which utilizes photosensitizers and harmless light, to induce cell death in the illuminated region by producing reactive oxygen species (ROS), with the advantages of non-invasiveness and precise targeting by light. In this study, molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of a novel activatable photosensitizer, which can be excited with highly tissue penetrating visible light irradiation as a trigger, are conducted.</p> <p>Firstly, hypocrellin B (1) was selected as a photosensitizer, which can be excited with irradiation of long-wavelength visible light and has the 1,3-dicarbonyl enol structure. And then, a hybrid molecule 2, possessing a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive p-tolylboronic acid moiety that linked to the hydroxyl group of the 1,3-dicarbonyl enol structure of 1, was designed. After the synthesis of 2, the UV-Vis spectra of 1 and 2 were measured. As the results, 2 showed a much decrease of absorbance at long-wavelength visible light region, compared with 1. Next, the photodegrading abilities of 1 and 2 against bovine serum albumin (BSA) were evaluated. These results showed that 1 effectively photodegraded BSA upon irradiation with long-wavelength visible light (660 nm). In contrast, the photodegrading ability of 2 significantly decreased in comparison with that of 1. In addition, the singlet oxygen (1O<sub>2</sub>) generating abilities of 1 and 2 were evaluated. As the results, 1O<sub>2</sub> generating ability of 2 under 660 nm light irradiation was found to be much lower than that of 1. Next, the reactivities of 2 against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and other ROS were evaluated, indicating that 2 effectively and selectively reacted with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and released 1. Furthermore, 1O<sub>2</sub> generating ability of 2 after the reaction with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was measured. The result showed that 1O<sub>2</sub> generating ability of 1 was regenerated by the reaction of 2 with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Finally, the cytotoxicities of 2 against normal human-lung fibroblast WI-38 cells and mouse melanoma B16F10 cells, which express H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at a higher concentration, was examined with or without photo-irradiation. As the results, it was found that 2 showed significant and selective cytotoxicity against targeted B16F10 cells only with photo-irradiation.</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, Hirokata Nakata, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	Hypocrellin B-based activatable photosensitizers for specific photodynamic effects against high H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -expressing cancer cells	Chemical Communications, 58, 242-245 (2022).	2021年12月			