

Title	ハイブリッド型生体機能光制御分子の創製と化学生物学的研究
Sub Title	Development of hybrid-type photoactivatable bio-functional molecules and its application to chemical biology
Author	戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>ある種の光感受性分子は、特定波長の光照射により活性酸素種を生成し、生体高分子に対する光分解活性や光細胞毒性を発現することが知られており、現在、医療をはじめとする多くの分野で幅広く応用されている。そのため現在、新たな光感受性分子の開発が注目を集めている。このような背景の中、著者らはこれまでに、DNA光切断活性を有するエンジン系抗生物質ネオカルチノスタチン・クロモフォアに着目し、その2-ナフトール部位が、人体に無害な長波長紫外光の照射下、タンパク質を光分解し、かつ光細胞毒性を発現する光感受性分子であることを見出している。そこで本研究では、新規光感受性分子の探索を目的とし、同様にDNA光切断活性が報告されているエンジン系抗生物質のN1999A2 (1)に着目した。すなわち、1のN1999A2 (1)の2-ナフトール部位を合成し、タンパク質光分解活性及び光細胞毒性を評価した。</p> <p>まず、N1999A2 (1)の2-ナフトール部位2を、入手容易な原料より合成した。次に、ウシ血清アルブミン(BSA)を用いて、2のタンパク質光分解活性をSDS-PAGEにより評価した。その結果、365 nmの長波長紫外光の照射下において、2がBSAを光分解することを初めて見出した。さらに、鶏卵リゾチーム(Lyso)、コンカナバリンA (Con A)、乳がん関連タンパク質エストロゲンレセプターα (ER-α)及び前立腺がん関連タンパク質アンドロゲンレセプター(AR)を用いて、同様に、2のタンパク質光分解活性をSDS-PAGEにより評価した。その結果、365 nmの光照射下で、2が上記4種のタンパク質を効果的に分解することを初めて見出し、特に、ER-α及びARを顕著に分解することを明らかにした。次に、2の一重項酸素発生能を、一重項酸素捕捉剤1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF)を用いて評価した。その結果、365 nmの光照射下において、2が一重項酸素発生能を有することを明らかにした。さらに、2がある種のがん細胞に対して、光細胞毒性を発現することを明らかにした。</p> <p>Certain photosensitizing agents generate reactive oxygen species by irradiation with light of a specific wavelength and exhibit photodegradation activity to biopolymers and photocytotoxicity. Many of them are currently used in medical treatment. Therefore, the development of new photosensitizing agents is currently attracting much attention. In this context, the authors have previously focused on the enediyne antibiotic neocarzinostatin chromophore which has DNA photocleaving activity. It has been found that 2-naphthol moiety of neocarzinostatin chromophore is a photosensitive molecule that degrades protein under irradiation and exhibits photocytotoxicity. Therefore, in this study, we focused on another enediyne antibiotic N1999A2 (1), which has also been reported to have DNA photocleaving activity, with the aim of searching for novel photosensitizing agents. That is, the 2-naphthol moiety 2 of N1999A2 (1) was synthesized, and the protein photodegradation activity and photocytotoxicity were evaluated.</p> <p>First, 2-naphthol moiety 2 of N1999A2 (1) was synthesized from easily available materials. Next, using bovine serum albumin (BSA), the protein photodegradation activity of 2 was evaluated by SDS-PAGE. As a result, it was found for the first time that 2 degrades BSA under irradiation with long-wavelength ultraviolet light at 365 nm. In addition, using lysozyme (Lyso), concanavalin A (Con A), breast cancer-related protein estrogen receptor α (ER-α) and prostate cancer-related protein androgen receptor (AR), the protein photodegradation activity of 2 was also evaluated. As a result, it was found for the first time that 2 effectively degrades the above four proteins under light irradiation at 365 nm, and it was clarified that 2 remarkably degrades ER-α and AR. Next, the ability of 2 to generate singlet oxygen was evaluated using the singlet oxygen scavenger 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF). As a result, it was clarified that 2 has a singlet oxygen generating ability under light irradiation of 365 nm. Furthermore, it was revealed that 2 exhibits photocytotoxicity to certain cancer cells.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0004

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	1,500 千円
	氏名	戸嶋 一敦	氏名 (英語)	Kazunobu Toshima		
研究課題 (日本語)						
ハイブリッド型生体機能光制御分子の創製と化学生物学的研究						
研究課題 (英訳)						
Development of hybrid-type photoactivatable bio-functional molecules and its application to chemical biology						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
戸嶋一敦 (Kazunobu Toshima)		理工学部・応用化学科・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>ある種の光感受性分子は、特定波長の光照射により活性酸素種を生成し、生体高分子に対する光分解活性や光細胞毒性を発現することが知られており、現在、医療をはじめとする多くの分野で幅広く応用されている。そのため現在、新たな光感受性分子の開発が注目を集めている。このような背景の中、著者らはこれまでに、DNA 光切断活性を有するエンジン系抗生物質ネオカルチノスタチン・クロモフォアに着目し、その 2-ナフトール部位が、人体に無害な長波長紫外光の照射下、タンパク質を光分解し、かつ光細胞毒性を発現する光感受性分子であることを見出している。そこで本研究では、新規光感受性分子の探索を目的とし、同様に DNA 光切断活性が報告されているエンジン系抗生物質の N1999A2 (1) に着目した。すなわち、1 の N1999A2 (1) の 2-ナフトール部位を合成し、タンパク質光分解活性及び光細胞毒性を評価した。</p> <p>まず、N1999A2 (1) の 2-ナフトール部位 2 を、入手容易な原料より合成した。次に、ウシ血清アルブミン(BSA)を用いて、2 のタンパク質光分解活性を SDS-PAGE により評価した。その結果、365 nm の長波長紫外光の照射下において、2 が BSA を光分解することを初めて見出した。さらに、鶏卵リゾチーム(Lyso)、コンカナバリン A (Con A)、乳がん関連タンパク質エストロゲンレセプター α (ER-α) 及び前立腺がん関連タンパク質アンドロゲンレセプター(AR)を用いて、同様に、2 のタンパク質光分解活性を SDS-PAGE により評価した。その結果、365 nm の光照射下で、2 が上記 4 種のタンパク質を効果的に分解することを初めて見出し、特に、ER-α 及び AR を顕著に分解することを明らかにした。次に、2 の一重項酸素発生能を、一重項酸素捕捉剤 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF)を用いて評価した。その結果、365 nm の光照射下において、2 が一重項酸素発生能を有することを明らかにした。さらに、2 がある種のがん細胞に対して、光細胞毒性を発現することを明らかにした。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Certain photosensitizing agents generate reactive oxygen species by irradiation with light of a specific wavelength and exhibit photodegradation activity to biopolymers and photocytotoxicity. Many of them are currently used in medical treatment. Therefore, the development of new photosensitizing agents is currently attracting much attention. In this context, the authors have previously focused on the enediyne antibiotic neocarzinostatin chromophore which has DNA photocleaving activity. It has been found that 2-naphthol moiety of neocarzinostatin chromophore is a photosensitive molecule that degrades protein under irradiation and exhibits photocytotoxicity. Therefore, in this study, we focused on another enediyne antibiotic N1999A2 (1), which has also been reported to have DNA photocleaving activity, with the aim of searching for novel photosensitizing agents. That is, the 2-naphthol moiety 2 of N1999A2 (1) was synthesized, and the protein photodegradation activity and photocytotoxicity were evaluated.</p> <p>First, 2-naphthol moiety 2 of N1999A2 (1) was synthesized from easily available materials. Next, using bovine serum albumin (BSA), the protein photodegradation activity of 2 was evaluated by SDS-PAGE. As a result, it was found for the first time that 2 degrades BSA under irradiation with long-wavelength ultraviolet light at 365 nm. In addition, using lysozyme (Lyso), concanavalin A (Con A), breast cancer-related protein estrogen receptor α (ER-α) and prostate cancer-related protein androgen receptor (AR), the protein photodegradation activity of 2 was also evaluated. As a result, it was found for the first time that 2 effectively degrades the above four proteins under light irradiation at 365 nm, and it was clarified that 2 remarkably degrades ER-α and AR. Next, the ability of 2 to generate singlet oxygen was evaluated using the singlet oxygen scavenger 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF). As a result, it was clarified that 2 has a singlet oxygen generating ability under light irradiation of 365 nm. Furthermore, it was revealed that 2 exhibits photocytotoxicity to certain cancer cells.</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