

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	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>光感受性分子は、特定波長の光照射により活性酸素種(ROS)を生成し、光細胞毒性を発現することから、光線力学療法において使用されている。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。しかし、本治療法における副作用の問題は未解決であり、少ない投与量で効果的に光細胞毒性を発現する新しい光感受性分子の開発が求められている。このような背景の中、当研究室では、エンジン系抗生物質N1999A2 (1)の2-ナフトール誘導体2が、人体に無害な365nmの光照射下、タンパク質光分解活性および光細胞毒性を発現することを見出している。本研究では、2の光細胞毒性をさらに向上させるためには、2をROSの影響を受けやすい細胞小器官に対して選択的に集積化することが有効であると考え、2を集積させる細胞小器官としてリソソームを選択し、2にリソソームに集積することが知られているモルホリンを結合させたナフトール誘導体3のデザイン、合成、および光感受性に関する機能評価を行った。</p> <p>まず、3を入手容易な原料から短工程で合成した。次に、3のUV-Visスペクトル測定した。その結果、3が365nmの長波長紫外光に光吸収を有することを確認した。さらに、鶏卵リゾチーム(Lyso)を用いて、3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、3が365nmの長波長紫外光の照射下、Lysoを光分解することを初めて見出した。さらに、3の前立腺がん関連タンパク質アンドロゲンレセプター(AR)に対するタンパク質光分解活性を評価した。その結果、3が365nmの長波長紫外光の光照射下、ARに対して高い光分解活性を示すことを明らかにした。また、3が365nmの長波長紫外光の光照射下、ヒト前立腺がん細胞LNCaPに対して光細胞毒性を発現することを見出した。</p> <p>Photosensitizers are used in photodynamic therapy because they generate reactive oxygen species (ROS) when irradiated with light of a specific wavelength, and then exhibit photocytotoxicity. 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. However, the problem of side effects in this therapeutic method remains unsolved. Therefore, the development of new photosensitizers that effectively develop photocytotoxicity with a small dose is required.</p> <p>In this context, in our laboratory, it was found that 2-naphthol derivative 2 of the enediyne antibiotic, N1999A2 (1), exhibits protein photodegradation activity and photocytotoxicity under light irradiation of 365 nm, which is harmless to the human body. In this context, in order to further improve the photocytotoxicity of 2, a new naphthol derivative 3 in which 2 bound to morpholin, which is known to accumulate in lysosome, was designed. Lysosome was selected as a target organelle because it is an organelle susceptible to ROS. In this study, the molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of the naphthol derivative 3 were performed. First, 3 was synthesized in a short step from easily available materials. Next, the UV-Vis spectrum of 3 was measured. As a result, it was confirmed that 3 has light absorption in long wavelength ultraviolet (UV) light of 365 nm. Furthermore, the protein photodegrading activity of 3 was evaluated by SDS-PAGE using chicken egg lysozyme (Lyso). As a result, it was found for the first time that 3 degrades Lyso under irradiation with long-wavelength UV light at 365 nm. In addition, the protein photodegrading ability of 3 against prostate cancer-related protein, androgen receptor (AR), was evaluated. As a result, it was clarified that 3 exhibits high photodegradation activity for AR under the irradiation of long wavelength UV light of 365 nm. Finally, it was also found that 3 exhibits photocytotoxicity to human prostate cancer cell, LNCaP, under irradiation with long-wavelength UV light at 365 nm.</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=KO12003001-20210002-

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	1,500 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>光感受性分子は、特定波長の光照射により活性酸素種(ROS)を生成し、光細胞毒性を発現することから、光線力学療法において使用されている。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。しかし、本治療法における副作用の問題は未解決であり、少ない投与量で効果的に光細胞毒性を発現する新しい光感受性分子の開発が求められている。このような背景の中、当研究室では、エンジン系抗生物質 N1999A2 (1)の 2-ナフトール誘導体 2 が、人体に無害な 365 nm の光照射下、タンパク質光分解活性および光細胞毒性を発現することを見出している。本研究では、2 の光細胞毒性をさらに向上させるためには、2 を ROS の影響を受けやすい細胞小器官に対して選択的に集積化することが有効であると考え、2 を集積させる細胞小器官としてリソソームを選択し、2 にリソソームに集積することが知られているモルホリンを結合させたナフトール誘導体 3 のデザイン、合成、および光感受性に関する機能評価を行った。</p> <p>まず、3 を入手容易な原料から短工程で合成した。次に、3 の UV-Vis スペクトル測定した。その結果、3 が 365 nm の長波長紫外光に光吸収を有することを確認した。さらに、鶏卵リゾチーム(Lyso)を用いて、3 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、3 が 365 nm の長波長紫外光の照射下、Lyso を光分解することを初めて見出した。さらに、3 の前立腺がん関連タンパク質アンドロゲンレセプター(AR)に対するタンパク質光分解活性を評価した。その結果、3 が 365 nm の長波長紫外光の照射下、AR に対して高い光分解活性を示すことを明らかにした。また、3 が 365 nm の長波長紫外光の照射下、ヒト前立腺がん細胞 LNCaP に対して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>Photosensitizers are used in photodynamic therapy because they generate reactive oxygen species (ROS) when irradiated with light of a specific wavelength, and then exhibit photocytotoxicity. 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. However, the problem of side effects in this therapeutic method remains unsolved. Therefore, the development of new photosensitizers that effectively develop photocytotoxicity with a small dose is required.</p> <p>In this context, in our laboratory, it was found that 2-naphthol derivative 2 of the enediyne antibiotic, N1999A2 (1), exhibits protein photodegradation activity and photocytotoxicity under light irradiation of 365 nm, which is harmless to the human body. In this context, in order to further improve the photocytotoxicity of 2, a new naphthol derivative 3 in which 2 bound to morpholin, which is known to accumulate in lysosome, was designed. Lysosome was selected as a target organelle because it is an organelle susceptible to ROS. In this study, the molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of the naphthol derivative 3 were performed. First, 3 was synthesized in a short step from easily available materials. Next, the UV-Vis spectrum of 3 was measured. As a result, it was confirmed that 3 has light absorption in long wavelength ultraviolet (UV) light of 365 nm. Furthermore, the protein photodegrading activity of 3 was evaluated by SDS-PAGE using chicken egg lysozyme (Lyso). As a result, it was found for the first time that 3 degrades Lyso under irradiation with long-wavelength UV light at 365 nm. In addition, the protein photodegrading ability of 3 against prostate cancer-related protein, androgen receptor (AR), was evaluated. As a result, it was clarified that 3 exhibits high photodegradation activity for AR under the irradiation of long wavelength UV light of 365 nm. Finally, it was also found that 3 exhibits photocytotoxicity to human prostate cancer cell, LNCaP, under irradiation with long-wavelength UV light at 365 nm.</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, Hiroataka Nakata, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	Hypocrellin B-based activatable photosensitizers for specific photodynamic effects against high H2O2-expressing cancer cells	Chemical Communications, 58, 242-245 (2022)	2021年12月			