

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	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>光感受性分子は、特定波長の光照射下で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、新規光感受性分子の開発が注目を集めている。本研究では、新規光感受性分子の探索を目的として、エンジン系抗生物質N1999A2(1)に着目し、1のナフトール誘導体であるメチル 6-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-7-メトキシ-1-ナフトエート(2)の合成と光感受性に関する機能評価を行った。3-メトキシベンジルアルコールを出発原料とし、2を全 10 工程で合成した。次に、2の BSA に対するタンパク質光分解活性を評価した結果、365 nm の光照射下、2 が BSA を光分解することを明らかにした。次に、2 が生成する活性酸素種を同定するため、スカベンジャー試験を行った結果、2 の光分解活性には、特に一重項酸素が関与している可能性を見出した。そこで、DPBF を用いて 2 の一重項酸素生成能を評価した結果、365 nm の光照射下、2 が一重項酸素を生成することを明らかにした。さらに、2 のマウスメラノーマ細胞B16F10 に対する光細胞毒性を評価した結果、2 が B16F10 に対し、光照射依存的な細胞毒性を発現することを見出した。次に、より高い光細胞毒性を発現する光感受性分子の創製を目的として、2 の 1 級水酸基を、かさ高い保護基であるトリチル(Tr)基、ピバロイル(Piv)基、トリエチルシリル(TESS)基、トリエチルシリル(TIPS)基及び t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基でそれぞれ保護した 3-7 を合成した。続いて、2と同様に、3-7 の一重項酸素生成能及び BSA に対する光分解活性を評価した結果、365 nmの光照射下、3-7 は一重項酸素を生成し、濃度依存的に BSA を光分解することを明らかにした。最後に、3-7 のマウスメラノーマ細胞 B16F10 に対する光細胞毒性を評価した結果、7 が光非照射下で細胞毒性を示さず、光照射選択的に高い細胞毒性を発現する新たな感受性分子であることを見出した。 Photosensitizers are known to generate reactive oxygen species under light irradiation at specific wavelengths and to exhibit photodegrading ability against biopolymers and photocytotoxicity, and are currently widely applied in many fields, including medicine. Therefore, the development of novel photosensitizers is attracting much attention. In this study, focusing on the enediyne antibiotics N1999A2 (1) to search for new photosensitizers, synthesis of methyl 6-chloro-2-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-7-methoxy-1-naphthoate (2), which are naphthol derivative of 1, and biological evaluation of its photosensitivity were conducted. First, 2 was synthesized from 3-methoxybenzyl alcohol in a total of 10 steps. The photodegrading ability of 2 against BSA was evaluated, and the results showed that 2 photodegraded BSA under 365 nm light irradiation. Next, to identify the reactive oxygen species produced by 2, the scavenger assay was performed, and it was found that singlet oxygen in particular may be involved in the photodegrading ability of 2. Therefore, the singlet oxygen producing ability of 2 was evaluated using DPBF, indicating that 2 produced singlet oxygen under 365 nm light irradiation. In addition, the photocytotoxicity of 2 against mouse melanoma B16F10 cells was evaluated, and it was found that 2 exhibited cytotoxicity against B16F10 cells in a photo-irradiation-dependent manner. Next, in order to develop the photosensitizer that exhibits higher photocytotoxicity, the primary hydroxyl group of 2 was protected with bulky protecting groups such as trityl (Tr), pivaloyl (Piv), triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), and t-butylidiphenylsilyl (TBDPS) groups, to give the corresponding compounds 3-7 respectively. It was found that 3-7 produced singlet oxygen and photodegraded BSA in a concentration-dependent manner under 365 nm light irradiation. Finally, the photocytotoxicity of 3-7 was evaluated against B16F10 cells, and it was found that 7 was found to be a highly functional photosensitizer that does not show cytotoxicity without photo-irradiation but shows high cytotoxicity with photo-irradiation.</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=KO12003001-20220003-

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、特定波長の光照射下で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、新規光感受性分子の開発が注目を集めている。本研究では、新規光感受性分子の探索を目的として、エンジン系抗生物質 N1999A2(1)に着目し、1 のナフトール誘導体であるメチル 6-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-7-メトキシ-1-ナフトエート(2)の合成と光感受性に関する機能評価を行った。3-メトキシベンジルアルコールを出発原料とし、2 を全 10 工程で合成した。次に、2 の BSA に対するタンパク質光分解活性を評価した結果、365 nm の光照射下、2 が BSA を光分解することを明らかにした。次に、2 が生成する活性酸素種を同定するため、スカベンジャー試験を行った結果、2 の光分解活性には、特に一重項酸素が関与している可能性を見出した。そこで、DPBF を用いて 2 の一重項酸素生成能を評価した結果、365 nm の光照射下、2 が一重項酸素を生成することを明らかにした。さらに、2 のマウスメラノーマ細胞 B16F10 に対する光細胞毒性を評価した結果、2 が B16F10 に対し、光照射依存的な細胞毒性を発現することを見出した。次に、より高い光細胞毒性を発現する光感受性分子の創製を目的として、2 の 1 級水酸基を、かさ高い保護基であるトリチル(Tr)基、ピバロイル(Piv)基、トリエチルシリル(TEs)基、トリスプロピルシリル(TIPS)基及び t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基でそれぞれ保護した 3-7 を合成した。続いて、2 と同様に、3-7 の一重項酸素生成能及び BSA に対する光分解活性を評価した結果、365 nm の光照射下、3-7 は一重項酸素を生成し、濃度依存的に BSA を光分解することを明らかにした。最後に、3-7 のマウスメラノーマ細胞 B16F10 に対する光細胞毒性を評価した結果、7 が光非照射下で細胞毒性を示さず、光照射選択的に高い細胞毒性を発現する新たな感受性分子であることを見出した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Photosensitizers are known to generate reactive oxygen species under light irradiation at specific wavelengths and to exhibit photodegrading ability against biopolymers and photocytotoxicity, and are currently widely applied in many fields, including medicine. Therefore, the development of novel photosensitizers is attracting much attention. In this study, focusing on the enediyne antibiotics N1999A2 (1) to search for new photosensitizers, synthesis of methyl 6-chloro-2-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-7-methoxy-1-naphthoate (2), which are naphthol derivative of 1, and biological evaluation of its photosensitivity were conducted. First, 2 was synthesized from 3-methoxybenzyl alcohol in a total of 10 steps. The photodegrading ability of 2 against BSA was evaluated, and the results showed that 2 photodegraded BSA under 365 nm light irradiation. Next, to identify the reactive oxygen species produced by 2, the scavenger assay was performed, and it was found that singlet oxygen in particular may be involved in the photodegrading ability of 2. Therefore, the singlet oxygen producing ability of 2 was evaluated using DPBF, indicating that 2 produced singlet oxygen under 365 nm light irradiation. In addition, the photocytotoxicity of 2 against mouse melanoma B16F10 cells was evaluated, and it was found that 2 exhibited cytotoxicity against B16F10 cells in a photo-irradiation-dependent manner. Next, in order to develop the photosensitizer that exhibits higher photocytotoxicity, the primary hydroxyl group of 2 was protected with bulky protecting groups such as trityl (Tr), pivaloyl (Piv), triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), and t-butyl diphenylsilyl (TBDPS) groups, to give the corresponding compounds 3-7 respectively. It was found that 3-7 produced singlet oxygen and photodegraded BSA in a concentration-dependent manner under 365 nm light irradiation. Finally, the photocytotoxicity of 3-7 was evaluated against B16F10 cells, and it was found that 7 was found to be a highly functional photosensitizer that does not show cytotoxicity without photo-irradiation but shows high cytotoxicity 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)			
高橋南美、松永ことの、北村貴士、高橋大介、戸嶋一敦	エンジン系抗生物質のナフトール誘導体によるタンパク質光分解および光細胞毒性に関する研究	第 16 回ケミカルバイオロジー学会	2022年5月			