

Academic Program [Oral B] | 16. Natural Products Chemistry, Chemical Biology : Oral B

📅 Wed. Mar 26, 2025 1:00 PM - 2:50 PM JST | Wed. Mar 26, 2025 4:00 AM - 5:50 AM UTC 🏛️  
[A]A404(A404, Bldg. 1, Area 3 [4F])

## **[[A]A404-1pm] 16. Natural Products Chemistry, Chemical Biology**

Chair: Yukihiro Itoh, Toshiyuki Kowada

### 🇬🇧 English

1:00 PM - 1:20 PM JST | 4:00 AM - 4:20 AM UTC

[[A]A404-1pm-01]

Photoregulatable lysine acetylation catalyst towards generating histone acetylation circadian rhythm

○Yuto Azumaya<sup>1</sup>, Yugo Kamimura<sup>1</sup>, Tatsushi Yabuta<sup>2</sup>, Hayu Hasebe<sup>2</sup>, Mie Fuyama<sup>2</sup>, Kenzo Yamatsugu<sup>1</sup>, Shigehiro A Kawashima<sup>1</sup>, Yuki Yamanashi<sup>1</sup>, Ryosuke Matsubara<sup>2</sup>, Motomu Kanai<sup>1</sup> (1. Grad. Sch. Pharm., The Univ. of Tokyo, 2. Grad. Sch. Sci., Kobe Univ.)

### 🇬🇧 English

1:20 PM - 1:40 PM JST | 4:20 AM - 4:40 AM UTC

[[A]A404-1pm-02]

In Vivo Synthesis of Biocompatible Artificial Metalloenzyme by Resourcing Mouse Blood Albumin and Cancer Therapy

○Kyosuke Imai<sup>1</sup>, Kyohei Muguruma<sup>3</sup>, Akiko Nakamura<sup>2</sup>, Yuriko Kusakari<sup>2</sup>, Tsung-Che Chang<sup>2</sup>, Ambara Rachmat Pradipta<sup>1</sup>, Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup> (1. Institute of Science Tokyo, School of Materials and Chemical Technology, Department of Chemical Science and Engineering, 2. RIKEN Cluster for Pioneering Research, Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, 3. Institute of Science Tokyo, Institute of Integrated Research, Laboratory for Chemistry and Life Science)

### 🇬🇧 English

1:40 PM - 2:00 PM JST | 4:40 AM - 5:00 AM UTC

[[A]A404-1pm-03]

Anticancer Strategy by Polyamine Selective Amidation in Cancer Cells

○Atsuhiko Matsuura<sup>1</sup>, Ambara Rachmat Pradipta<sup>1</sup>, Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup> (1. Institute of Science Tokyo, School of Materials and Chemical Technology, Department of Chemical Science and Engineering, 2. RIKEN Cluster for Pioneering Research, Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory)

2:00 PM - 2:10 PM JST | 5:00 AM - 5:10 AM UTC

Break

### 🇯🇵 Japanese

2:10 PM - 2:30 PM JST | 5:10 AM - 5:30 AM UTC

[[A]A404-1pm-04]

Development of brain-permeable metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1)-selective allosteric ligands and their application to *in vivo* chemogenetic control of mGlu1

○Tomohiro Doura<sup>1</sup>, Takumi Kondo<sup>1</sup>, Keigo Morikawa<sup>2</sup>, Tomoteru Yamasaki<sup>3</sup>, Masayuki Fujinaga<sup>3</sup>, Ming-Rong Zhang<sup>3</sup>, Wataru Kakegawa<sup>4</sup>, Shigeki Kiyonaka<sup>1,5</sup> (1. Graduate School of Engineering, Nagoya University, 2. School of Engineering, Nagoya University, 3. National Institutes for Quantum Science and Technology, 4. Keio University School of Medicine, 5. Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University)

◆ Japanese

2:30 PM - 2:50 PM JST | 5:30 AM - 5:50 AM UTC

[[A]A404-1pm-05]

Cis-Photoisomerization and Enhancing Solubility to Organic Solvents of Carotenoid Molecules Induced by Nanosecond Pulsed Laser Irradiation

○Hiromu Sato<sup>1</sup>, Shigetoshi Okazaki<sup>1</sup>, Gen Takebe<sup>1</sup> (1. Hamamatsu Photonics K.K.)

---

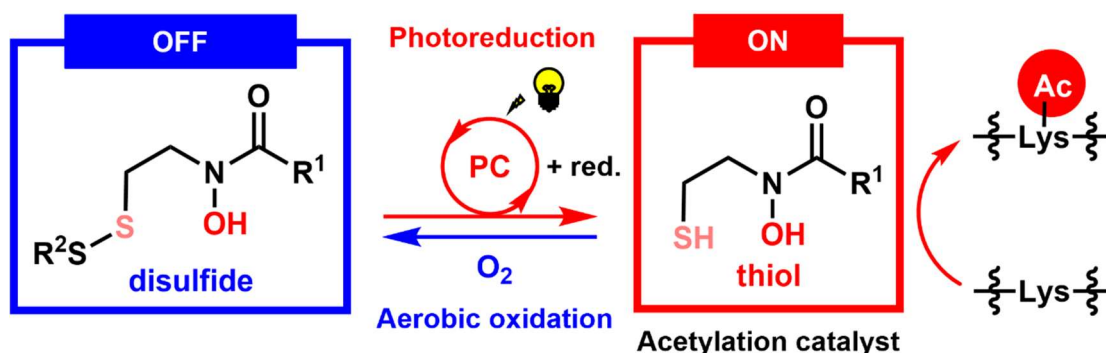
## Photoregutable lysine acetylation catalyst towards generating histone acetylation circadian rhythm

(<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, <sup>2</sup>Graduate School of Science, Kobe University) ○ Yuto Azumaya,<sup>1</sup> Yugo Kamimura,<sup>1</sup> Tatsushi Yabuta,<sup>2</sup> Hayu Hasebe,<sup>2</sup> Mie Fuyama,<sup>2</sup> Kenzo Yamatsugu,<sup>1</sup> Shigehiro A Kawashima,<sup>1</sup> Yuki Yamanashi,<sup>1</sup> Ryosuke Matsubara,<sup>2</sup> Motomu Kanai<sup>1</sup>

**Keywords** : oscillation of acetylation ; histone acetylation catalyst ; photoreduction ;

Histones undergo various post-translational modifications and are involved in the dynamic regulation of gene transcription. Periodic oscillation of acetylation on histones at clock genes constitutes circadian rhythms<sup>1)</sup>. In this research, we aim to construct an artificial method to manipulate the periodic oscillation of histone acetylation, which can be a useful tool for understanding related biological phenomena or a new therapeutic strategy.

We have developed a histone acetylation catalyst<sup>2)</sup> with a thiol group, which is essential for its acetylation activity. We hypothesized that we could induce a periodic oscillation of lysine acetylation by reversibly converting the catalyst between thiol and disulfide through photoreduction and aerobic oxidation. We found that a carbazole-based photocatalyst<sup>3)</sup> with a high reduction potential efficiently reduces disulfide to thiol. Then we developed a new acetylation catalyst that renders both photoreduction and catalytic activity for lysine acetylation.



1) *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* **2023**, 1866, 194958. 2) *Nat. Commun.* **2023**, 14, 5790. 3) *Nat. Chem.* **2023**, 15, 794.

## 血中内アルブミンを原料とした体内での生体適合性人工金属酵素の合成とがんの触媒治療

(科学大物質理工<sup>1</sup>・理研 開拓研究本部 田中生体研<sup>2</sup>・科学大総合研究院<sup>3</sup>) ○今井 恭祐<sup>1</sup>・六車 共平<sup>3</sup>・中村 亜希子<sup>2</sup>・草苺 百合子<sup>2</sup>・張 宗哲<sup>2</sup>・プラディプタ アンバラ<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2</sup>

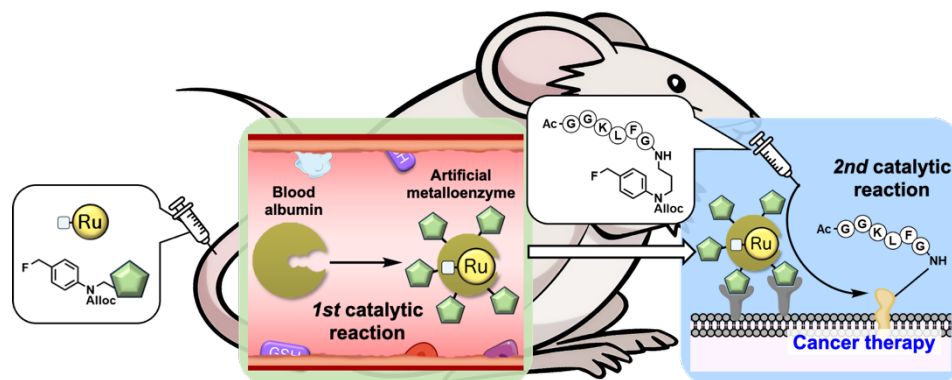
*In Vivo* Synthesis of Biocompatible Artificial Metalloenzyme by Resourcing Mouse Blood Albumin and Cancer Therapy (<sup>1</sup>*School of Materials and Chemical Technology, Institute of Science Tokyo*, <sup>2</sup>*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, RIKEN Cluster for Pioneering Research*, <sup>3</sup>*Institute of Integrated Research, Institute of Science Tokyo*) ○Kyosuke Imai,<sup>1</sup> Kyohei Muguruma,<sup>3</sup> Akiko Nakamura,<sup>2</sup> Yuriko Kusakari,<sup>2</sup> Tsung-Che Chang,<sup>1</sup> Ambara R. Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup>

We have been developing a method to synthesize drugs at the tumor site to mitigate the side effects of tumor therapy using an albumin-based artificial metalloenzymes (ArMs). Here, we attempted to synthesize the ArM of ruthenium catalyst directly using circulating albumin in mice, which is abundant in the bloodstream. Leveraging the catalytic activity of ruthenium stabilized by albumin could achieve efficient cancer treatment through catalytic chemical reactions of ArMs synthesized in mice.

**Keywords :** Cancer therapy; Transition-metal Catalyst; Artificial Metalloenzyme; Albumin; Therapeutic in vivo Synthetic Chemistry

がんの治療においては、正常組織に対する副作用が長年の課題となっている。その課題を解決する方法として、生体内で毒性を持たない化合物から毒性物質を合成する方法や、抗がん剤を選択的に標的組織に送達する方法などがある。我々はこれまでに、(1) 生体内では通常不安定な遷移金属触媒をアルブミンの疎水性ポケットで安定化できること、(2) アルブミンの表面をがん組織と相互作用するターゲティング分子で修飾すると、標的組織にアルブミンが集積することを発見した。これを利用して、アルブミンを遷移金属触媒とターゲティング分子で修飾した人工金属酵素によって、副作用を抑えたがん治療を達成した。

今回、Ru 触媒と触媒反応によって活性化される RGD ペプチドを静脈に投与することで、血中アルブミンから人工金属酵素を直接合成することを試みた。この人工金属酵素は、がんを選択的に移行するとともに、がんで金属触媒活性を発揮して抗がん活性分子を合成し、副作用なくがんを治療することに成功した。



## がん細胞内でのポリアミン選択的なアミド化反応による 抗がん治療戦略

(科学大物質理工<sup>1</sup>・理研・開拓研究本部・田中生体研<sup>2</sup>)

○松浦 淳紘<sup>1</sup>・プラディプタ アンバラ<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2</sup>

Cancer Treatment Strategy Using Selective Amidation of Polyamines in Cancer Cells

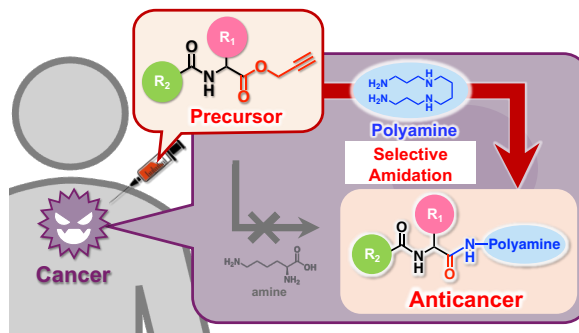
(<sup>1</sup> School of Materials and Chemical Technology, Institute of Science Tokyo, <sup>2</sup> Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, RIKEN Cluster for Pioneering Research)

○Atsuhiko Matsuura,<sup>1</sup> Ambara R. Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup>

Polyamines, including spermine and spermidine, are produced at elevated levels in cancer cells. We have previously reported that propargylic esters can selectively react with these endogenous polyamines. Our goal is to utilize this reaction to synthesize polyamine-containing drugs directly within cancer cells. We have designed and synthesized a variety of precursors inspired by the structures of natural toxic compounds and pharmaceuticals. When introduced to cancer cells, these precursors can be converted into active anticancer agents that exhibit cytotoxic effects.

**Keywords :** Cancer therapy; Polyamine; Propargylic ester; drug precursor; Therapeutic In Vivo Synthetic Chemistry

がん細胞ではポリアミンが過剰に産生されていることが知られている<sup>1,2)</sup>。我々は以前、グリシン骨格を有するプロパルギルエステル分子が、スperlミンやスperlミジンなどのポリアミンと、水中または有機溶媒中で縮合剤・触媒を用いずに選択的なアミド結合を形成することを見出した<sup>3,4)</sup>。この反応をがん細胞内に適用すれば、抗がん活性を有する薬剤分子を細胞内で直接合成し、副作用を軽減する戦略が可能になると考えた。そこで、我々はポリアミン構造を末端に有するクモ毒由来の天然毒性分子誘導体を含む複数の毒性分子および、その前駆体となるプロパルギルエステル化合物を合成した。その後、これら前駆体を水中または有機溶媒中、さらにはがん細胞内でポリアミンと反応させ、選択的なアミド化による毒性分子への変換に成功した。また、得られた化合物群は優れた抗がん活性を示した。これらの詳細については本会議で報告する。



### Therapeutic In Vivo Drug Synthesis

1) K. Igarashi. *Yakugaku Zasshi*, **2006**, 126, 455.

2) K. Soda. *W'Waves*, **2011**, 17, 26.

3) K. K. H. Vong, S. Maeda, K. Tanaka. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 18865.

4) K. K. H. Vong, K. Tsubokura, Y. Nakao, T. Tanei, S. Noguchi, S. Kitazume, N. Taniguchi, K. Tanaka. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 8403.

## 脳内移行性を有する代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu1) 選択的なアロステリック作用薬の創製と、それを利用した mGlu1 の *in vivo* 化学遺伝学的制御

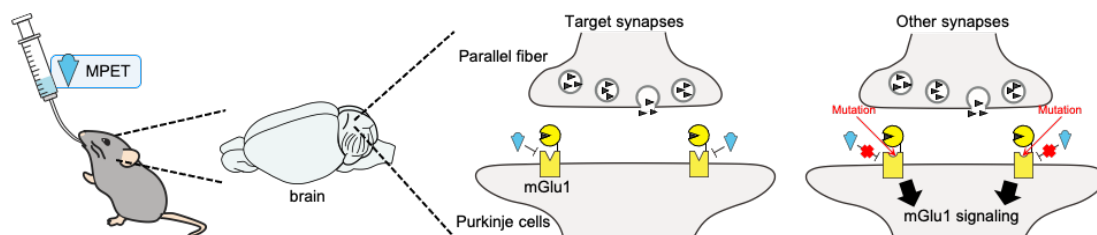
(名大院工<sup>1</sup>・名大工<sup>2</sup>・QST<sup>3</sup>・慶應大医<sup>4</sup>・名大量子イノベ研<sup>5</sup>) ○堂浦 智裕<sup>1</sup>・近藤 匠<sup>1</sup>・森川 桂伍<sup>2</sup>・山崎 友照<sup>3</sup>・藤永 雅之<sup>3</sup>・張 明榮<sup>3</sup>・掛川 渉<sup>4</sup>・清中 茂樹<sup>1,5</sup>

Development of brain-permeable metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1)-selective allosteric ligands and their application to *in vivo* chemogenetic control of mGlu1 (<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Nagoya University, <sup>2</sup>School of Engineering, Nagoya University, <sup>3</sup>National Institutes for Quantum Science and Technology, <sup>4</sup>Keio University School of Medicine, <sup>5</sup>Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Nagoya University) ○Tomohiro Doura,<sup>1</sup> Takumi Kondo,<sup>1</sup> Keigo Morikawa,<sup>2</sup> Tomoteru Yamasaki,<sup>3</sup> Masayuki Fujinaga,<sup>3</sup> Ming-Rong Zhang,<sup>3</sup> Wataru Kakegawa,<sup>4</sup> Shigeki Kiyonaka<sup>1,5</sup>

Metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGlu1) is a G protein-coupled receptor (GPCR) that is expressing in the central nervous system (CNS) such as cerebellum, thalamus, and olfactory bulb. mGlu1 is known to be involved in higher brain functions such as memory and learning. Since the physiological functions of mGlu1 vary depending on the cell type, it is necessary to regulate mGlu1 in a cell type-specific manner in order to understand the roles of mGlu1 in higher brain functions. To create this technology, we developed a chemogenetic method to control mGlu1 based on structural information of the CNS-penetrant allosteric inhibitor FITM-bound mGlu1. We found that MPET, a derivative of FITM, inhibits wild-type mGlu1 but not a mGlu1 mutant, and that MPET crosses the blood-brain barrier by positron emission tomography (PET) imaging. Furthermore, we investigated the physiological functions of mGlu1 related with motor learning in cerebellar Purkinje cells by behavioral experiments on mGlu1 gene knock-in mice after MPET administration. Here we report the detailed results.

**Keywords :** mGlu1; GPCR; CNS penetration; blood brain barrier; chemogenetics

代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGlu1) は小脳・視床・嗅球などの中枢神経系に発現する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一つであり、記憶や学習などの高次脳機能に関与することが知られている。mGlu1 の生理機能は細胞種によって異なるため、高次脳機能における mGlu1 の役割を理解するためには細胞種特異的に mGlu1 を制御する技術が必要となる。そのような技術を創造するため、私達は mGlu1 選択的な脳内移行性のアロステリック阻害剤である FITM と mGlu1 との複合体の構造に基づいた mGlu1 の化学遺伝学的制御法を開発した。FITM の誘導体の一つである MPET が野生型 mGlu1 を阻害する一方で変異型 mGlu1 を阻害しないことを発見し、陽電子断層撮影法 (PET) より MPET が脳内移行性であることを明らかにした。さらに、MPET を mGlu1 遺伝子ノックインマウスに投与した時の行動実験を通して小脳のプルキンエ細胞に発現する mGlu1 の運動学習に関わる生理機能について調査した。本発表ではこれらの研究成果について報告する。



## ナノ秒パルスレーザー光照射によって誘起されるカロテノイド分子のシス光異性化および有機溶媒に対する溶解度の向上

(浜松ホトニクス株式会社<sup>1)</sup>) ○佐藤 広務<sup>1</sup>・岡崎 茂俊<sup>1</sup>・建部 厳<sup>1</sup>

Cis-Photoisomerization and Enhancing Solubility to Organic Solvents of Carotenoid Molecules Induced by Nanosecond Pulsed Laser Irradiation (<sup>1</sup>*Hamamatsu Photonics K.K.*)

○Hiromu Sato,<sup>1</sup> Shigetoshi Okazaki,<sup>1</sup> Gen Takebe,<sup>1</sup>

Carotenoids are lipid-soluble pigments widely found in nature that possess potent antioxidant activity. Consequently, they have been used in dietary supplements and other health products. Nevertheless, all-trans carotenoids, which are most found in plants, exhibit low solubility and poor bioavailability. On the other hand, cis isomers have been shown to have higher solubility in organic solvents and greater bioavailability than all-trans isomer<sup>1,2</sup>. Therefore, isomerization methods using heat, catalysts, and photosensitizers have been widely studied<sup>3,4</sup>. However, each method has its challenges, such as the potential for thermal decomposition and the need to use harmful substances. Thus, there is a demand for cleaner and more efficient isomerization methods. In this study, we found that when carotenoids such as  $\beta$ -carotene, lycopene, and astaxanthin suspended in an organic solvent were exposed to nanosecond pulsed laser light, efficient cis isomerization was induced without using photosensitizers. Hence, solubility in organic solvents was dramatically improved. This photoisomerization did not occur with continuous wave irradiation. Additionally, this photoisomerization occurred most efficiently when irradiated with light at wavelengths shifted approximately 70-100 nm longer than the absorption peaks of each carotenoid solution. This study provides important insights into efficient methods for carotenoid cis-isomerization and their mechanisms.

**Keywords:** Carotenoids; Photoisomerization; Cis isomer; Multiphoton absorption

カロテノイドは、自然界に広く存在している脂溶性の色素であり、強力な抗酸化作用を持つことから、健康補助食品等への応用が増加している。しかしながら、植物体に多く存在するオールトランス型のカロテノイドは、溶解性や体内での吸収性が低いといった課題を持つ。一方で、シス異性体は有機溶媒に対する溶解度および、生体内における吸収性がオールトランス型より高いことが示されている<sup>1,2</sup>。これらのことから、熱、触媒、光増感剤を用いた異性化が広く検討されているが、いずれの手法も熱分解の可能性、生体にとって有害な物質を使用する必要がある等の課題を有しており、よりクリーンで高効率な異性化手法が求められている<sup>3,4</sup>。

我々は、有機溶媒に懸濁された $\beta$ -カロテン、リコピン、アスタキサンチンに対してナノ秒パルスレーザー光を照射することで、通常の連続光では生じない効率的な異性化を、光増感剤を用いずに惹起し、有機溶媒への溶解度を飛躍的に向上させられることを見出した。また、この光異性化は、各カロテノイド溶液の持つ吸収ピークよりも約70-100 nm長波長にシフトした波長の光を照射した時に、最も効率よく生じることが分かった。本研究の結果は、効率的なカロテノイドシス異性化手法と、その機序に関して重要な洞察を示すものである。

1) M. Honda et al., *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2018**, 120: 1800191.

2) C. Yang et al., *J. Agric. Food. Chem.*, **2017**, 65, 47.

3) P. Casella et al., *Antioxidants (Basel)*, **2020**, 9(5), 422.

4) M. Honda et al., *J. Agric. Food. Chem.*, **2014**, 62, 47.