

アカデミックプログラム [B講演] | 17. 生体機能関連化学・バイオテクノロジー：口頭B講演

📅 2025年3月26日(水) 15:55 ~ 17:15 🏢 [A]D501(第3学舎 4号館 [5階] D501)

**[[A]D501-1vn] 17. 生体機能関連化学・バイオテクノロジー**

座長：藤本 ゆかり、野中 洋

## ◆ 英語

15:55 ~ 16:15

[[A]D501-1vn-01]

がん代謝物アクロレインとの無触媒[4+4]付加環化反応を利用した機能性ポリマー合成とがん検出への展開

○川口 慎司<sup>1</sup>、プラディプタ アンバラ<sup>1</sup>、田中 克典<sup>1,2</sup> (1. 東京科学大学・物質理工学院・応用化学系、2. 理化学研究所・開拓研究本部・田中生体機能合成化学研究室)

## ◆ 英語

16:15 ~ 16:35

[[A]D501-1vn-02]

生体内パラジウム触媒反応によるがん内因性一酸化炭素を原料とした抗がん活性分子の合成と治療研究

○河合 雅行<sup>1</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> (1. 東京科学大学・物質理工学院・応用化学系、2. 理化学研究所・開拓研究本部・田中生体機能合成化学研究室)

## ◆ 英語

16:35 ~ 16:55

[[A]D501-1vn-03]

液-液相分離を標的とした触媒的光酸素化によるタウ凝集過程への早期介入

○渥美 渉<sup>1</sup>、竹内 悠馬<sup>1</sup>、川島 茂裕<sup>1</sup>、金井 求<sup>1</sup> (1. 東京大学)

## ◆ 英語

16:55 ~ 17:15

[[A]D501-1vn-04]

銅イオン応答性ジスルフィド化合物によるタンパク質ミスフォールディング抑制とフォールディング促進

○森 圭太<sup>1,2</sup>、齋尾 智英<sup>3</sup>、古川 良明<sup>4</sup>、村岡 貴博<sup>1,5</sup> (1. 東京農工大学、2. マサチューセッツ工科大学、3. 徳島大学、4. 慶應義塾大学、5. 神奈川県立産業技術総合研究所)

## がん代謝物アクロレインとの無触媒[4+4]付加環化反応を利用した機能性ポリマー合成とがん検出への展開

(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>) ○川口 慎司<sup>1</sup>・プラディプタ アンバラ<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2</sup>

Synthesis of functional polymers in cancer cells via uncatalyzed [4+4] cycloaddition for cancer-selective detection (<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*) ○Shinji Kawaguchi,<sup>1</sup> Ambara R. Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup>

Phenylglycinol reacts with acrolein to produce imines, which subsequently undergo a rapid [4+4] cycloaddition without the catalyst. This reaction facilitates the formation of 8-membered ring heterocycles. In this study, our objective was to synthesize derivatives of phenylglycinol and utilize them for the direct synthesis of 8-membered ring polymers within cancer cells. Moreover, we investigated the potential of this approach for cancer detection. Further details will be presented at the symposium.

**Keywords :** Cancer; Acrolein; Cycloaddition; Fluorescent polymers; Therapeutic in vivo synthetic chemistry

我々はこれまでに、フェニルグリシノールがアクロレインと反応してイミンを形成した後、[4+4] 付加環化反応を経て、無触媒条件下で速やかに含窒素 8 員環化合物を生成することを見出した<sup>1,2</sup>。本研究では、この知見を発展させ、細胞イメージングを指向したフェニルグリシノール類縁体モノマーを新規に合成した。得られたモノマーを、多量のアクロレインが産生されるがん細胞内へ導入することで、触媒非存在下で迅速な 8 員環ポリマー形成を実現する細胞内ポリマー合成戦略を検討した (Figure 1)。さらに、本戦略を用いたがん検出への応用可能性についても検討し、その成果を報告する。

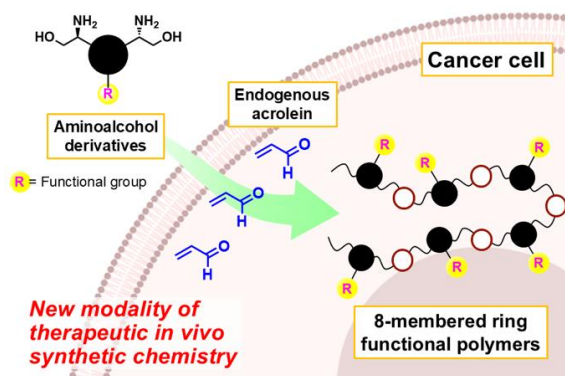


Figure 1. Polymer synthesis in cancer cell

- (1) K. Tanaka, R. Matsumoto, A. R. Pradipta, Y. Kitagawa, M. Okumura, Y. Manabe, K. Fukase, *Synlett* **2014**, 25, 1026.
- (2) A. Tsutsui, T. Zako, T. Bu, Y. Yamaguchi, M. Maeda, K. Tanaka, *Adv. Sci.* **2016**, 3, 1600082.

## 生体内パラジウム触媒反応によるがん内因性一酸化炭素を原料とした抗がん活性分子の合成と治療研究

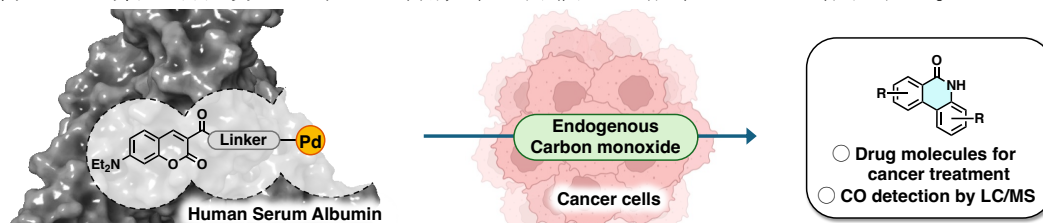
(科学大物質理工<sup>1</sup>・理研 開拓研究本部 田中生体研<sup>2</sup>) ○河合 雅行<sup>1</sup>・張 宗哲<sup>2</sup>・ブラディプタ アンバラ<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2</sup>

In vivo synthesis of anti-cancer compounds from endogenous carbon monoxide in cancer cells utilizing biocompatible metal catalysts (<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*) ○Masayuki Kawai,<sup>1</sup> Tsung-Che Chang,<sup>2</sup> Ambara R. Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup>

Cancer cells exhibit significantly higher level of certain metabolites, including carbon monoxide, compared to normal cells. Currently, there are no reported example of endogenous carbon monoxide being transformed into drug molecules, primarily due to its low reactivity. In our previous research, we demonstrated that transition metal catalyst, such as ruthenium or gold complexes, can be effectively integrated into the hydrophobic binding pocket of human serum albumin, allowing them to maintain both stability and reactivity in vivo. In this study, we aim to develop a biocompatible palladium complex that can react with endogenous carbon monoxide to yield bioactive compound within cancer cells. Further details will be discussed at the symposium.

**Keywords :** Cancer treatment; Cancer metabolites; Transition metal catalyst; Therapeutic in vivo synthetic chemistry; Heterocycles

過度な細胞分裂により極度の酸化ストレスに曝されているがん細胞では、正常細胞とは異なる特異な分子が過剰に産生されていることが知られている。その一つとして一酸化炭素 (CO) が挙げられる。CO はカルボニル化合物の原料として有用である一方、化学的に不活性であるため、生体内の CO を薬理活性分子へ変換した例はこれまで報告されていない。我々は以前、ヒト血清アルブミン (HSA) を用い、ルテニウムや金などの遷移金属触媒を安定化して生体内で機能させる技術を見出した。本研究では、これをさらに発展させ、新たに生体内でも安定なパラジウム錯体を開発し、がん細胞が産生する CO をカルボニル基を有する薬理活性分子へ変換することを試みた。ここでは、この反応によりがん細胞上で発現している一酸化炭素を検出すると共に、得られた薬理活性分子の抗がん剤効果を評価した結果について報告する。



- 1) I. Nasibullin, I. Smirnov, P. Ahmadi, K. Vong, A. Kurbangalieva, K. Tanaka, *Nature Commun.* **2022**, 13, 39.
- 2) S. Minegishi, A. Yumura, H. Miyoshi, S. Negi, S. Taketani, R. Motterlini, R. Foresti, K. Kano, H. Kitagishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5984.

## 液-液相分離を標的とした触媒的光酸素化によるタウ凝集過程への早期介入

(東大院薬<sup>1</sup>) ○渥美 渉<sup>1</sup>、竹内 悠馬<sup>1</sup>、川島 茂裕<sup>1</sup>、金井 求<sup>1</sup>

Early Intervention to Tau Amyloidosis by Condensate-enhanced Catalytic Photo-oxygenation  
(<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo) ○Wataru Atsumi<sup>1</sup>, Yuma Takeuchi<sup>1</sup>, Shigehiro A Kawashima<sup>1</sup>, Motomu Kanai<sup>1</sup>

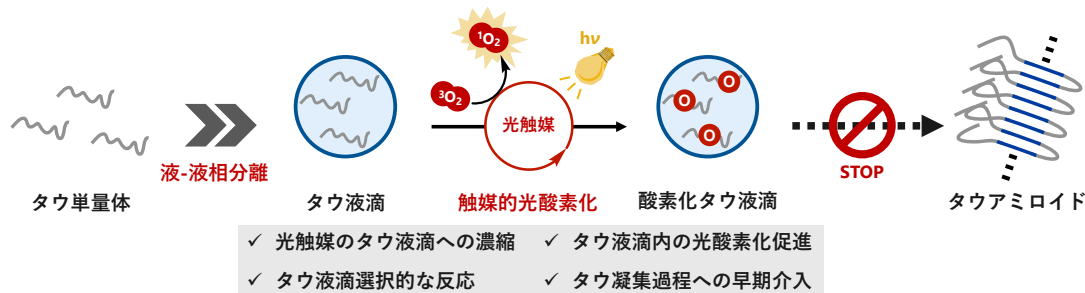
Aberrant aggregation of tau protein leads to various neurodegenerative diseases known as tauopathies. Inhibiting tau aggregation thus can be a therapeutic strategy for such diseases. We previously reported a photocatalyst which can sense the cross- $\beta$ -sheet structure characteristic to amyloid. This catalyst selectively photo-oxygenates amyloid, attenuating aggregation propensity and cytotoxicity of amyloid. However, this approach has not been able to target tau protein at the early stage in the aggregation cascades. We therefore propose that liquid-liquid phase separation (LLPS) of tau can be a novel target to achieve early intervention to tauopathies, as LLPS can be involved in the initiation of tau aggregation.

Through catalyst screening, Rose bengal (RB) was identified as a photocatalyst which is enriched in tau droplets. By using RB, tau photo-oxygenation inside the tau droplet was greatly accelerated. Furthermore, photo-oxygenation of tau droplets inhibited tau amyloid formation. Our strategy targeting tau LLPS may lead to novel prophylactic therapeutics against tauopathies.

**Keywords :** Catalytic photo-oxygenation, Amyloid, Liquid-liquid phase separation, Tau protein

タウタンパク質の異常凝集によって生じるアミロイドは、様々な神経変性疾患の発症に関与するため、タウの凝集阻害はそのような疾患の治療戦略の一つとなり得る。所属研究室は、これまでアミロイドに特有なクロス $\beta$ シートを認識する光触媒を開発してきた。触媒がアミロイド選択的に酸素原子を導入（触媒的光酸素化）することで、アミロイドの凝集性・毒性を低減することが示されている。しかし、そのような触媒特性から、凝集前のタウに対する選択的な介入はできていない。そこで本研究では、タウ凝集開始に関与すると報告されている液-液相分離に着目した。そこで生じるクロス $\beta$ シートを含まない液滴内でタウを選択的に光酸素化することで、タウ凝集過程への早期介入を目指した。

タウ液滴に濃縮される光増感剤を探索したところ、ローズベンガル（RB）が最も濃縮されることを見出した。RBを用いて光酸素化を実施したところ、液滴条件においてタウの光酸素化が大きく促進されることがわかった。また、液滴に濃縮されないペプチドや、 $A\beta$ といった他のアミロイド原性タンパク質単量体の酸素化は促進されず、タウ液滴の光酸素化の選択性が示された。さらに、タウ液滴における光酸素化によって、液滴内で促進されるタウの凝集が抑制された。本戦略は、液-液相分離を介したタウ関連神経変性疾患の新規予防法の開発に繋がることが期待される。



## 銅イオン応答性ジスルフィド化合物によるタンパク質ミスフォールディング抑制とフォールディング促進

(農工大院工<sup>1</sup>・マサチューセッツ工科大<sup>2</sup>・徳島大先端酵素<sup>3</sup>・慶應大理工<sup>4</sup>・KISTEC<sup>5</sup>)  
○森 圭太<sup>1,2</sup>・齋尾 智英<sup>3</sup>・古川 良明<sup>4</sup>・村岡 貴博<sup>1,5</sup>

Copper-mediated Activation of Disulfides for Suppression of Pathological Protein Misfolding and Promotion of Native Folding (<sup>1</sup>*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*, <sup>2</sup>*Massachusetts Institute of Technology*, <sup>3</sup>*Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University*, <sup>4</sup>*Faculty of Science and Technology, Keio University*, <sup>5</sup>*Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology*) ○Keita Mori,<sup>1,2</sup> Tomohide Saio,<sup>3</sup> Yoshiaki Furukawa,<sup>4</sup> Takahiro Muraoka<sup>1,5</sup>

Transition metal ions exhibit unspecific redox reactions and binding behaviors to promote protein misfolding when overaccumulated, making themselves known as "metal stress." Conventional materials for treating metal stress have focused only on elimination of toxic metals by chelating compounds. In contrast, living cells are featured by smart stress response mechanisms in which expression of folding-promoting enzymes is up-regulated in response to distorted redox status and proteostasis. In this study, we developed a metal-binding disulfide compound that can be activated by coordination of stress-causing copper ions. The disulfide compound suppressed copper-mediated misfolding of substrate proteins and promoted oxidative folding into their native forms. NMR analysis revealed that the disulfide compound can weakly interact with the substrate proteins to inhibit unspecific aggregation and enhance the folding process. The presentation will also include effects of the disulfide compound on oxidative folding of pathological proteins.

**Keywords :** Protein Folding; Disulfide Compound; Copper Ion; Redox Reaction; Intracellular Stress

金属イオンは酵素活性中心やシグナル伝達因子として重要な役割を果たす一方で、タンパク質の酸化損傷やミスフォールディングをもたらす細胞内ストレス因子にもなり得る。細胞内金属ストレスを軽減するキレート化合物も報告されているが、金属ストレス下でのタンパク質フォールディング制御は未だ困難である。小胞体内では、ミスフォールドタンパク質の生成に伴ってフォールディング関連酵素が活性化される。このストレス応答機構から着想を得て、本研究ではストレス因子となる金属イオンの配位によって活性化されるタンパク質フォールディング促進分子を開発した。

種々の金属イオンと安定に結合する環状ポリアミン配位子と酸化還元活性を示すジスルフィド基を連結した分子を合成した。このジスルフィド化合物は、Cu<sup>II</sup>イオン存在下におけるタンパク質ミスフォールディングを抑制することがわかった。また、Cu<sup>II</sup>イオンを結合することで酸化力が高まり、タンパク質の酸化的フォールディングをより効率的に促進することも明らかとなった。本発表では、開発したジスルフィド化合物によるミスフォールディング抑制および酸化的フォールディング促進効果に加え、NMR 分析に基づく基質タンパク質との相互作用解析や、疾患関連タンパク質に対する凝集抑制効果についても議論する。