

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

■ 2026年3月18日(水) 9:40 ~ 11:40 | 会場 H934 (9号館 [3階] 934)

[H934-2am] 口頭A講演

座長：鬼塚 和光、飯田 圭介

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[H934-2am-01] 近赤外光線力学療法に向けたアップコンバージョン駆動型一重項酸素生成材料の創製

○小松崎 涼太¹、Truptimayee Behera¹、木下 雄介¹、石井 あゆみ¹ (1. 早稲田大)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[H934-2am-02] グアニン四重鎖 (G4) リガンドを活用した標的タンパク質分解誘導

○池田 充希¹、中村 彩莉¹、鈴木 なつみ¹、荒井 孝義¹、飯田 圭介¹ (1. 千葉大院理)

◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[H934-2am-03] グアニン四重鎖 (G4) に結合する新規大環状ピリドンペンタマーの開発

○鵜澤 秀晃¹、磯部 えみな¹、荒井 孝義¹、飯田 圭介¹ (1. 千葉大院理)

◆ 日本語

10:10 ~ 10:20

[H934-2am-04] ペプチダーゼ活性の多重評価に向けたペプチド標識DNAプローブの合成と特性評価

○植田 孔明¹、西原 達哉¹、田邊 一仁¹ (1. 青山学院大学)

◆ 日本語

10:20 ~ 10:30

[H934-2am-05] 疎水性官能基を持つHoechst誘導体の合成とDNAの細胞内送達への応用

○永澤 侑也¹、西原 達哉¹、田邊 一仁¹ (1. 青山学院大学大学院)

◆ 日本語

10:30 ~ 10:40

[H934-2am-06] 低酸素応答性官能基を備えたプロモウリジン型プロドラッグの開発

○落合 悠帆¹、西原 達哉¹、田邊 一仁¹ (1. 青山学院大学大学院)

10:40 ~ 10:50

休憩

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[H934-2am-07] 細胞膜透過性を有するリン酸プロドラッグ型グアノシントラリン酸(ppGpp)の合成とその機能性評価

○石川 瑚奈都¹、須田 雪音¹、鈴木 雄大¹、村上 英太郎¹、清尾 康志¹ (1. 東京科学大学)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[H934-2am-08] ビタミンD受容体に対するPROTACの合成研究

○堤 梨乃¹、坂本 良太¹、岡本 侑樹²、安田 佳織²、榊 利之²、長澤 和夫¹ (1. 東農工大院工、2. 富山県大院工)

◆ 日本語

11:10 ~ 11:20

[H934-2am-09] 電子供与性置換基を導入したアリールスルホンアミド基を有するpH応答性ガドリニウム錯体の開発

○岡田 智¹、勝亦 京子¹、野尻 侑李¹、齋木 翔太¹、中村 浩之¹ (1. 科学大)

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[H934-2am-10] 重回帰分析を用いたBODIPYの置換基効果に関する理論研究

○柴田 果歩¹、多田 幸平¹、岸 亮平^{1,2,3,4}、北河 康隆^{1,2,3,4,5} (1. 阪大、2. 阪大QIQB、3. 阪大RCSEC、4. 阪大ICS-OTRI、5. 阪大OTRI-Spin)

◆ 日本語

11:30 ~ 11:40

[H934-2am-11] エステラーゼ応答型イオン液体微粒子DDSの創製と細胞評価

○武市 太陽¹、西口 宏泰²、北岡 賢³、信岡 かおる⁴ (1. 大分大学大学院理工学研究科、2. 大分大学研究マネジメント機構、3. 近畿大学工学部、4. 大分大学理工学部)

近赤外光線力学療法に向けたアップコンバージョン駆動型一重項酸素生成材料の創製

(早稲田大¹) ○小松崎 涼太¹・Truptimayee Behera¹・木下 雄介¹・石井 あゆみ¹
Up conversion-mediated singlet oxygen generating materials for near-infrared-activated photodynamic therapy (¹Waseda Univ.) ○Ryota Komatsuzaki,¹ Truptimayee Behera,¹ Yusuke Kinoshita,¹ Ayumi Ishii¹

Photodynamic therapy (PDT) has attracted considerable attention as a promising cancer treatment due to its minimal invasiveness, localized treatment capability, and low risk of multidrug resistance. In this study, we demonstrate the generation of singlet oxygen under 980 nm near-infrared (NIR) light irradiation using a combination of chlorophyll-derived MPPa as a photosensitizer and lanthanide-based upconversion nanoparticles (UCNPs). The singlet oxygen generation efficiency and the photoactivity of films incorporating MPPa and UCNPs are also discussed.

Keywords : Lanthanide-based upconversion; Chlorophyll; Singlet oxygen; Photodynamic therapy; Near-infrared light

光線力学療法 (PDT) は低侵襲的で局所治療が可能であり、薬剤耐性の問題が少ないことから、有望ながん治療法として注目されている。クロロフィルは紫外・可視光照射により一重項酸素を生成するため、PDT の光増感剤 (PS) として利用されてきた。しかし、紫外・可視光は生体透過性が低く、生体深部での治療には適さないという課題がある。また、現在用いられている PS の多くは高価で、合成プロセスが複雑である。本研究では、近赤外光を可視光に変換するアップコンバージョン技術^{1,2)}と天然由来色素を組み合わせることで、近赤外光照射下で一重項酸素生成の実現を目指している。さらに、生体応用を視野に薄膜での一重項酸素生成についても検討を行った。

天然色素から抽出したクロロフィル誘導体 (MPPa) を DMF に溶解し、希土類系アップコンバージョン粒子 (UNCP) を分散させた溶液に近赤外光 (980 nm) を照射した。一重項酸素検出試薬として 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (DPBF) を用いて、MPPa 溶液と混合した際の吸収スペクトル変化を観測した (Fig. 1)。近赤外光照射により、DPBF に由来する吸収帯の減少が確認され、一重項酸素の生成が示された。さらに、MPPa を含む薄膜試料においても、同様に近赤外光照射下で一重項酸素の生成が確認された。以上より、MPPa を用いることで、溶液および薄膜のいずれの条件下においても、近赤外光照射下で一重項酸素を生成できることが明らかとなった。

天然色素から抽出したクロロフィル誘導体 (MPPa) を DMF に溶解し、希土類系アップコンバージョン粒子 (UNCP) を分散させた溶液に近赤外光 (980 nm) を照射した。一重項酸素検出試薬として 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (DPBF) を用いて、MPPa 溶液と混合した際の吸収スペクトル変化を観測した (Fig. 1)。近赤外光照射により、DPBF に由来する吸収帯の減少が確認され、一重項酸素の生成が示された。さらに、MPPa を含む薄膜試料においても、同様に近赤外光照射下で一重項酸素の生成が確認された。以上より、MPPa を用いることで、溶液および薄膜のいずれの条件下においても、近赤外光照射下で一重項酸素を生成できることが明らかとなった。

1) A. Ishii, et al., *Adv. Photon. Res.*, **2023**, 4, 2200222. 2) A. Ishii, et al., *Adv. Opt. Mater.*, **2025**, 13, e01682.

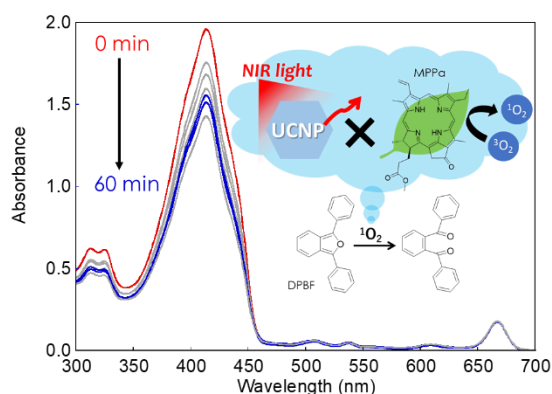


Fig. 1 Absorption spectral change of DPBF in DMF with MPPa and UCNPs under irradiation with 980 nm.

グアニン四重鎖 (G4) リガンドを活用した標的タンパク質分解誘導

(千葉大院理) ○池田 充希・中村 彩莉・鈴木 なつみ・荒井 孝義・飯田 圭介

Degradation of G-quadruplex Binding Protein Using PROTACs (*Graduate School of Science, Chiba University*) ○ Mizuki Ikeda, Ayari Nakamura, Natsumi Suzuki, Takayoshi Arai, Keisuke Iida

G-quadruplex (G4) is one of the higher-order structures of nucleic acids formed in guanine-rich sequences and is widely distributed throughout the genome. G4 formation is implicated in diverse biological processes, including DNA replication, transcription, oncogene regulation, and apoptosis in cancer cells. Therefore, many G4 ligands that selectively bind to and stabilize G4 structures have been reported, and we have also developed platinum salphen complexes as G4 ligands. In this study, PROTACs based on these platinum salphen complexes were synthesized and evaluated their biological activities. PROTAC **1** and **2** were synthesized via multistep procedures and exhibited potent cytotoxicity against cancer cells while retaining their function as G4 ligands. Furthermore, these PROTACs induce the degradation of the G4-binding protein (DHX-36).

Keywords : G-quadruplex; G4; G4 ligand; PROTAC; Chemical biology

グアニン四重鎖 (G4) は、グアニン豊富な核酸配列において形成される高次構造である。G4 はゲノム上に多数存在し、その形成により、複製や転写といった基本的な生物機能から、がん遺伝子の発現抑制やがん細胞のアポトーシス誘導に至るまで、幅広い生物学的プロセスに関与することが知られている^{1,2)}。こうした背景から、G4 に特異的に結合してその構造を安定化させる化合物である G4 リガンドの開発が盛んに行われており、当研究室でも G4 リガンドとして白金サルフェン錯体の開発に取り組んできた。そこで本研究では、この白金サルフェン錯体をベースとした PROTAC の合成と活性評価を行った。多段階合成により PROTAC **1** および **2** を合成し、種々の活性評価を行った。その結果、いずれの PROTAC も G4 リガンドとしての機能を保持したまま、強い細胞毒性を示すことが確認できた。加えて、更なる活性評価により、これらの PROTAC が G4 結合タンパク質である DHX-36 の分解を誘導することが示唆された。

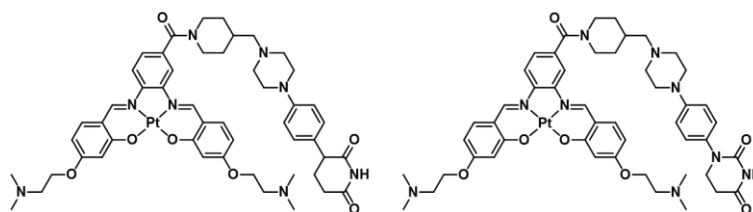


Figure 1. Structure of PROTACs 1, 2

- 1) D. Varshney, J. Spiegel, K. Zyner, D. Tannahill, S. Balasubramanian, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2020**, *21*, 459-474.
- 2) P. Wu, D.-L. Ma, C.-H. Leung, S.-C. Yan, N. Zhu, R. Abagyan, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13008-13021.

グアニン四重鎖(G4)に結合する新規大環状ピリドンペンタマーの開発

(千葉大院理) ○鶴澤 秀晃・磯部 えみな・荒井 孝義・飯田 圭介

Novel macrocyclic pyridine pentamers that bind to G-quadruplex (G4) (*Graduate School of Science, Chiba University*) ○Hideaki Uzawa, Emina Isobe, Takayoshi Arai, Keisuke Iida

G quadruplex (G4) is one of the higher-order structures formed in guanine-rich nucleic acid sequences. G4-forming motifs are prevalent throughout the genome, and G4 has been reported to play important roles in gene expression, including DNA replication, transcription, and translation ¹⁾. Since compounds that bind selectively to G4 (G4 ligands) can modulate biological functions by stabilizing this structure, they are attracting attention as drug discovery targets. In this study, we focused on macrocyclic pyridone pentamers, which have been reported to exhibit high planarity and high affinity for metal ions ²⁾. By introducing amino or hydroxy groups into the side chains of these compounds, their activity as a G4 ligand can be expected due to improved water solubility and increased electrostatic interaction with nucleic acids. Therefore, the amino and hydroxy substituted **L1** and **L2** were developed as the novel G4 ligands and evaluated their interaction with G4. FRET melting assay revealed that **L1** and **L2** have high G4-selective stabilizing ability.

Keywords : G-quadruplex; G4; G4 ligand; Chemical biology; Nucleic acid

グアニン四重鎖 (G4) は、グアニン豊富な核酸配列において形成される特殊な高次構造である。G4はゲノム上の広範な部位に存在し、複製・転写・翻訳など遺伝子発現に関わる重要な役割を担うことが報告されている ¹⁾。G4を選択的に認識して結合する化合物 (G4リガンド) は、その構造を安定化することで生体機能の発現を調節し得ることから、創薬ターゲットとして注目されている。本研究では、高い平面性を有し金属イオンに対して高い親和性を有することが報告されている大環状ピリドンペンタマーに着目した ²⁾。当該化合物の側鎖にアミノ基やヒドロキシ基を導入することで水溶性向上や核酸との静電相互作用の増大によってG4リガンドとしての活性が期待できる。そこで、実際に**L1**、**L2**を合成し、G4との相互作用を評価した。FRET融解実験の結果、**L1**、**L2**は、ともにG4に対して選択的かつ高い安定化能を有することが明らかになった。

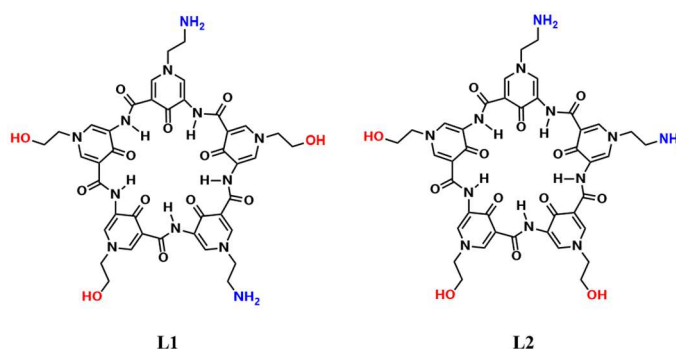


Fig 1. Structure of G4 ligands

- 1) D. Varshney, J. Spiegel, K. Zyner, D. Tannahill, S. Balasubramanian, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2020**, 21, 459-474.
- 2) Z. Du, C. Ren, R. Ye, J. Shen, V. Maurizot, Y. Lu, J. Wang, H. Zeng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12488-12490.

ペプチダーゼ活性の多重評価に向けたペプチド標識 DNA プローブの合成と特性評価

(青山学院大理工) ○植田 孔明・西原 達哉・田邊 一仁

Synthesis and Characterization of Peptide-Labeled DNA Probes for Multiplex Evaluation of Peptidase Activity (College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University) ○ Komei Ueda, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Comprehensive analysis of peptidase activity is crucial for precise cancer diagnosis. However, conventional fluorescent probes are limited by spectral overlap, while peptide arrays often suffer from low reaction efficiency due to solid-phase constraints. To overcome these challenges, we developed a molecular system for simultaneous detection with high-sensitivity using peptide-DNA conjugate probes. In this system, enzymatic cleavage of the peptide sequence releases a biotin moiety. Using trypsin as a model enzyme, we demonstrated that the probes could be reacted in a liquid phase, captured onto beads via DNA hybridization, and labeled with streptavidin-phycoerythrin (SA-PE). Monitoring the fluorescence intensity revealed a significant decrease in the presence of trypsin. This result confirms the feasibility of our system for the multiplexed profiling of peptidase activity.

Keywords : DNA Encoding; Multiplex Analysis; Peptidase

がん細胞内のペプチダーゼ活性は、がん種や病態に応じて大きく変動することが知られている。そのため、複数種のペプチダーゼ活性を網羅的かつ同時に解析できる技術は、がんの高精度診断において極めて重要である。しかしながら、ペプチドアレイを用いる手法では多成分同時検出が可能であるものの、固相界面での反応に依存するため、液相反応に比べて反応効率が低い点が問題となる。

以上を踏まえ、本研究では、ペプチダーゼ活性を高感度かつ同時検出可能な分子システムの開発を目的とした。具体的には、ペプチド配列と DNA 配列を対応づけたプローブを設計・合成した。分子システムを検証するにあたり、モデル酵素としてトリプシンを選択し、それに対応した DNA プローブを設計・合成した。本分子プローブは、トリプシンによるペプチド配列の切断に伴いビオチン修飾部位が脱離するように設計されている (Figure 1)。手法としては、サンプルと一定時間反応させた後、DNA プローブを配列依存的にビーズに集積させ、streptavidin-phycoerythrin (SA-PE)により蛍光標識し、蛍光強度の変化量から、各種ペプチダーゼ活性をモニターするものである。実際に、設計・合成した DNA プローブを用いた検証実験において、標的酵素であるトリプシン存在下でビーズ上の蛍光強度が有意に減少することを確認した。

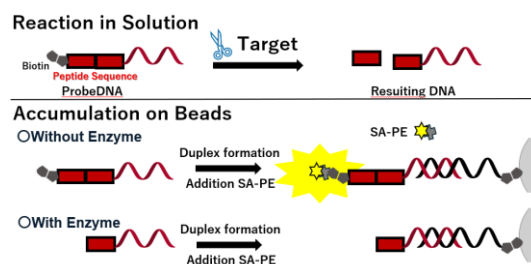


Figure 1. Detection strategy for peptidases in this study.

疎水性官能基を持つ Hoechst 誘導体の合成と DNA の細胞内送達への応用

(青山学院大学大学院¹⁾ ○永澤 侑也¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Preparation of Hoechst derivatives bearing hydrophobic alkyl chain and their applications to cellular uptake of DNA (¹*Graduate School, Aoyama Gakuin University*) ○Yuya Nagasawa,¹ Tatsuya Nishihara,¹ Kazuhito Tanabe,¹

For the realization of next-generation gene therapy, we need technology to deliver long-chain DNA into cells safely and easily. We have previously developed a method to confer delivery capability by simply mixing DNA with Hoechst, a DNA-binding molecule modified with hydrophobic groups. However, conventional derivatives with only alkyl chains could deliver short DNA but failed to achieve cellular uptake of long-chain DNA. To solve this problem, we designed and synthesized new derivatives incorporating aromatic rings or PEG chains. Our results showed that the novel Hoechst derivative modified with an alkyl chain via a PEG spacer successfully achieved cellular delivery of 2500 bp DNA. This success is likely because the PEG chain improved the aqueous solubility and stability of the complexes, facilitating the compact condensation of long-chain DNA. In this presentation, we will focus on expanding this design strategy to longer nucleic acids and plasmid DNA, alongside detailed analysis of the delivery mechanisms.

Keywords : *Hoechst; Intracellular delivery; DNA*

次世代医療である遺伝子治療の実現に向け、長鎖 DNA を細胞内へ安全かつ簡便に届ける技術が求められている。これまでに当研究グループでは、DNA 結合分子 Hoechst に疎水基を導入し、DNA と混合するだけで送達能を付与する手法を開発してきた。しかし、従来のアルキル鎖のみを導入した誘導体では、短鎖 DNA の送達は可能である一方、2000bp を超える鎖長の DNA では細胞内取り込みが見られないという課題があった。本研究ではこの課題を解決するため、疎水性及び親水性に変化を加え、芳香環や PEG 鎖を導入した Hoechst 誘導体を設計・合成した。評価の結果、PEG 鎖を介してアルキル鎖を修飾した新規誘導体が、2500bp の長鎖 DNA の細胞運搬材として駆動することを見出した。これは、PEG 鎖が複合体の水溶性と安定性を向上させ、長鎖 DNA の凝縮を助けたためと考えられる。本設計指針に基づき、さらなる長鎖核酸やプラスミド DNA への適用拡大と送達メカニズムの詳細な解析についても併せて報告する予定である。

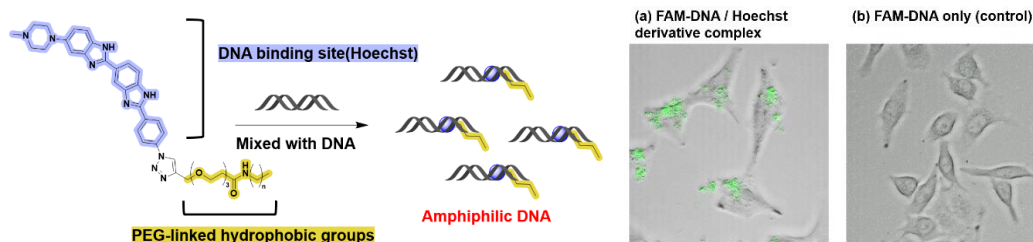


Figure 1. Complex formation of Hoechst molecule and double-stranded DNA

低酸素応答性官能基を備えたブロモウリジン型プロドラッグの開発

(青山学院大学理工学部¹) ○落合 悠帆¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Development of Radiation-Activated Prodrug bearing Bromouridine Unit and Hypoxia-Responsive Groups (¹College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University) ○ Yuho Ochiai,¹ Tatsuya Nishihara,¹ Kazuhito Tanabe¹

Hypoxic tumor cells contribute to malignancy and therapeutic resistance, and therefore, there are increasing demands for selective treatments. To design the drugs for hypoxia treatment, we prepared a prodrug of radiosensitizer which was activated in tumor hypoxia. We selected bromodeoxyuridine (BrdU) as active radiosensitizer and introduced an indolequinone (IQ) moiety to produce prodrug IQ-BrdU. IQ-BrdU was selectively reduced to form BrdU under hypoxic conditions in rat liver microsomes. In A549 cells, IQ-BrdU showed cytotoxicity only under hypoxic conditions with X-ray irradiation.

Keywords : Hypoxic tumor cells

低酸素環境を形成するがん細胞（低酸素細胞）は、悪性化や治療抵抗性を示すことから、その治療法確立は喫緊の課題である。本研究では、この課題に対応すべく、低酸素細胞で選択的に活性化されるプロドラッグ型放射線増感剤の開発を目指した。具体的には、放射線増感剤 BrdU のウラシル 3 位窒素に低酸素応答性官能基インドールキノン (IQ) 基を導入した IQ-BrdU を設計・合成した。IQ-BrdU は、低酸素下で還元酵素により IQ 部が除去され、未修飾の BrdU が再生し、元々 BrdU が備えている薬効が発現する仕組みになっている。

IQ-BrdU の低酸素応答性を評価するため、ラット肝ミクロソーム (RLM) を用いた還元反応試験を行った。その結果、低酸素条件下特異的に BrdU の生成が確認された。さらに、ヒト肺がん細胞 A549 細胞を用いて有酸素および低酸素条件下で IQ-BrdU の細胞毒性評価を行った。その結果、有酸素細胞では IQ-BrdU は毒性を示さなかったが、低酸素細胞において X 線照射を併用した場合にのみ、明確な殺細胞効果が認められた。これらの結果から、IQ-BrdU は低酸素環境下で選択的に活性化され、放射線照射時に増感効果を発揮することが示唆された。

本発表では合成経路の構築、低酸素応答性の反応特性および細胞を用いた評価結果について報告する。

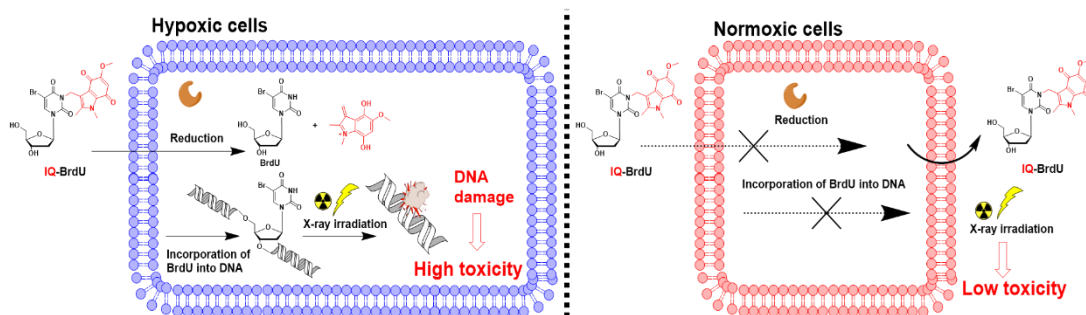


Figure 1. Activation mechanism of IQ-BrdU

細胞膜透過性を有するリン酸プロドラッグ型グアノシンテトラリン酸(ppGpp)の合成とその機能性評価

(東京科学大学生命理工学院¹) ○石川 瑚奈都¹・須田 雪音¹・鈴木 雄大¹・村上 英太郎¹・清尾 康志¹

Synthesis and Functional Evaluation of Phosphate Prodrug-Type Guanosine Tetraphosphate(ppGpp) with Cell membrane Permeability (¹*School of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo*) ○Konatsu Ishikawa,¹ Yukine Suda,¹ Yudai Suzuki,¹ Eitaro Murakami,¹ Koji Seio¹

ppGpp is a signaling molecule in the bacterial and plant stringent response, yet its metazoan functions remain largely elusive. We previously established a total chemical synthesis of ppGpp using photolabile protecting groups, eliminating the need for enzymatic reactions or tedious purification. However, ppGpp's high hydrophilicity and multiple negative charges result in poor membrane permeability, hindering its functional evaluation in living cells. In this study, we developed phosphate-prodrug-type ppGpp derivatives by masking phosphate moieties with esterase-cleavable aliphatic chains. Four derivatives with different chain lengths were successfully synthesized, showing significantly improved lipophilicity over natural ppGpp. These compounds were rapidly hydrolyzed by porcine liver esterase, demonstrating high prodrug efficiency. This strategy facilitates the intracellular delivery of ppGpp, providing a powerful tool for investigating its physiological roles *in vivo*.

Keywords : *ppGpp; Phosphate Prodrug; Membrane permeability*

ppGpp は細菌や植物の緊縮応答に関与するシグナル分子であり、後生生物での存在も確認されているが、その機能の多くは未だ解明されていない。当研究室では光分解性保護基を利用し、酵素反応や煩雑な精製工程を介さない ppGpp の完全化学合成法を確立している。しかし、ppGpp は複数のリン酸基由来の負電荷と高い親水性を持つため、細胞膜透過性が極めて低く、生細胞を用いた機能評価に供することが困難であった。本研究では、同合成法を応用し、リン酸部をエステラーゼで分解される脂肪鎖で保護したプロドラッグ型 ppGpp を設計し、脂肪鎖長の異なる 4 つの誘導体の合成を達成した。得られた誘導体は、天然型と比較して脂溶性が著しく向上した。また、豚肝臓由来エステラーゼにより速やかに ppGpp を放出したことから、細胞内への送達と放出を両立する優れたプロドラッグ効率を有することが示唆された。

ビタミン D 受容体に対する PROTAC の開発研究

(東農工大院工¹・富山県大院工²)

○堤 梨乃¹・坂本 良太¹・岡本 侑樹²・安田 佳織²・榎 利之²・長澤 和夫¹

Synthetic studies of PROTAC for vitamin D receptor

(¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Toyama Prefectural University) ○Rino Tsutsumi,¹ Ryota Sakamoto,¹ Yuki Okamoto,² Kaori Yasuda,² Toshiyuki Sakaki,² Kazuo Nagasawa¹

The vitamin D receptor (VDR) mediates diverse physiological functions through binding to 1,25D₃ (**1**), and its overexpression has been implicated in the pathogenesis of autoimmune diseases, making it a potential therapeutic target. In this study, we explored a PROTAC-based protein degradation strategy targeting VDR. Compounds **3-5** were designed and synthesized, and their biological evaluation revealed that all compounds retained VDR binding affinity. Notably, compound **4** exhibited pronounced VDR degradation activity.

Keywords : PROTAC; Nuclear Receptor; Vitamin D; VDR, E3 Ligase

【目的】ビタミン D 受容体 (VDR) は、1,25D₃ (**1**) との結合を介して多様な生理機能を担っている。一方、*Vdr* プロモーター多型に伴う VDR の過剰発現は、T 細胞依存性炎症を増強し、自己免疫状態を悪化させることが報告されている¹⁾。従って VDR は、当該自己免疫疾患に対する有望な分子標的である。PROTAC (proteolysis targeting chimera) は、標的タンパク質結合リガンドに E3 リガーゼリガンドを連結することで、プロテアソーム分解を誘導する分子であり、過剰発現タンパク質を時空間的に制御可能な新規創薬戦略である。本研究では、VDR の分解を目的とし、**1** に pomalidomide を導入した VDR-PROTAC の創製を検討した。

【実験・結果】**1** の 1, 3, 25 位の水酸基は、水素結合を介した VDR との相互作用に必須である²⁾。そこで **1** の 2β 位にリンカーを介して、E3 リガーゼリガンド pomalidomide を導入することとした。**2** の 2β 位水酸基に、鎖長の異なるリンカーを有する **3-5** を合成した (Fig 1)。**3-5** について、分割型ルシフェラーゼアッセイにより VDR 結合能を確認した³⁾。そこでこれらについて VDR 分解能を検討したところ、**4** が顕著な VDR 分解活性を示すことを見出した (Fig 2)。

【参考文献】1) G.F. Lahore and R. Holmdahl *et al.*, *PNAS*, **2020**, *117*, 24986-24997; 2) D. Moras *et al.*, *Mol. Cell*, **2000**, *5*, 173-179; 3) T. Sakaki *et al.*, *Vitamins (Japan)*, **2017**, *91*, 165-172.

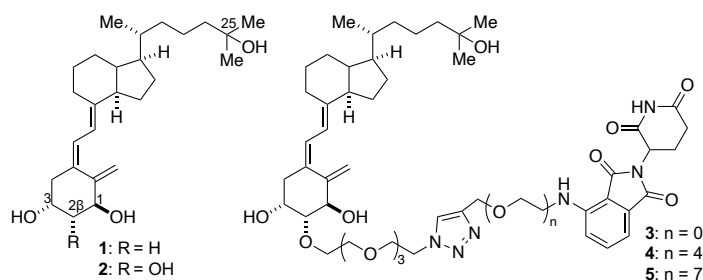


Figure 1. Structures of 1,25D₃ (**1**) and VDR-PROTAC **3-5**.

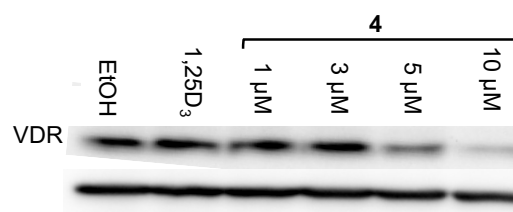


Figure 2. Dose-dependent degradation by VDR-PROTAC **4**.

電子供与性置換基を導入したアリールスルホンアミド基を有する pH 応答性ガドリニウム錯体の開発

(科学大化生研) ○岡田 智・勝亦 京子・野尻 侑李・齋木 翔太・中村 浩之
Development of pH-responsive gadolinium complexes functionalized with electron donating substituents on aryl sulfonamide groups (*Institute of Science Tokyo*) ○Satoshi Okada, Kyoko Katsumata, Yuri Nojiri, Shota Saiki, Hiroyuki Nakamura

Gadolinium-cyclen complexes bearing aryl sulfonamide groups function as pH-responsive MRI probes that vary longitudinal relaxivity (r_1) with pH. The electron-donating properties of substituents on the aryl group influence the pK_a of the sulfonamide group, leading to pH-dependent changes in the coordination structure. Therefore, the pH range of the r_1 response can be tuned by controlling the electron-donating property of the substituents. In this study, we synthesized complexes **6a** and **6b** by introducing the electron-donating dimethylamino and julolidynyl groups onto the aryl group, respectively. As a result of NMR relaxation measurements, the EC_{50} values for the pH-dependent r_1 of **6a** and **6b** were found to be 7.0–7.2, showing an alkaline shift compared with that of a previously reported methyl-substituted complex ($EC_{50} = 6.4$). Given that the normal tissue pH is approximately 7.2, complexes **6a** and **6b** could work as MRI probes for pH imaging.

Keywords : MRI; Probes; Gadolinium Complexes; Aryl Sulfonamide; pH-Responsive

アリールスルホンアミド基を有するガドリニウム-サイクレン錯体は、pH によって縦緩和能 (r_1) が変わる pH 応答性の MRI プロブとして機能する¹⁾。また、アリール基上の置換基の電子供与性がスルホンアミド基の pK_a に影響し、pH に応じた配位構造をとる。すなわち、置換基の電子供与性を制御することで、 r_1 が応答する pH 範囲の調節が可能である。本研究では、アリール基に電子供与基であるジメチルアミノ基およびジュロリジニル基を導入した錯体 **6a** および **6b** をそれぞれ合成し、pH に対する NMR 緩和特性を評価した。その結果、**6a** および **6b** の pH に対する r_1 の EC_{50} は 7.0–7.2 となり、既存のメチル基を導入した錯体の値である 6.4 よりもアルカリ側にシフトしていた (図 1)。正常組織の pH が 7.2 前後であることから、錯体 **6a** および **6b** は、生体 pH イメージングに適したプロブであることが示唆された。

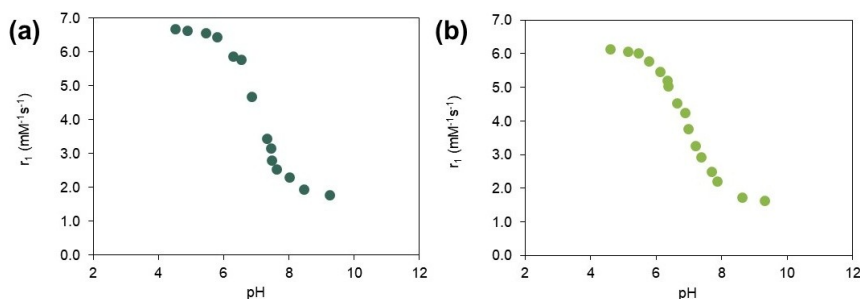


図 1. (a) **6a** および (b) **6b** の pH に対する r_1 . Titrated with HCl in water (60 MHz, 37 °C).

1) Lowe, M. P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7601.

重回帰分析を用いた BODIPY の置換基効果に関する理論研究

(¹ 阪大院基礎工, ² 阪大 QIQB, ³ 阪大 RCSEC, ⁴ 阪大 ICS-OTRI, ⁵ 阪大 OTRI-Spin) 柴田 果歩¹・多田 幸平¹・岸 亮平^{1,2,3,4}・北河 康隆^{1,2,3,4,5}

Theoretical study on substituent effects of BODIPY derivatives using multiple regression analysis. (¹ Grad. Sch. Eng. Sci., Univ. of Osaka, ² QIQB, Univ. of Osaka, ³ RCSEC, Univ. of Osaka, ⁴ ICS-OTRI, Univ. of Osaka, ⁵ OTRI-Spin, Univ. of Osaka) ○Kaho Shibata¹, Kohei Tada¹, Ryohei Kishi^{1,2,3,4}, Yasutaka Kitagawa^{1,2,3,4,5}

BODIPY derivatives are widely utilized in applications such as dye lasers and biofluorescent probes because of their high fluorescence quantum yields and stable emission properties independent of pH or solvent polarity. Furthermore, increasing attention has been paid to BODIPY in recent years, and numerous derivatives have been synthesized for further applications.¹ Although their spectroscopic properties can be tuned by structural modifications, a relationship between the optical properties and the effects of substituents / positions have not been fully clarified. Notably, the optical properties of BODIPY mainly originate from transitions between HOMO and LUMO. Therefore, systematic investigation of the relationship between substituents and frontier molecular orbitals is expected to enable prediction of optical property changes and to provide rational design guidelines for BODIPY derivatives.² In this study, quantum chemical calculations and multiple regression analysis were employed to quantitatively evaluate how substituent types and positions influence the HOMO–LUMO gap. *Keywords* : Quantum chemical calculation; Density functional theory (DFT) method; Fluorescent probe

BODIPY (Fig. 1) は高い量子収率を示すことや pH や極性によらず蛍光性を保つことから、色素レーザーや生体蛍光プローブなどの幅広い用途に利用されている。また、今後更なる応用が期待され、多くの誘導体が合成されている¹。BODIPY 誘導体は種々の構造修飾によって、その分光学的特性を変化させることが可能であるという特性を持つが、その官能基や置換位置による効果の違いの原因は十分明らかになっていない。他方、本系の主たる光特性はフロンティア軌道で起こる。そのため、モデル化合物を用いて系統的に置換基とフロンティア軌道の関係を調べ、その起源を解明、整理することで構造修飾による光物性の変化等を予測でき、BODIPY 誘導体合成における設計指針が得られると考えられる²。本実験では、BODIPY の置換基種・置換位置によるフロンティア軌道の変化を調べ、重回帰分析を用いて置換基種・置換位置がフロンティア軌道エネルギー差にどの程度定量的に影響しているか調べた。結果は当日発表する。

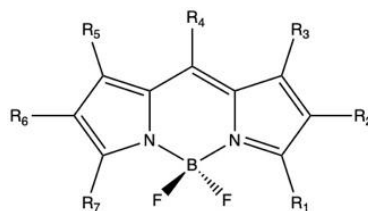


Fig. 1 Structure of BODIPY

1) A. Loudet *et al.*, *Chem. Rev.* **107**, 4891-4932 (2007).

2) M. Asaoka *et al.*, *Chem. Lett.* **46**, 536-538 (2017).

エステラーゼ応答型イオン液体微粒子 DDS の創製と細胞評価

(大分大院理工¹・大分大研究マネジメント機構²・近畿大工³・大分大理工⁴) ○武市 太陽¹・西口 宏泰²・北岡 賢³・信岡 かおる⁴

Development of Esterase-Responsive Ionic Liquid Microparticle DDS and Anticancer Activity (¹Graduate School of Science and Engineering, Oita University, ²Research Management Organization, Oita University, ³Faculty of Engineering, Kindai University, ⁴Faculty of Science and Technology, Oita University) ○Taiyo Takeichi,¹ Hiroyasu Nisiguti,² Satoshi Kitaoka,³ Kaoru Nobuoka⁴

Various DDS carriers have been reported their biocompatibility and remain key issues. Our group has been investigating the application of bio-ionic liquid microparticles as DDS carriers. In this study, to achieve more stable drug loading, we developed a DDS in which a 5-FU derivative was conjugated via an ester bond, and evaluated their anti-cancer activity using HeLa cells.

Keywords : DDS(Drug Delivery System); Ionic Liquids; Anticancer Activity; Stimuli-Responsive;

我々のグループは、生体親和性や細胞膜透過性、生分解性の向上を目的に、生体イオン液体由来の微粒子の DDS キャリアへの応用を検討している。これまでカチオン性イオン液体微粒子を応用した DDS を開発し、吸着による薬剤担持を検討していたが、担持安定性向上のため本研究では、共有結合を介した薬剤を導入し、がん細胞に多く存在するエステラーゼに反応して薬剤放出される DDS を検討した。

微粒子には、アセチルコリンモチーフのポリ-2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレート (PDMAEMA) の微粒子を懸濁重合し (Table 1)、EPR 効果が期待される微粒子を得た (Table 1, Fig. 1)。続いて、5-FU (薬剤) がエステラーゼで切断されるエステル結合を含むリンカーを導入し、微粒子 (PDMAEMA) と結合することでカチオン性の 5-FU-NPs-DDS を合成した (Fig. 2)。また、異なる薬剤担持量を持つ 5-FU-NPs-DDS を用いて HeLa 細胞に対する抗がん活性を評価したので合わせて報告する。

Table 1 Synthesis of PDMAEMA

Entry	DMAEMA (mL)	溶媒 (mL)	分散剤 (g)	開始剤 (g)	最粒径 (nm)
1	0.5	5.0 (水:MeOH=1:1)	0.05	0.02	-
2	0.5	5.0 (水:MeOH=1:1)	0.1	0.04	1199
3	0.5	5.0 (水:MeOH=1:1)	0.2	0.02	206
4	0.5	5.0 (水:MeOH=1:1)	0.3	0.02	215
5	0.5	10 (水:MeOH=1:1)	0.1	0.02	197

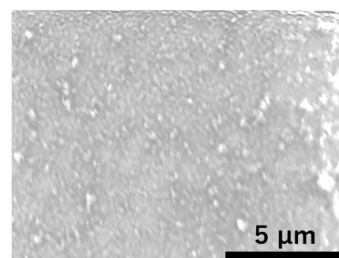


Fig.1 SEM image of Poly DMAEMA nanoparticles (Table1, Entry5)

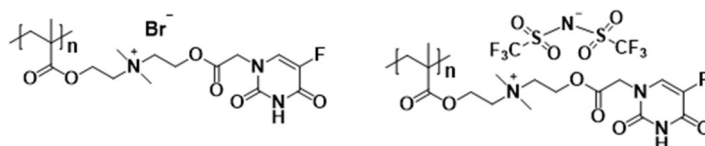


Fig. 2 5-Fluorouracil derivative-loaded polyionic liquid particles