

Title	標的タンパク及び糖鎖を光分解する生体機能分子の創製と細胞機能制御への応用
Sub Title	Creation of novel biofunctional molecules for target-selective photodegradation of proteins and carbohydrates
Author	戸嶋, 一敦(Toshima, Kazunobu)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013. )
Abstract	<p>本研究課題において、疾病に関連するタンパク及び糖鎖を、特定波長の光照射によって、標的選択的に分解する新しい光感受性の生体機能分子として、生体機能光制御分子を創製した。さらに、これら生体機能光制御分子が、疾病に関連する細胞内で機能し、これら細胞の機能を制御可能なことを見出した。これらにより、光照射をトリガーとして機能の発現が制御可能な新規のバイオ分子プローブ及び光感受性分子標的薬の開発の基盤を形成した。</p> <p>Novel light-activatable and biofunction-control molecules, that target-selectively photodegrade certain disease-related proteins and oligosaccharides, were designed and synthesized. Furthermore, it was found the molecules thus developed work not only in test tube but also in disease-related cells. From these studies, a new and innovative approach for the design of molecular-targeted bio-probes and medicines has been established.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(B) 研究期間：2011～2013 課題番号：23310153 研究分野：複合新領域 科研費の分科・細目：生物分子科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23310153seika">http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23310153seika</a>

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 21 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23310153

研究課題名(和文) 標的タンパク及び糖鎖を光分解する生体機能分子の創製と細胞機能制御への応用

研究課題名(英文) Creation of Novel Biofunctional Molecules for Target-Selective Photodegradation of Proteins and Carbohydrates

研究代表者

戸嶋 一敦 (Kazunobu, Toshima)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：60217502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題において、疾病に関連するタンパク及び糖鎖を、特定波長の光照射によって、標的選択的に分解する新しい光感受性の生体機能分子として、生体機能光制御分子を創製した。さらに、これら生体機能光制御分子が、疾病に関連する細胞内で機能し、これら細胞の機能を制御可能なことを見出した。これらのことにより、光照射をトリガーとして機能の発現が制御可能な新規のバイオ分子プローブ及び光感受性分子標的薬の開発の基盤を形成した。

研究成果の概要(英文)：Novel light-activatable and biofunction-control molecules, that target-selectively photodegrade certain disease-related proteins and oligosaccharides, were designed and synthesized. Furthermore, it was found the molecules thus developed work not only in test tube but also in disease-related cells. From these studies, a new and innovative approach for the design of molecular-targeted bio-probes and medicines has been established.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：生体機能分子 光分解 タンパク 糖鎖 有機合成 細胞

### 1. 研究開始当初の背景

本研究では、生体高分子としてのタンパク及び糖鎖を標的選択的に光分解する光感受性の生体機能分子として、新規の生体機能光制御分子の創製と応用を主目的としたが、研究開始当初においては、タンパクの光分解を指向した生体機能分子の創製研究として、著者らは、標的とするタンパク(エストロゲンレセプター $\alpha$ 、HIV-1 プロテアーゼ、アミロイド $\beta$ )を選択的に光分解する生体機能光制御分子の創製に世界に先駆けて成功していた。一方、糖鎖を光分解する生体機能分子の創製研究としては、著者らが、標的とする糖鎖(T-抗原糖鎖: Gal( $\beta$ -1,3)GalNAc、結核菌細胞表面糖鎖:ガラクトフラノシド)を選択的に光分解する生体機能光制御分子の創製に成功していた。このような疾病関連タンパク及び糖鎖を、特定の光照射をトリガーとして、標的選択的に光分解する生体機能分子の創製研究は、研究開始当初においても極めて新しい研究領域であり、本研究申請時まで、著者らの先駆的な研究成果が、この新領域をリードしていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、生命現象を司り、多様かつ複雑な構造を有する生体高分子であるタンパク及び糖鎖をターゲットとし、特定波長の光照射をトリガーとして、標的とする目的の生体高分子のみを選択的に光分解し、その機能発現を特異的に制御する新たな光感受性の生体機能分子として、生体機能光制御分子の創製と細胞内機能制御を指向した応用を目的とした。また、タンパク及び糖鎖を非特異的に光分解する万能バサミとなる光感受性分子と標的分子(標的生体高分子)が未知の薬剤とのハイブリッド分子を作製し、このハイブリッド分子によって光分解されるタンパクや糖鎖を網羅的に解析・同定することで、標的が未知の薬剤の標的分子(標的生体高分子)を同定するケミカルバイオロジーとしての新手法を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、生体高分子を光分解する光感受性分子(小分子)と、目的の生体高分子を認識する分子(小分子及び高分子)から構成されるさまざまなハイブリッド分子(生体機能光制御分子)の創製と応用研究を目的とし、以下の研究方法で行った。

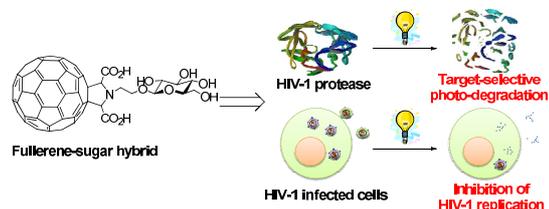
- (1) タンパク及び糖鎖の光分解に適した高機能な光感受性分子のデザインと合成
- (2) 光感受性分子の特定波長の光照射による光機能発現制御法の確立
- (3) 標的のタンパク及び糖鎖を認識する分子の選定及び開発
- (4) 生体高分子を光分解する光感受性分子(小分子)と生体高分子を認識する分子(小分子及び高分子)のハイブリッド法の開発と合成

- (5) 合成した生体機能光制御分子の光分解効率及び選択性を指標にした機能評価
- (6) 合成した生体機能光制御分子の細胞内生体高分子への応用と機能制御
- (7) 生体高分子(タンパク及び糖鎖)をランダムに光分解する光感受性分子(小分子)と標的分子が未知の薬剤とのハイブリッド分子の作成と、この分子によるタンパク及び糖鎖の分解挙動の解析と同定を利用したケミカルバイオロジーでの新たな標的分子同定法の確立

尚、上記において、活性酸素種の同定や効率を、ESR を用いて評価した。さらに、合成した生体機能光制御分子の標的生体高分子との相互作用を、蛍光法などを用いて評価し、また、生体高分子の光分解の効率及び選択性を、SDS-PAGE 及び HPLC を用いて定量的に解析した。さらに、細胞内での標的とする生体高分子の光分解の挙動を、ウエスタンブロッティングなどの手法を用いて解析し、細胞内での標的生体高分子の選択的分解による細胞機能制御と表現型の変化について、MTT 法などを用いて解析した。

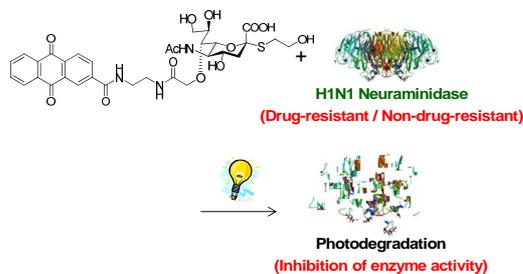
### 4. 研究成果

(1) フラーレン - 糖ハイブリッドによる HIV-1 プロテアーゼ選択的光分解と HIV-1 の感染・増殖阻害: エイズ感染の原因物質である HIV-1 プロテアーゼは、HIV の増殖に不可欠なタンパクであることから、HIV-1 プロテアーゼの機能を選択的に阻害する低分子化合物は、HIV の治療に有効な分子標的薬として期待されている。本研究では、HIV-1 プロテアーゼを、標的選択的に光分解する生体機能光制御分子の創製研究を行った。すなわち、フルラーレン-糖ハイブリッド分子をデザイン、化学合成し、本ハイブリッド分子が、HIV-1 プロテアーゼを効果的かつ選択的に光分解することを見出した。また、本ハイブリッド分子が、光分解により、HIV-1 プロテアーゼの酵素活性を不可逆的に阻害することを明らかにした。さらに、本ハイブリッド分子が、HIV-1 を感染させた白血病細胞及びヒト末梢血単核球細胞を用いた系において、光照射下、これら宿主細胞内での HIV-1 の増殖を抑制することを見出した。

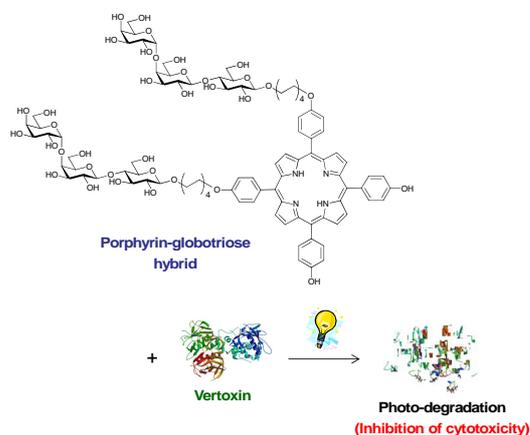


(2) アントラキノン - シアル酸ハイブリッドによるノイラミニダーゼ(NA)選択的光分解と薬剤耐性型 NA 活性阻害: ノイラミニダーゼ(NA)は、インフルエンザウィルスの表層に存在する酵素であり、インフルエンザウィルスの増殖に深く関与している。このため、現在、インフルエンザのドラッグターゲット

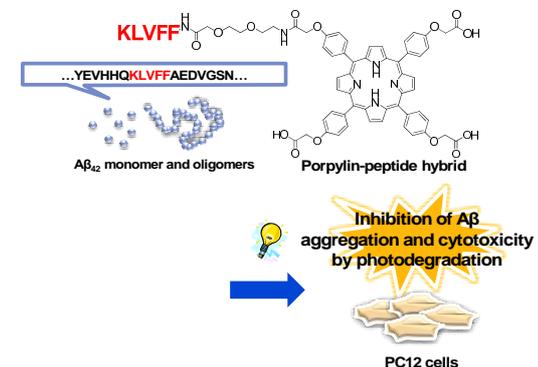
として注目されている。これまでに、タミフルなどの抗 NA 薬が開発され、臨床において広く利用されている。しかし近年、薬剤耐性ウィルスの出現から、耐性ウィルスの発現を危惧する必要の無い新たな薬剤の開発が強く求められている。本研究では、NA の天然型リガンドである酸性糖シアル酸を、NA 認識におけるおとり分子として用い、シアル酸と当研究室で見出した長波長紫外光の照射下、タンパクを光分解するアントラキノンを選択的に光分解するアントラキノンを選択的に光分解したハイブリッド分子を創製した。さらに、本ハイブリッド分子が、薬剤耐性の有無に関わらず NA を光分解することを見出した。また、本ハイブリッド分子が、NA の光分解により、NA の酵素活性を不可逆的に阻害することを見出した。



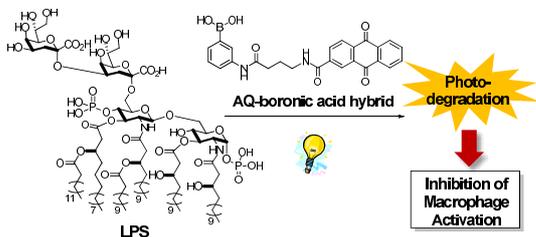
(3) ポルフィリン - Gb3 糖鎖ハイブリッドによるペロ毒素の光分解と細胞毒性阻害: ペロ毒素 1 型 (verotoxin-1: VT-1) は、腸管出血性大腸菌 O-157 が産生するタンパク毒素であり、感染後は、出血性の下痢やそれに伴う合併症を引き起こし、最悪の場合、死に至ることが知られている。しかし、VT-1 に対して特異的な治療法は未だ確立されておらず、効果的な治療法の開発が強く求められている。そこで本研究では、VT-1 に対して特異的に相互作用し、人体に無害な光照射下、VT-1 を光分解することで解毒する新たな生体機能光制御分子のデザイン、合成及び機能評価を行った。その結果、光感受性分子であるポルフィリンと VT-1 の認識分子である Gb3 糖鎖を連結したポルフィリン - Gb3 糖鎖ハイブリッド分子が、長波長紫外光または可視光照射下、標的タンパク VT-1B を光分解することで、VT-1 の毒性を効果的に阻害することを見出した。



(4) ポルフィリン - ペプチドハイブリッドによるアミロイドβの光分解と細胞毒性阻害: アミロイド (A $\beta$ ) は容易に凝集し、神経変性疾患であるアルツハイマー病に深く関与している。そこで本研究では、A $\beta$  のアミノ酸残基である KLVFF 配列が有する高い凝集性を利用し、A $\beta$  と相互作用することで凝集形成を阻害するだけでなく、特定波長の光照射下、A $\beta$  モノマー及びオリゴマーを効果的に光分解する新たな生体機能光制御分子のデザイン、合成及び神経様細胞を用いた機能評価を行った。その結果、本研究で創製したポルフィリン - ペプチド(KLVFF)が、その高い凝集阻害活性により、A $\beta$  の凝集を効果的に阻害すること、さらに、人体に無害な長波長紫外光の照射下において、A $\beta$  モノマー及びオリゴマーを光分解することを見出した。また、本ハイブリッド分子が、光照射下、A $\beta$  の神経様細胞 PC12 に対する細胞毒性を効果的に阻害することを見出した。



(5) アントラキノン - ボロン酸ハイブリッドによる KDO 糖鎖の光分解と LPS 活性阻害: グラム陰性菌の細胞壁に含まれる糖脂質 LPS は、敗血症性ショックなどの重篤な病態を引き起こす原因物質であるが、これまでに、LPS の内毒素活性を阻害する敗血症治療薬は開発されていない。そこで本研究では、特定波長の光照射下、LPS を選択的に光分解することで内毒素活性の発現を阻害する新たな生体機能光制御分子の創製を行った。すなわち、標的分子として、LPS 内にもみ存在する KDO 糖鎖に着目し、KDO は、7,8 位に鎖状のジオールを有しているため、芳香族ボロン酸と強く結合できると予測した。そこで、LPS の認識部位には芳香族ボロン酸を選択し、これに光感受性分子であるアントラキノンを選択的に光分解したハイブリッド分子をデザイン、合成した。次に、本ハイブリッド分子の結合能を評価した結果、KDO 糖鎖に選択的に結合することを見出した。また、本ハイブリッド分子が、光照射下、KDO 糖鎖及び KDO 糖鎖を含む LPS を光分解することを見出した。さらに、本ハイブリッド分子により光分解された LPS をマクロファージ (RAW264.7 細胞) に作用させた場合、マクロファージの活性化が抑制されることを明らかにした。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

- (1) H. Ueno, T. Iwata, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima, Design, synthesis and evaluation of a boronic acid based artificial receptor for L-DOPA in aqueous media, *Chemical Communications*, **49**, 10403-10405 (2013). DOI: 10.1039/c3cc45275a (査読有)
- (2) A. Okochi, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of verotoxin-1 and reduction of its cytotoxicity to Vero cells using porphyrin-globotriose hybrids, *Chemical Communications*, **49**, 6027-6029 (2013). DOI: 10.1039/c3cc42957a (査読有)
- (3) Y. Aoki, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, *Chemical Communications*, **49**, 1169-1171 (2013). DOI:10.1039/c2cc38742e (査読有)
- (4) K. Toshima, Chemical biology based on target-selective degradation of proteins and carbohydrates using light-activable organic molecules, *Molecular BioSystems*, **9**, 834-854, (2013). DOI: 10.1039/C2MB25416F (査読有)
- (5) M. Nishibu, D. Takahashi, K. Toshima, Carbohydrate recognition and photodegradation by an anthracene-Kemp's acid hybrid, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 8393-8395 (2012). DOI:10.1039/c2ob26417j (査読有)
- (6) D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima, Photodegradation of lipopolysaccharides and the inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, *Chemical Communications*, **48**, 7595-7597 (2012). DOI:10.1039/c2cc33559j (査読有)
- (7) S. Tanimoto, S. Sakai, E. Kudo, S. Okada, S. Matsumura, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photodegradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hybrids, *Chemistry-An Asian Journal*, **7**, 911-914 (2012). DOI:10.1002/asia.201101043 (査読有)
- (8) D. Takahashi, K. Toshima, Chemistry based approach for degradation of target-oligosaccharides using photo-activatable organic small molecules, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **24**, 258-276 (2012). DOI:10.4052/tigg.24.258 (査読有)
- (9) K. Toshima, D. Takahashi, S. Tanimoto, Creation of novel biofunctional molecules for target-selective photodegradation of proteins and carbohydrates: a synthetic and chemical, biological study for the post-genome era, *Journal of Synthetic Organic Chemistry*, **70**, 1187-1195 (2012). [https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaishi/70/11/70\\_1187/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaishi/70/11/70_1187/_pdf) (査読有)
- (10) K. Toshima, Design, synthesis and evaluation of light-activatable organic molecules that target-selectively degrade DNA, proteins and carbohydrates; an interdisciplinary challenge for a synthetic organic chemist, *Synlett*, **23**, 2025-2052 (2012). DOI:10.1055/s-0032-1316639 (査読有)
- (11) S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Chemical methods for degradation of target proteins using designed light-activatable organic molecules, *Chemical Communications*, **48**, 7659-7671 (2012). DOI:10.1039/c2cc30831b (査読有)
- (12) D. Takahashi, K. Toshima, Chemical methods for degradation of target oligosaccharides using designed light-activatable organic molecules, *Chemical Communications*, **48**, 4397-4407 (2012). DOI:10.1039/c2cc17384k (査読有)
- (13) Y. Imai, S. Hirono, H. Matsuba, T. Suzuki, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima, Degradation of target oligosaccharides by anthraquinone-lectin hybrids with light switching, *Chemistry-An Asian Journal*, **7**, 97-104 (2012). DOI: 10.1002/asia.201100586 (査読有)
- (14) D. Takahashi, S. Hirono, K. Toshima, Target-selective photodegradation of oligosaccharides by a fullerene-boronic acid hybrid upon visible light irradiation, *Chemical Communications*, **47**, 11712-11714 (2011). DOI: 10.1039/c1cc15646b (査読有)
- (15) K. Tsumura, A. Suzuki, T. Tsuzuki, S. Tanimoto, H. Kaneko, S. Matsumura, M. Imoto, K. Umezawa, D. Takahashi, K. Toshima, Molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of agents that selectively photo-degrade the transcription factor estrogen receptor- $\alpha$ , *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 6357-6366 (2011). DOI:

10.1039/c1ob05629h ( 査読有 )

- (16) Y. Ishida, T. Fujii, K. Oka, D. Takahashi, K. Toshima, Inhibition of amyloid  $\beta$  aggregation and cytotoxicity by photodegradation using a designed fullerene derivative, *Chemistry-An Asian Journal*, **6**, 2312-2315 (2011). DOI: 10.1002/asia.201100421 ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 30 件 )

- (1) K. Toshima, Recent topics on synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules, The 2<sup>nd</sup> Mini-Symposium on Cutting-Edge Chemistry between Keio University and National Tsing Hua University, MXIC Building, Hsinchu, Taiwan, March 13, 2014.
- (2) 村田誠治、増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、インドールアルカロイド系天然物セロトニンおよびハルミンによるタンパクの光分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 28 日。
- (3) 上野晴菜、岩田崇志、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 L-DOPA を選択的に認識するボロン酸含有人工低分子レセプターの創製、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 28 日。
- (4) 宮崎友紀恵、西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセン-シクロデキストリンハイブリッドによる単糖の選択的分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 28 日。
- (5) K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, The 15<sup>th</sup> Asian Chemical Congress, Resorts World Sentosa Singapore, Singapore, August 22, 2013.
- (6) 上野晴菜、岩田崇志、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 L-DOPA を選択的に認識する人工低分子レセプターの創製、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、平成 25 年 6 月 20 日。
- (7) 蓮見貴大、高橋大介、戸嶋一敦、ピロロキノリンキノンによる DNA 光分解及び A431 細胞に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、平成 25 年 6 月 20 日。
- (8) 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイドの光分解と神経様細胞 PC12 に対する効果、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 25 日。
- (9) 大河内敦、谷本周穂、高橋大介、戸嶋一

- 敦、ポルフィリン-グロボトリオース (Gb3)ハイブリッドによる大腸菌 O 157 ペロ毒素の選択的光分解、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22 - 25 日。
- (10) K. Toshima, Y. Aoki, D. Takahashi, Photodegradation of drug-resistant influenza virus neuraminidase using designed anthraquinone-sialic acid hybrids, The 12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Rihga Royal Hotel KYOTO, Kyoto, November 15, 2012.
- (11) K. Toshima, Target-selective photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 8<sup>th</sup> Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium 2012, Sapporo, Hokkaido, October 26, 2012.
- (12) K. Toshima, Photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation using designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 17<sup>th</sup> Malaysian Chemical Congress (17MCC) 2012, Putra World Trade Centre, Kuala Lumpur, Malaysia, October 15, 2012.
- (13) D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima, Photodegradation of target glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 23, 2012.
- (14) S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by a fullerene-sugar hybrid, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 26, 2012.
- (15) 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイド  $\beta$  の光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、平成 24 年 6 月 7 日。
- (16) 西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセン-ケンブ酸ハイブリッドによる単糖の認識と光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、平成 24 年 6 月 7 日。
- (17) 三浦拓也、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-ボロン酸ハイブリッド分子による LPS の光分解とマクロファージ活性化抑制、日本化学会第 92 春季年会、慶應義塾大学、平成 24 年 3 月 28 日。
- (18) 谷本周穂、工藤恵理子、岡田誠治、高橋大介、戸嶋一敦、フラレン誘導体による HIV-1 プロテアーゼの選択的光分解と HIV 感染細胞におけるウィルス増殖抑制効果、日本化学会第 92 春季年会、慶應義塾大学、平成 24 年 3 月 26 日。

- (19) 小沼雄介、高橋大介、戸嶋一敦、リガンドタンパク - アントラキノンハイブリッドによるレセプタータンパクの選択的光分解、日本化学会第 92 春季年会、慶應義塾大学、平成 24 年 3 月 26 日。
- (20) 青木優介、高橋大介、戸嶋一敦、インフルエンザウィルスのノイラミニダーゼを光分解するアントラキノン - シアル酸ハイブリッド分子の創製、日本化学会第 92 春季年会、慶應義塾大学、平成 24 年 3 月 26 日。
- (21) 戸嶋一敦、標的糖鎖を選択的に光分解する化学的手法の開発と生物学的応用、GlycoTOKYO 2011 シンポジウム、理化学研究所、平成 23 年 12 月 9 日。
- (22) S. Tanimoto, Y. Ishida, D. Takahashi, K. Toshima, Photo-degradation of proteins by fullerene derivatives, 8<sup>th</sup> AFMC International Medicinal Chemistry Symposium - Frontier of Medicinal Science, Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan, December 1, 2011.
- (23) K. Toshima, Inhibition of amyloid  $\beta$  aggregation and cytotoxicity by photo-degradation using designed fullerene derivatives, The 7<sup>th</sup> Yonsei CBMH-Keio LCC Joint Symposium, Jeju, Korea, October 28, 2011.
- (24) D. Takahashi, S. Hirono, K. Toshima, Target-selective photodegradation of oligosaccharides by light-activated small molecules, MDF International Workshop: Open-shell Organic Molecules –Synthesis and Electronic Structure Freedom–, Umeda Sky Building, Osaka, Japan, October 7, 2011.
- (25) D. Takahashi, S. Hirono, C. Hayashi, M. Igarashi, Y. Nishimura, K. Toshima, Development of an innovative method for target-selective photodegradation of oligosaccharides by light-activated small molecules, The 31<sup>th</sup> Naito Conference on Glycan Expression and Regulation [II], Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Hokkaido, Japan, September 14, 2011.
- (26) K. Toshima, Target-selective degradation of oligosaccharides by photo-activated organic molecules, 14<sup>th</sup> Asian Chemical Congress, Bangkok, Thailand, September 8, 2011.
- (27) K. Toshima, Target-selective photodegradation of oligosaccharides by designed small organic molecules, 21<sup>st</sup> International Symposium on Glycoconjugates, Vienna, Austria, August 24, 2011.
- (28) 三浦拓也、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン - ボロン酸ハイブリッド分子による敗血症関連糖脂質 LPS の光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会、東京工業大学、平成 23 年 5 月 25 日。

- (29) 奥澤俊介、青木優介、高橋大介、戸嶋一敦、糖尿病関連タンパク - グルコシダーゼを選択的に光分解する生体機能分子の創製、日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会、東京工業大学、平成 23 年 5 月 25 日。
- (30) 谷本周穂、工藤恵理子、岡田誠治、高橋大介、戸嶋一敦、フラレン誘導体による HIV-1 プロテアーゼの選択的光分解と HIV-1 増殖抑制効果、日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会、東京工業大学、平成 23 年 5 月 23 日。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 1 件)

名称：光増感剤、タンパク質切断剤、タンパク質切断方法、糖分子切断剤、糖分子切断方法、及び光線力学的治療剤  
発明者：戸嶋一敦  
権利者：学校法人慶應義塾  
種類：特許  
番号：特許第 5046029 号  
取得年月日：平成 24 年 7 月 27 日  
国内外の別：国内

〔その他〕  
ホームページ：  
<http://www.applc.keio.ac.jp/~toshima/>

- 新聞掲載：
- (1) 2012 年 4 月 4 日掲載 日刊工業新聞 朝刊 「慶大 インフル抑制分子を開発、増殖因子に結合、光で分解、耐性ウィルスに効果」
- (2) 2011 年 4 月 13 日掲載 日刊工業新聞 朝刊 「アルツハイマーの原因物質光で狙い撃ち、慶大、フラレンで複合分子」

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
戸嶋 一敦 (TOSHIMA KAZUNOBU)  
慶應義塾大学・理工学部・教授  
研究者番号：60217502
- (2) 研究分担者  
該当なし
- (3) 連携研究者  
該当なし