

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02090

研究課題名（和文）生命機能の光制御のための機能性光増感ペプチドの開発

研究課題名（英文）Development of functional photosensitizing peptide for photocontrol of biofunctions

研究代表者

大槻 高史（Ohtsuki, Takashi）

岡山大学・ヘルスシステム統合科学学域・教授

研究者番号：80321735

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、光増感剤とペプチド/タンパク質を組み合わせた分子ツール（機能性光増感ペプチド；FPP）を開発し、細胞機能を光で時空間的制御して観察する技術を確立した。具体的には、まずFPP設計の指針確立に向けて、光増感剤近傍部位の配列の影響を解明した。さらに、本技術を利用して、光増感RNAキャリアを用いた2種類のRNAの時差導入とRNAi誘導法の確立、素早い一過的な導入特性を生かしたアポトーシス誘導の細胞周期依存性の解明、マウス胚内の1細胞へのRNA導入などに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光増感剤近傍配列の影響の解明結果は、生命科学研究や光線力学療法のツールとなる幅広い標的機能を持つFPPの設計に役立つ。2波長の光による2種類のRNAの一過的導入法は、複数のRNAによる様々な細胞機能の誘導に応用可能である。Fucci-PCI法はペプチド/タンパク質機能の細胞周期依存性を解析するための有望なツールになると考えられる。マウス卵細胞および初期胚における細胞質内FPP導入の時空間制御法については、哺乳動物の初期発生研究への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a molecular tool combining a photosensitizer and a peptide/protein (functional photosensitizing peptide; FPP) to establish a technology for the spatiotemporal control and observation of cellular functions by light. First, we elucidated the effects of the amino acid sequence near the photosensitizers to support FPP design. Furthermore, by using this technology, we established a method for light-directed cytosolic delivery of two different RNAs, clarified the cell cycle dependence of apoptosis photo-triggered using a FPP, and succeeded in photoinduced RNA delivery into a single cell in mouse embryos.

研究分野：生体分子工学

キーワード：光増感剤 ペプチド PCI Fucci-PCI 光制御 発生 オプトバイオ

1. 研究開始当初の背景

近年、光で細胞の機能を時空間的に制御する方法の有用性に注目が集まっている。例えばオプトジェネティクス（対象生物に遺伝子工学的に組み込んだ光応答性タンパク質の機能を光制御する方法）は、特に脳神経系の働きを調べるうえで極めて重要な手法になってきている。この手法は大変有用であるが、光応答性タンパク質の作用が直接及ばない現象の制御は不得意であり、対象生物は遺伝子組換えしたものに限られる。遺伝子組換え不要な方法としては、ケージド化合物を用いた細胞機能の光制御法が挙げられるが、ケージド RNA やケージドタンパク質を用いた光制御をする場合は、その細胞内導入が前提条件となる。

本研究で開発する（機能性光増感ペプチド：Functional Photosensitizing Peptide/Protein; FPP）は、細胞膜透過性ペプチド（CPP）+機能性ペプチド/タンパク質+光増感剤の三者を結合させたものである。FPP は、細胞に投与するとエンドソーム内に蓄積してしまうが、光増感剤を起爆剤として用いることで光依存的なエンドソーム脱出（細胞質内移行）が可能である。これは photo-chemical internalization (PCI) と呼ばれる機構である。我々は、この機構で働く FPP の一種として光増感 RNA キャリアを最近開発した（図 1）¹⁻⁴。この光増感 RNA キャリアを用いると、通常のトランスフェクション法とは異なり、照射領域特異的な RNA 導入が可能である。この方法に基づいて、光照射領域特異的に RNAi を誘導することも可能になった。また、光増感 RNA キャリアと同様な分子設計により、アポトーシス誘導ペプチド (Bim) を機能部位とする FPP も創り、アポトーシスの光誘導も可能になった⁵。

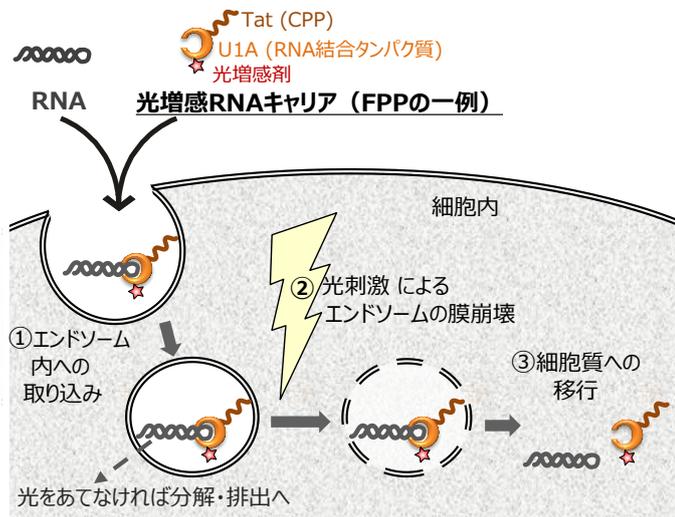


図 1. 光増感RNAキャリアによる光依存的なRNAの細胞質内導入

2. 研究の目的

本研究では、光増感剤をベースとした分子ツール（FPP）を開発し、細胞機能を光で時空間的に制御して観察する手法を確立する。これを生殖・発生・分化機構の解明と光制御に応用する。この FPP は、光増感剤をペプチド/タンパク質と結合させた分子である（図 2）。

ここで開発する FPP は、「超低侵襲」、「可視光や近赤外光で作動」、「高い時空間分解能」などの特長をもつ分子ツールである。空間分解能に関しては、1細胞を狙い打ちして FPP を作動させることも可能である。数秒～数十秒の光照射で一気に細胞質内に導入できるため、時間分解能も高い。FPP 技術の問題点は、機能性ペプチド部位を様々に変えた FPP の作製成功率が高くない点と、生命現象の解明への応用例が乏しい点であった。前者については、FPP の詳細な設計指針が定まっていないことが直接の問題点であり、この点を本研究で解決する。後者については、本研究において FPP の高い時間分解能と空間分解能の利点を示すことを念頭において、生命現象の解明と光制御に応用する企画を複数実施する。これらにより FPP 技術の有用性を示すことが目標である。

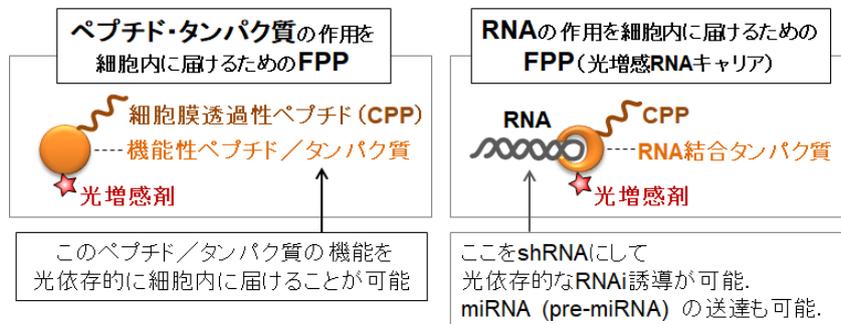


図 2. 機能性光増感ペプチド/タンパク質（FPP）

3. 研究の方法

(1) FPP の設計指針確立に向けた光増感剤近傍配列の影響の観測 : FPP の例として、Tat-Bim-PS (CPP である Tat とアポトーシス誘導ペプチド Bim と光増感剤 (PS) の複合体) および、Tat-U1A-PS (Tat と RNA 結合タンパク質 U1A と光増感剤の複合体) を用いた。光増感剤に接する配列として、2 残基のアミノ酸配列 XX (同一アミノ酸の連続) を導入した Tat-Bim-XX-PS や Tat-U1A-XX-PS などを作製した。光増感剤には一重項酸素生成能の低い Alexa Fluor 546 と一重項酸素生成能の高い Eosin の 2 種を用いた。1 アミノ酸の X リンカーではなく XX リンカーにしたのは個々のアミノ酸の性質に基づく影響を近傍の光増感剤に強く与えるためである。XX リンカーとしては、疎水性 (X = A, F, L, V, W)、酸性 (D, E)、塩基性 (K, R, H) および極性 (G, N, S) などの性質をもつ 13 種類を試し、一重項酸素生成能に与える影響や、PCI に基づく細胞質内 FPP 導入効率の比較などを行った。

(2) 2 波長の光による 2 種類の RNA の一過的導入 : 赤い光に応答する Tat-U1A-Alexa546 と、近赤外光に応答する Tat-U1A-DY750 という 2 種類の RNA キャリアを作製した。これらによる RNA の細胞質内導入量について、蛍光顕微鏡による観測と画像解析により時間経過にもとづく変動を追跡した。また、上記 2 種類のキャリアと 2 種類の光を用いて、0.5 ~ 8 h の時間差で 2 種類の shRNA の導入を試みた。RNAi による 2 種類の遺伝子の時間差ノックダウンも試みた。

(3) FPP を用いたアポトーシス誘導の細胞周期依存性の解明 : 細胞周期インジケータ Fucci2 を発現する細胞に、光依存的に Tat-Bim-PS を一過的導入し、共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いて細胞を追跡して、導入時の細胞周期と Bim によるアポトーシス誘導効率の関連性を調べた。アポトーシスは NucView 405 により可視化した。

(4) FPP を用いた PCI 機構の解明 : FPP の細胞質内導入における、温度の影響については、微小温度計をマイクロウェルプレート底面の温度を測りつつ恒温器で温度調節して、各温度のときに光照射することで温度による PCI の違いを検討した。pH の影響については、プロトンポンプ阻害剤 BA1 を用いた実験、および NH₄Cl 投与による細胞内 pH 上昇実験により調べた。Ca²⁺については蛍光性プローブ Fluo-4 を用いることでイメージングした。

(5) 哺乳動物卵細胞および初期胚における細胞質内 FPP 導入の時空間制御 : 遺伝子工学的に、卵活性化因子 (Phospholipase C zeta; PLCζ) を含む Tat-PLCζ を作製し、その C 末 Cys とマレイミドとの反応により光増感剤を結合して、Tat-PLCζ-PS を作った。これをマウス卵に投与し、その溶液条件や光照射の強度などを検討した。また、マウス受精卵および 2~16 細胞期の初期胚に対して、Tat-U1A-PS を用いて shRNA を光依存的に導入した。各時期の 1 細胞に anti-aPKC shRNA を導入し、その後のノックダウンおよび胚の形態を観察した。

4. 研究成果

(1) FPP の設計指針確立に向けた光増感剤近傍配列の影響の観測⁶ : これまで数例の FPP を開発済みであるが、光応答性を高めるための検討は不十分である。特に光増感剤の付加部位の近傍配列は光応答性に影響する可能性が高いため、本研究で検討を行った。私達は、光増感剤に隣接するアミノ酸リンカー配列 (XX) を設けた Tat-Bim-XX-PS や Tat-U1A-XX-PS を作り (図 3 上)、XX リンカー部分が PCI 効率に及ぼす影響を調べた。その結果、疎水性の FF および LL リンカーが Tat-Bim-XX-PS および Tat-U1A-XX-PS の両方の PCI 効率を向上させることが判明した (図 3)。また、一重項酸素の測定を行った結果、リンカーは光増感剤の一重項酸素生成能に影響を与えており、そのことが PCI 効率に影響したと考えられる。PCI に有利なリンカー配列の順位は、Cargo 部位 (Bim/U1A) や光増感剤部位 (Alexa546/eosin) を変更すると多少変わったが、おおむね似ていた。これらの結果は、PCI や光線力学療法において幅広い標的機能を持つ FPP (CPP-Cargo-PS 複合体) の設計に役立つと考えられる。

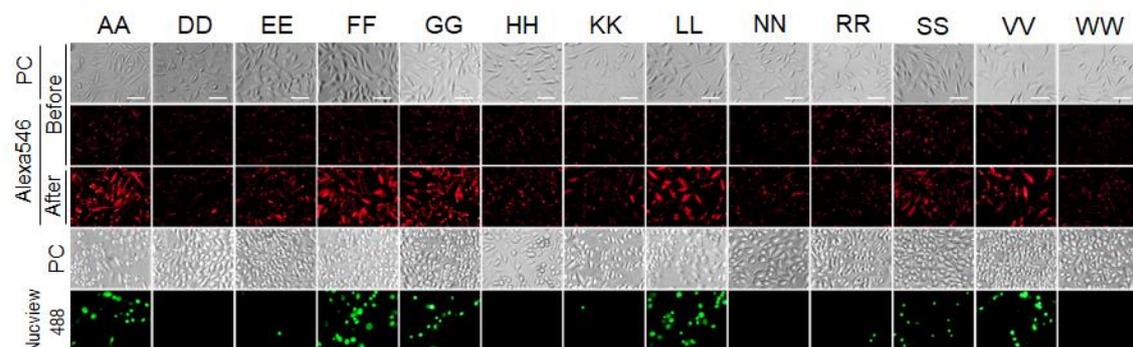
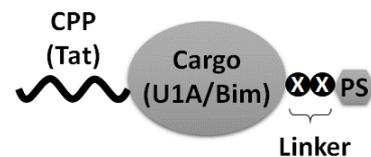


図 3. 用いた FPP の構造模式図 (右上) および、様々な XX 配列をもつ Tat-Bim-XX-Alexa546 の細胞内導入 (3 段目が光照射後の像)、導入 5 時間後におけるアポトーシス誘導 (緑色蛍光像)。

(2) 2波長の光による2種類のRNAの一過的導入⁷: 多くの細胞内事象は、複数のRNAの時間的な発現上昇によって制御されていると考えられているが、これらのRNAの発現上昇のタイミングは必ずしも同じではない。本研究では、私たちが開発した(FPPの一種である)光増感RNAキャリアにより、短時間に高濃度のRNAが誘導されることを、まず明らかにした。この効果は、機能性RNAによる細胞内イベントの時間制御にとって有益である。次に、2種類のRNAの短期間の細胞内濃度上昇を異なるタイミングで刺激した。1つ目のRNAの細胞質への導入は赤色光で、その後、2つ目のRNAの細胞質への導入は近赤外光で誘導した(図4)。第一のRNAと第二のRNAの導入の時間差は、0.5-4時間程度の短い場合でも8時間以上の長い場合でも可能であった。この方法は、時間依存的なRNA濃度の制御により、複数のRNAによる様々な細胞機能の誘導に将来的に応用可能である。

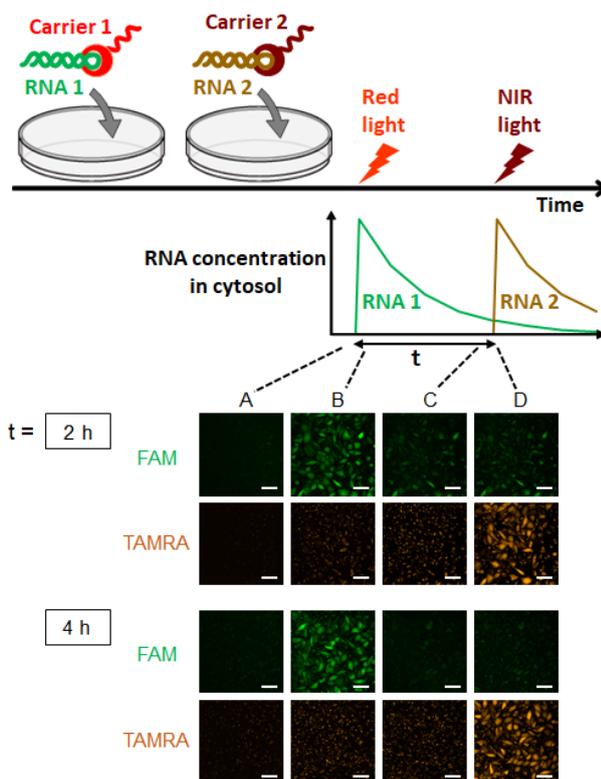


図4. 赤色光および近赤外光(NIR)による2種類のRNAの時間差導入。FAM標識したRNAとTAMRA標識したRNAの2hまたは4hの時間差導入を示す。

(3) FPPを用いたアポトーシス誘導の細胞周期依存性の解明⁸: 細胞周期と生体高分子の生理活性の関連性を調べるには、細胞内への取り込みに時間がかかることが妨げになる(細胞周期の複数の時期をまたがってしまうからである)。本研究では、FPPによる光依存的に生理活性ペプチド/タンパク質を即時・一過的に細胞質内導入する方法を利用し、ペプチド/タンパク質機能の細胞周期依存性の解明に取り組んだ。具体的には、細胞周期インジケータ-Fucci2を発現する細胞に、光依存的にTat-Bim-PSの一過的導入を行った。光照射による細胞質内へのTat-Bim-PSの取り込みは、G₁、S、G₂/M細胞周期に分類される全ての細胞で95%を超え、グループ間に有意差はなかった。Tat-Bim-PSを介したアポトーシスは、G₁およびS/G₂/M期よりもG₁/S期移行期の方が光照射によって効率的に誘発され、Bim誘発アポトーシスに対する前者の感度が高いことが示唆された(図5)。このように、Bimペプチドによるアポトーシスの細胞周期依存性をFucci2指標とPCI法を用いて検討することに成功した。PCIによるペプチドの細胞質内への取り込みは迅速であり、複数の細胞周期相にまたがらないことから、本手法(Fucci-PCI法)はペプチド/タンパク質機能の細胞周期依存性を解析するための有望なツールになると考えられる。

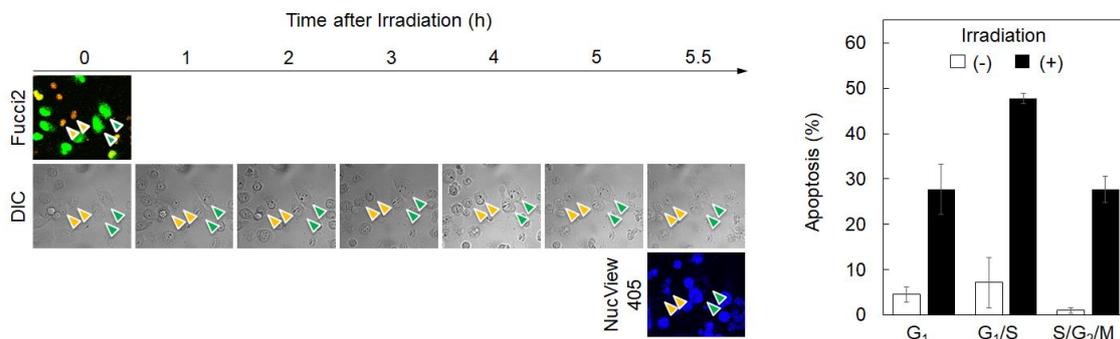


図5. Tat-Bim-PSを用いたペプチド/タンパク質機能の細胞周期依存性の解析。(左)追跡の様子。(右)細胞周期ごとのBimによるアポトーシス誘導効率の違い。

(4) FPP を用いた PCI 機構の解明⁹ : PCI のメカニズムは光生成の一重項酸素と関連しているが、そのメカニズムはまだ不明である。本研究では、FPP を用いて、熱、pH および Ca^{2+} イオンと PCI の関連性を調べた (図 6)。細胞温度変化実験により、熱は光誘起エンドソーム脱出に大きく寄与しないことが示された。また、PCI によるエンドソーム脱出は照射前にエンドソームを酸性化する必要があることが示された。照射中の CPP-荷電粒子と Ca^{2+} イオンのイメージングから、細胞内 Ca^{2+} の増加は複合体のエンドソーム脱出の原因ではないことがわかった。この増加は主に細胞外 Ca^{2+} の流入によるものであった。これらの知見は、PCI メカニズムにおける細胞外および細胞内の環境条件の重要性を示し、PCI に関連した細胞内の変化に関する理解を深めるものである。

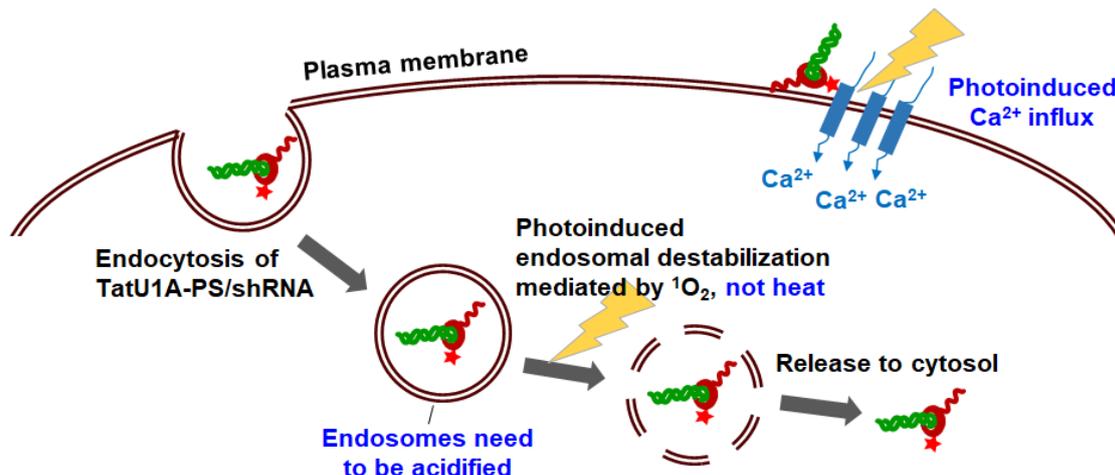


図 6. 熱、pH および Ca^{2+} イオンと FPP の引き起こす PCI の関連性。

(5) 哺乳動物卵細胞および初期胚における細胞質内 FPP 導入の時空間制御 : 哺乳動物では受精時、精子が卵子に侵入すると卵活性化因子 PLC ζ が導入され、反復性の細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇の誘導を経て、卵活性化して発生が始まる。この卵活性化機構が不全なケースは不妊の要因の 1 つである。この解決策として PLC ζ の人為的導入が考えられるため、FPP の仕組みで働く TatPLC ζ の作製を行った。光増感剤を付加した TatPLC ζ を作製し、これを用いて時期特異的な Ca^{2+} オシレーションの誘導を試みたが、明確な Ca^{2+} 濃度の変動は観測できなかった。今後 TatPLC ζ の精製度の改善が必要と考えられる。

また、shRNA 導入による初期発生の時空間制御を目指し、内部細胞塊と栄養外胚葉の 2 つの細胞系譜への分化に関わる遺伝子の時空間特異的ノックダウンを試みた。標的の aPKC ノックダウンの程度は低く、細胞分化へとはつながらなかった。しかしながら、本研究では 2~8 細胞期のマウス初期胚において、狙いをつけた 1 細胞内への RNA 導入ができるようになった。今後、様々な標的に対する RNAi を時空間特異的に誘導することで、初期発生への貢献が期待される。

<文献>

1. Endoh, T., Sisido M., Ohtsuki, T., *J. Control. Release*, 137, 241–245 (2009)
2. Matsushita-Ishiodori, Y., Kuwabara, R., Sakakoshi, H., Endoh, T., Ohtsuki, T., *Bioconjug. Chem.* 22, 2222–2226 (2011)
3. Matsushita-Ishiodori, Y., Morinaga, M., Watanabe, K., Ohtsuki, T., *Bioconjug. Chem.* 24, 1669–1673 (2013)
4. Ohtsuki, T., Miki, S., Kobayashi, S., Haraguchi, T., Nakata, E., Hirakawa, K., Sumita, K., Watanabe, K., Okazaki, S. *Sci. Rep.*, 5, 18577 (2015)
5. Watanabe, K., Fujiwara, H., Kitamatsu, M., Ohtsuki, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3115–3118 (2016)
6. Miyoshi, Y., Kadono, M., Okazaki, S., Nishimura, A., Kitamatsu, M., Watanabe K., Ohtsuki, T., *Bioconjug. Chem.* 31, 916–922 (2020)
7. Shiraga, K., Soe, T. H., Matsumoto, S., Watanabe, K., Ohtsuki, T., *Bioconjugate Chem.* 29, 3174–3179 (2018)
8. Kim, H., Watanabe, S., Kitamatsu, M., Watanabe, K., and Ohtsuki, T., *Sci. Rep.* 10, 19087 (2020)
9. Soe, T. H., Nanjo, T., Watanabe, K., and Ohtsuki, T., *Photochem. Photobiol.*, 95, 1395–1402 (2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watanabe, K., Nawachi, T., Okutani, R., Ohtsuki, T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Photocontrolled apoptosis induction using precursor miR-664a and an RNA carrier-conjugated with photosensitizer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94249-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tabara, K., Watanabe, K., Shigeto, H., Yamamura, S., Kishi, T., Kitamatsu, M., Ohtsuki, T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Fluorophore-PNA-Quencher/Quencher-DNA Probe for miRNA Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kim, H., Watanabe, S., Kitamatsu, M., Watanabe, K., and Ohtsuki, T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell cycle dependence of apoptosis photo-triggered using peptide-photosensitizer conjugate.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76100-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Zhou, S., Watanabe, K., Koide, S., Kitamatsu, M. and Ohtsuki, T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Minimization of apoptosis-inducing CPP-Bim peptide.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lim, M. S. H., Nishiyama, Y., Ohtsuki, T., Watanabe, K., Kobuchi, H., Kobayashi, K., Matsuura, E.	4. 巻 110
2. 論文標題 Lactosome-conjugated siRNA nanoparticles for photo-enhanced gene silencing in cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Pharm. Sci.	6. 最初と最後の頁 1788-1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2021.01.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamatsu, M. Yuasa, H., Ohtsuki, T., Michiue, H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Complementary leucine zippering system for effective intracellular delivery of proteins by cell-penetrating peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hakata, Y., Ishikawa, S., Ohtsuki, T., Miyazawa, M., Kitamatsu, M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Intracellular delivery of a peptide nucleic acid-based hybrid of an autophagy-inducing peptide with a cell-penetrating peptide.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1978-1986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB02559F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soe, T. H., Watanabe, K., and Ohtsuki, T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Photoinduced endosomal escape mechanism: a view from photochemical internalization mediated by CPP-photosensitizer conjugates.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26010036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyoshi, Y., Kadono, M., Okazaki, S., Nishimura, A., Kitamatsu, M., Watanabe, K., and Ohtsuki, T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Endosomal escape of peptide-photosensitizer conjugates is affected by amino acid sequences near the photosensitizer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 916 - 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.0c00046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim, H., Kitamatsu, M., Ohtsuki, T.	4. 巻 128
2. 論文標題 Combined apoptotic effects of peptide and miRNA in a peptide/miRNA nanocomplex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 110-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soe, T. H., Nanjo, T., Watanabe, K., and Ohtsuki, T.	4. 巻 95
2. 論文標題 Relation of photochemical internalization to heat, pH, and Ca ²⁺ ions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 1395-1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiraga K., Soe T. H., Matsumoto S., Watanabe K., Ohtsuki T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Red and near-infrared light-directed cytosolic delivery of two different RNAs using photosensitive RNA carriers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 3174-3179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.8b00487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim, H., Kitamatsu, M., Ohtsuki, T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined apoptotic effects of peptide and miRNA in a peptide/miRNA nanocomplex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡邊 和則、大槻 高史	4. 巻 -
2. 論文標題 創薬を支える光技術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊光アライアンス (6月号)	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takashi Ohtsuki, Hyungjin Kim, Mizuki Kitamatsu, Kazunori Watanabe
2. 発表標題 Cell cycle dependence of apoptosis photo-triggered using a peptide-photosensitizer conjugate.
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角菜々子、北松瑞生、阿部由佳、渡邊和則、大槻高史
2. 発表標題 細胞内へのタンパク質輸送のためPCI分子素子の開発
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林達哉、中山真伍渡邊和則、大槻高史
2. 発表標題 細胞内還元環境下でCPPが離脱するCPP融合タンパク質の開発
3. 学会等名 日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂東晃成、渡邊和則、大槻高史
2. 発表標題 PCDR法の副作用低減
3. 学会等名 RNAフロンティアミーティング
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大槻高史
2. 発表標題 光で細胞機能を操るための光応答分子の開発
3. 学会等名 第24回関西大学先端科学技術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大槻高史
2. 発表標題 光で細胞機能を操るための光応答分子の開発
3. 学会等名 第13回徳島文理大学 薬学部学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyoshi, Y., Kadono, M., Kitamatsu, M., Watanabe, K., Ohtsuki, T.
2. 発表標題 Design of CPP-cargo-photosensitizer conjugates for effective photochemical internalization
3. 学会等名 20th Tetrahedron Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohtsuki, T., Shiraga, S., Soe, T.H., Matsumoto, S., Watanabe, K.
2. 発表標題 Red and near-infrared light-directed cytosolic delivery of two different RNAs using photosensitive RNA carriers
3. 学会等名 20th Tetrahedron Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大本 和正、若井 拓哉、舟橋 弘晃、渡邊 和則、大槻 高史
2. 発表標題 光応答的に働く卵活性化因子の開発
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山真伍、渡邊和則、大槻高史
2. 発表標題 細胞内還元環境下でCPPが離脱するCPP融合タンパク質の開発
3. 学会等名 日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好祐一、北松瑞生、渡邊和則、大槻高史
2. 発表標題 光依存的に細胞質内に侵入する機能性ペプチドの設計
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tet Htut Soe, Tomotaka Nanjo, Kazunori Watanabe, Takashi Ohtsuki
2. 発表標題 Relation of photochemical internalization to heat, pH, and Ca ²⁺ ions
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大本和正・若井拓哉・舟橋弘晃・渡邊和則・大槻高史
2. 発表標題 光依存的卵活性化因子の開発
3. 学会等名 日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 縄稚 朋子、渡邊 和則、大槻 高史
2. 発表標題 pre-miR-664aによる光依存的なアポトーシス誘導法の開発
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻高史, 白神 かわり, 渡邊 和則
2. 発表標題 光依存的なRNA導入法による2種類のRNAの時間差導入
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好 祐一, 山本 怜見, 門野 真保, 北松 瑞生, 渡邊 和則, 大槻 高史
2. 発表標題 光に応答し細胞質内に侵入する機能性光増感剤ペプチドの設計
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條 友孝, 渡邊 和則, 大槻 高史
2. 発表標題 光応答性キャリアを用いたphotochemical internalizationの機構解明
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻高史、Soe Tet Htut、渡邊 和則
2. 発表標題 PCDR法による細胞質内RNA送達の原理と応用
3. 学会等名 第56回 日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡邊 和則、大槻 高史 ([RNAデリバリー]の項を分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社サイエンティフク	5. 総ページ数 576
3. 書名 核酸科学ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	舟橋 弘晃 (Funahashi Hiroaki) (50284089)	岡山大学・環境生命科学学域・教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------