

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月20日現在

機関番号：32660

研究種目：挑戦的萌芽

研究期間：2010～2011

課題番号：22659005

研究課題名（和文） 核酸テンプレート上でのプログラム化糖鎖合成法の開発

研究課題名（英文） Development of Programmed Oligosaccharide Synthesis on Nucleic Acid Template

研究代表者

青木 伸（東京理科大学薬学部・教授）

研究者番号：00222472

## 研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、DNA およびその誘導体をテンプレートとして用い、核酸塩基配列に対して相補的に糖鎖を並べ、プログラム化された糖鎖配列を合成する新しい手法を開発することである。本質的には、核酸の塩基配列情報を、直接糖鎖配列へ変換することを意味する。

本目的を達成するために、活性化を受ける部分に核酸塩基を導入すること、安定で長期保存が可能であること、活性化剤や溶媒、生成物の立体化学に関する知識が豊富であることから、チオグリコシドを選択し、糖がチオグリコシドを介して核酸塩基と結合したヌクレオチオ糖（T-Gal など）を設計、合成した。まず、チミジン（T）とガラクトース（Gal）が結合したヌクレオチオ糖（T-Gal）を合成した。この合成は、bromobenzene から8工程でTの入ったチオールをつくり、Galのアセテートと反応させることによってTとGalが結合したヌクレオチオ糖（T-Gal）を合成した。また、adenine（A）を有するGalおよびアセチルグルコサミン（GlcNAc）のヌクレオチオ糖 A-Gal、A-GlcNAc も合成した。さらに、これらのヌクレオチオ糖合成の単段階で合成するルートの確立にも成功した。

T-Gal とグルコース誘導体のグリコシル化反応を行ったところ、目的とするラクトース誘導体（Gal(β1→4)Glc など）が比較的良好な収率で得られた。このことから、脱離基がTを含んでもグリコシル化反応が進行し、目的とするラクトース誘導体（Galβ1→4Glc）が良好な収率で得られた。

しかし、T-Gal とアデノシン誘導体のグリコシル反応、および A-Gal、A-GlcNAc を糖供与体とするグリコシル反応では、上記の反応条件では殆ど反応が進行しなかった。そこで、反応条件を種々検討したところ、MePhSCl+AgOTf という活性化剤の組み合わせによって、目的とする二糖が得られることを見出した。

一方、プログラミングに用いる DNA テンプレートについても、A、T、C、G を有するグリシンユニット合成が済んでおり、現在それらをペプチド結合で連結させている。今後は、他の糖供与体（例：C-NeuNAc, G-Glc）の合成と、それらのグリコシル反応の検討、DNA テンプレート合成と、テンプレート存在下でのグリコシル化反応の検討を行う予定である。

## 研究成果の概要（英文）：

The objective of this project is to develop new methodology for oligosaccharide synthesis on DNA templates. We hypothesized that glycosyl donors having nucleobases would be aligned on DNA template due to the hydrogen bonding between complementary base pairs and glycosylation would proceed upon addition of activators of glycosyl donors, resulting in the selective synthesis of target sequence of oligosaccharides. It also provides a new concept for the direct conversion of genetic sequence of DNA to oligosaccharide sequence.

For the aforementioned purpose, we decided to design and synthesize nucleothio-glycosides, which are thioglycosides linked with nucleobases by covalent bonds, because thioglycosides are stable and can be activated by specific activators, and hence, they are used as glycosyl donors in plenty examples of oligosaccharide synthesis.

First, a benzenethiol part having thymidine (T) was prepared from bromobenzene in 8 steps and then reacted with galactosyl acetate to afford thiogalactoside linked with thymidine (T) (T-Gal). In addition, Gal having adenosine (A-Gal) and *N*-acetyl-glucosamine linked with A (A-GlcNAc) were prepared in a similar manner. Recently, more convenient synthetic routes of these nucleothiolglucosides were established.

Secondly, it was found that glycosylation of T-Gal with glucose derivatives gave the desired disaccharides such as Gal( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4)Glc in a fairly good yield, proving the possibility of glycosylation of nucleobase-linked thioglycosides. However, glycosylation of T-Gal with glycosyl acceptors having adenosine units and A-GlcNAc with several acceptors were not successful under these reaction conditions, possibly because Lewis acidity of promoters is neutralized by adenosine moiety of these substrates. Therefore, we have tested several reaction conditions (activators, solvent, and temperature) and finally found that a combination of Tol-SCl & AgOTf (OTf = triflate) gave the target disaccharides in moderate or high chemical yields.

As for DNA template to program oligosaccharide sequences, we have synthesized A, T, G, and C derivatives having glycine backbone. Coupling reactions of these parts to obtain DNA template is now underway. In the next experiments, preparation and other nucleothiolglucosides such as CMP-NeuNAc and G-Glc, and glycosylation of these glycosyl donors as well as the aforementioned glycosides, T-Gal and A-GlcNAc, with glycosyl acceptors in the presence of DNA-template will be examined.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	2,300,000	0	2,300,000
平成 23 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総 計	2,850,000	150,000	2,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：糖鎖合成

#### 1. 研究開始当初の背景

糖鎖は、核酸、タンパクに次ぐ第3の鎖として知られており、遺伝子やタンパク質だけで表現できない多様な生物シグナル伝達因子として認識されている。糖鎖配列は、核酸やタンパクよりも極めて多様性に富んでいる。その原因は、糖と糖の結合様式が多岐にわたることとともに、生体内酵素によって制御されていることにある。つまり、RNA 塩基配列は、DNA をテンプレート（鋳型）として、それに対して相補的な配列が「転写」されることによって決定される。また、タンパク質・酵素のアミノ酸配列は、RNA (transfer RNA) 上の triplet codon に対応するアミノ酸が一義的に決定され、合成される（翻訳）。しかし、糖、糖と糖の結合反応（グリコシル化反応）の糖供与体（ドナー）となる糖ヌクレオチドは酵素によって合成される。また、

糖鎖合成には鋳型が存在せず、糖転移酵素（グリコシルトランスフェラーゼ：以下 GTase と略）や糖加水分解酵素（グリコシダーゼ）の発現する場所（細胞内ゴルジ体など）や発現量によって制御される。

一方、効率的で汎用性の高い糖鎖合成法の構築は、世界共通の急務である。特定の配列をもつ糖鎖を大量に供給することは、糖鎖の機能解明や糖鎖の関与する疾患などの予防と治療のために、ますます重要になっている。

GTase の高い基質選択性、反応特異性を利用した固相合成、および自動合成装置の開発が行われている。しかしながら、GTase が高価である上、導入したい糖とグリコシル結合様式に対応する酵素が入手できない場合は非酵素的反応に頼らざるを得ない、などの欠点も多い。一方、非酵素的（化学的）グリコシル反応による自動合成は、報告例が非常に

少なく、殆ど実用化されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究は、DNA およびその誘導体をテンプレートとして用い、核酸塩基配列に対して相補的に糖鎖を並べ、プログラム化された糖鎖配列を選択的に合成する新しい手法を開発することを目的とする。核酸の塩基配列情報を、直接糖鎖配列へ変換する。

## 3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、核酸塩基とチオグリコシドを結合した人工糖供与体の設計と合成を行った。本研究では、活性化を受ける部分に核酸塩基を導入すること、安定で長期保存が可能であること、活性化剤や溶媒、生成物の立体化学に関する知識が豊富であることから、チオグリコシドを選択し、糖がチオグリコシドを介して核酸塩基と結合したヌクレオチオ糖 (T-Gal など) を設計、合成することにした。次いでそれらの活性化とグリコシル化反応の条件検討を行った。これらの結果を踏まえ、DNA テンプレートを用いたプログラム化糖鎖合成の実現を目指した。DNA テンプレートとしては、DNA のアナログとして開発されたペプチド核酸を用いることにした。

## 4. 研究成果

本研究では、活性化を受ける部分に核酸塩基を導入すること、安定で長期保存が可能であること、活性化剤や溶媒、生成物の立体化学に関する知識が豊富であることから、チオグリコシドを選択し、糖がチオグリコシドを介して核酸塩基と結合したヌクレオチオ糖 (T-Gal など) を設計、合成することにした。初年度 (平成 22 年度) は、チミジン (T) とガラクトース (Gal) が結合したヌクレオチオ糖 (T-Gal) の合成を行った。bromobenzene から 8 工程で T の入ったチオールを合成し、Gal との反応によって T-Gal を合成した。その後、adenine (A) を有する Gal およびアセチルグルコサミン (GlcNAc) のヌクレオチオ糖 A-Gal、A-GlcNAc の合成にも成功した。

T-Gal とグルコース誘導体のグリコシル化反応を行ったところ、目的とするラクトース誘導体 (Gal・1→4Glc) が比較的良好な収率で得られた。このことから、脱離基が T を含んでもグリコシル化反応が進行し、目的とするラクトース誘導体 (Galb1→4Glc) が良好な収率で得られた。

しかし、T-Gal とアデノシン誘導体のグリコシル反応、および A-Gal、A-GlcNAc を糖供与体とするグリコシル反応では、上記の反応条件では殆ど反応が進行しなかった。そこで、反応条件を種々検討したところ、MePhSCl+ AgOTf という活性化剤の組み合わせによって、

目的とする二糖が得られることを見出した。同時に、ヌクレオチオ糖合成の単段階合成にも成功した。

一方、プログラミンに用いる DNA テンプレートについても、A、T、C、G を有するユニット合成が済んでおり、現在それらをペプチド結合で連結させている。

今後は、他の糖供与体 (例: C-NeuNAc, G-Glc) の合成と、それらのグリコシル反応を検討する予定である。また、DNA テンプレート合成が終わり次第、テンプレート存在下でのグリコシル化反応の検討を行う予定である。

## 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 10 件)

1. Ryosuke Ohshima, 他 6 名, Design and Synthesis of A Fluorescent Probe for  $Zn^{2+}$ , 8-Benzenesulfonyloxy-5, 7-Bis (N, N-dimethylaminosulfonyl) quinoline-Pendant 1, 4, 7, 10-Tetraazacyclododecane and Its Caged Derivative that Activated by Complexation with  $Zn^{2+}$ , *Inorganic Chemistry*, **49**, 888-899 (2011)
2. Masanori Kitamura, 他 4 名, Molecular Recognition of Inositol 1, 4, 5-Trisphosphate and Model Compounds in Aqueous Solution by Ditopic  $Zn^{2+}$  Complexes Containing Chiral Linkers, *Inorganic Chemistry*, **49**, 5316-5327 (2010)
3. Kengo Hanaya, 他 3 名, Design and Synthesis of Photocleavable Biotinylated-Dopamine with Polyethyleneoxy Photocleavable Linkers, *Heterocycles*, **82**, 1601-1615 (2011)
4. Shin Aoki, 他 7 名, Regioselective Aromatic Substitution Reactions of Cyclometalated Ir(III) Complexes: Synthesis and Photochemical Properties of Substituted Ir(III) Complexes that Exhibit Blue, Green, and Red Color Luminescence Emission, *Inorganic Chemistry*, **50**, 806-818 (2011)
5. Kenichi Niikura, 他 6 名, Artificial Polymeric Receptors on the Cell Surface Promote the Efficient Cellular Uptakes of Quantum Dots, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **9**, 5787-5792 (2011).

6. Mohd Zulkefeli, Asami Suzuki, Motoo Shiro, Yosuke Hisamatsu, Eiichi Kimura, and Shin Aoki, Selective Hydrolysis of Phosphate Monoester by a Supramolecular Phosphatase Formed by Self-assembly of a Bis(Zn<sup>2+</sup>-cyclen) Complex, Cyanuric Acid and Copper in Aqueous Solution (Cyclen = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane), *Inorganic Chemistry*, **50**, 10113-10123 (2011).
7. Shinya Ariyasu, Kengo Hanaya, Megumi Tsunoda, Masanori Kitamura, Masanori Hayase, Ryo Abe, and Shin Aoki, Photochemical Cleavage Reaction of 8-Quinolinylnyl Sulfonates that are Halogenated and Nitrated at the 7-Position, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **59**, 1355-1362 (2011).
8. Masanori Kitamura, Toshihiro Suzuki, Ryo Abe, Takeru Ueno, and Shin Aoki, 11B NMR Sensing of d-Block Metal Ions in Vitro and in Cells Based on a Carbon-Boron Bond Cleavage of Phenylboronic Acid-Pendant Cyclen (Cyclen = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane), *Inorganic Chemistry*, **50**, 11568-11580 (2011).
9. Yosuke Hisamatsu, and Shin Aoki, Design and Synthesis of Blue-Color Emitting Cyclometalated Iridium(III) Complexes Based on Regioselective Functionalization, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 5360-5369 (2011).
10. Shotaro Sonoike, Toshinari Itakura, Masanori Kitamura, and Shin Aoki, One-pot Chemoenzymatic Synthesis of Chiral 1,3-Diols Using An Enantioselective Aldol Reaction with Chiral Zinc(II) Complex Catalysts and Enzymatic Reduction Using Oxidoreductases with Cofactor Regeneration, *Chemistry- An Asian Journal*, **7**, 1355-1362 (2012).

[学会発表] (計 50 件)

1. Mohd Zulkefeli, 城 始勇, 北村 正典, 青木 伸, ニ核金属錯体、有機アニオン、銅イオンの自己集積による超分子の構築とそのリン酸モノエステルの触媒的加水分解機構, 第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2010 年 5 月 13 日, 東京
2. 青木 伸、他 5 名, 配位子の位置選択的置換反応を利用するシクロメタレート型

イリジウム(III)錯体の合成と、その可逆的 pH 発光センサーへの展開, 第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2010 年 5 月 22 日, 東京

3. Mohd Zulkefeli, Motoo Shiro, Shin Aoki, Hydrolysis of Phosphate Monoester by Supramolecular Catalysts Formed by Self-assembly of Bis(Zn<sup>2+</sup>-cyclen) Having 2,2'-Bipyridine Linker with Cyanurate and Copper in Aqueous Solution. *International Symposium in Macrocyclic Supramolecular Chemistry*, 2010 年 6 月 6-10 日, Nara, Japan
4. Shin Aoki, 他 5 名, Molecular Recognition of Water-Soluble Supramolecular Cage Formed by Self-Assembly of Trimeric Zinc(II) Complex, *Joint Symposium of Post 5th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry*, 2010 年 6 月 12-13 日, Osaka, Japan
5. 青木 伸、Mohd Zulkefeli、城始勇、北村正典, 金属錯体の自己集積によって生成する超分子触媒によるリン酸モノエステルの加水分解反応, 第 20 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2010 年 6 月 25-26 日, 徳島
6. Shin Aoki, 他 5 名, Stereoselective Aldol Reactions Using Chiral Catalysts Dually Functionalized with Amino Acids and Zinc(II) Complexes Inspired by Natural Aldolases, *22nd International Symposium on Chirality (ISCD-22, Chirality 2010)*, 2010 年 7 月 12-15 日, Sapporo, Japan
7. 青木 伸 (招待講演), 亜鉛イオンの特性を生かした超分子錯体の設計・合成と機能開発, 第 51 回日本化学会関東支部大会, 2010 年 8 月 30 日, つくば
8. Shin Aoki, Mohd Zulkefeli, Masanori Kitamura, Artificial Phosphatase Formed by Self-Assembly of Zinc Complex, Copper Ion, and Organic Anions, 第 60 回錯体化学討論会, 2010 年 9 月 20-22 日, 大阪
9. Masanori Kitamura, 他 4 名, Molecular Recognition of Inositol 1,4,5-Trisphosphate and Model Compounds in Aqueous Solution by Chiral Dotopic Zn<sup>2+</sup> Complexes, 第 60 回錯体化学討論会, 2010 年 9 月 20-22 日, 大阪
10. Shin Aoki, 他 6 名, Synthesis of Cyclometalated Ir(III) Complexes that Exhibit Blue, Green, and Red Color Luminescence Emission Based on

- Regioselective Substitution Reactions, 第 60 回錯体化学討論会, 2010 年 9 月 20-22 日, 大阪
11. Miho Suetsugu, 他 6 名, Selective Inhibition of Dimetallic Zinc(II) Peptidase by 8-Quinololinol Derivatives, 第 60 回錯体化学討論会, 2010 年 9 月 20-22 日, 大阪
  12. 末次 美帆, 他 6 名, 8-Quinololinol 誘導体による複核亜鉛加水分解酵素の阻害, 第 52 回日本薬学会関東支部大会, 2010 年 10 月 2 日, 東京
  13. 花屋 賢悟, 他 4 名, ニ核亜鉛ペプチダーゼ阻害活性をもつ 8-quinolinol をスルホン酸エステル化したプロドラッグの開発と再活性化, 第 52 回日本薬学会関東支部大会, 2010 年 10 月 2 日, 東京
  14. Shin Aoki, Mohd Zulkefeli, Masanori Kitamura (招待講演), Supramolecular Chemistry Utilizing Self-Assembly of Zinc(II) Complexes in Aqueous Solution, 16th Malaysian Chemical Congress (16MCC), 2010 年 10 月 12-14 日, Kuala Lumpur, Malaysia
  15. Shin Aoki (招待講演), Development of Supramolecular Models and Inhibitors of Metalloenzymes, Invited Seminar at Universiti Teknologi, Mara, Malaysia, 2010 年 10 月 15 日, Puncak Alam, Malaysia
  16. 大谷聡一郎, 他 9 名, p53 分子内の亜鉛イオン結合部位を標的とする新規阻害剤の開発, 日本放射線影響学会 第 53 回大会, 2010 年 10 月 20-22 日, 東京
  17. 内田孝俊, 他 9 名, p53 転写非依存性アポトーシス誘導経路に特異的に作用する亜鉛キレート化剤の作用機構解析, 日本放射線影響学会 第 53 回大会, 2010 年 10 月 20-22 日, 東京
  18. 青木 伸, 他 7 名, シクロメタレート型イリジウム(III)錯体の位置選択的置換反応を用いる可逆的 pH 発光センサーの合成, 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010 年 11 月 4-5 日, 名古屋
  19. Shin Aoki (招待講演), Supramolecular assembly by metal-ligand coordinations for molecular recognition and catalytic reactions in aqueous solution, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2010), 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
  20. Masanori Kitamura, Shin Aoki, Development of MRI probes for detection of metal cations using carbon-boron bond cleavage upon metal complexation, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2010), 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
  21. Shin Aoki, Mohd Zulkefeli, Motoo Shiro, Selective hydrolysis of phosphate monoester in aqueous solution by supramolecular catalysts formed by self-assembly of bipyridyl-appended bis(Zn<sup>2+</sup>-cyclen) complex, cyanurate, and copper (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane), 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2010), 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
  22. Kengo Hanaya, 他 7 名, Observation of the silicon surface modified with proteins and antibody through chemical linkers, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2010), 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
  23. Hiroki Ohwada, 他 2 名, Design and synthesis of C<sub>3</sub>-symmetric iridium complexes targeting homotrimer proteins, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2010), 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A.
  24. 青木伸 (招待講演), 生体内亜鉛酵素・タンパク質の超分子ミメティックと阻害剤の設計と合成, 金沢大学薬学シンポジウム「金属医薬品の開発研究—金属の特性をどう薬に使うか—」, 2011 年 2 月 18 日, 金沢
  25. 有安 真也、花屋 賢悟、角田 めぐみ、安部 良、青木 伸, 8-キノリノールスルホン酸エステルの光分解能向上のための官能基導入, 第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2011 年 5 月 22 日, 千葉
  26. 園池 昇太郎、板倉 寿成、青木 伸, キラル亜鉛錯体によるアルドール反応と酵素反応を用いる one-pot 連続反応による光学活性 1,3-diol の合成, 第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2011 年 5 月 22 日, 千葉
  27. 久松 洋介、諸見里真輔、大和田紘喜、松生泰樹、大多和修平、城 始勇、北村正典、青木 伸, シクロメタレート型イリジウム錯体の位置選択的な置換反応を用いる外部環境応答型発光素子の設計と合成, 第 7 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2011 年 5 月 27 日~28 日, 東京
  28. 青木 伸、Mohd Zulkefeli、鈴木 麻美、

- 久松 洋介、城 始勇、二核亜鉛錯体、有機アニオン、銅 (II) の可逆的自己集積体によるリン酸モノエステル加水分解反応, 第 7 回ホストゲスト化学シンポジウム, 2011 年 5 月 28 日~29 日, 東広島
29. 花屋 賢悟、末次 美帆、小林 航也、西條 慎也、有安 真也、北村正典、山登 一郎、青木 伸、二核亜鉛酵素の選択的阻害剤とそのプロドラッグの設計と合成, 第 21 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2011 年 5 月 30 日~31 日, 千葉
30. 諸見里真輔、久松 洋介、大和田紘喜、松生泰樹、青木 伸、pH 変化に応答するシクロメタレート型イリジウム(III)錯体の設計と合成, 第 21 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2011 年 5 月 30 日~31 日, 千葉
31. 青木 伸、金属錯体と超分子による水中触媒反応 - 錯体と酵素を用いる Chemoenzymatic Synthesis の可能性 -, 大阪市立大学大学院理学系研究科談話会, 2011 年 6 月 13 日, 大阪
32. Shin Aoki, Design and Synthesis of Chiral Zn<sup>2+</sup> Complexes Inspired by Natural Enzymes for Catalytic Stereoselective Reactions and Chemoenzymatic Synthesis in Aqueous Solution, The UiTM Natural Products Postgraduate Symposium 2011, 2011 年 7 月 25 日~26 日, Puncak Alam, Malaysia
33. Shin Aoki, Supramolecular Chemistry Utilizing Self-assembly of Zinc(II) Complexes in Aqueous Solution, Invited Seminar at Shah Alam campus of UiTM, 2011 年 7 月 27 日, Shah Alam, Malaysia
34. Masanori Kitamura, Toshihiro Suzuki, Ryo Abe, Takeru Ueno, Shin Aoki, Development of 11B NMR Probes of d-Block Metal Ions for Cancer Imaging, 1st International Symposium of Center of Technologies against Cancer, 2011 年 9 月 2 日~3 日, Tokyo
35. Shinya Ariyasu, Kengo Hanaya, Megumi Tsunoda, Misato Hoshi, Masanori Kitamura, Masanori Hayase, Ryo Abe, Shin Aoki, Design and Synthesis of a Photocleavable Linker for the Isolation Device of Circulating Tumor Cells, 1st International Symposium of Center of Technologies against Cancer, 2011 年 9 月 2 日~3 日, Tokyo
36. Shin Aoki, Synthesis of Cyclometalated Iridium Complexes that Emit Red, Green and Blue Color Luminescence by Regioselective Substitution Reactions, 14th Asian Chemical Congress (14ACC), 2011 年 9 月 5 日~8 日, Bangkok, Thailand
37. 有安真也、花屋賢悟、星美里、渡邊瑛太、鈴木利宙、早瀬仁則、安部良、青木伸、目的細胞の効率的検出・回収を目的とした光応答性抗体修飾シリコン基板の開発, 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 2011 年 9 月 12 日~14 日, つくば
38. 花屋 賢悟、他 7 名、亜鉛イオン蛍光プローブを基にした二核亜鉛酵素選択的阻害剤の設計と合成とそのプロドラッグ化, 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 2011 年 9 月 12 日~14 日, つくば
39. 北村 正典、鈴木 利宙、安部 良、上野 毅、青木 伸、錯体内炭素-ホウ素結合の開裂による 11BNMR シグナル変化を利用した d-ブロック金属イオンの検出, 第 61 回錯体化学討論会, 2011 年 9 月 17 日~19 日, 岡山
40. 駒引 伸哉、斉藤 重人、栗原 正幸、福本 健人、青木 伸、核酸塩基を有するチオグリコシドを用いるグリコシル化反応の開発, 第 53 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東京
41. 塚本 雅登、岡田 雅人、大和田 勇人、安部 良、青木 伸、錯体形成部位を有するアポトーシス誘導剤の開発及び In Silico Screening を用いた新規抗がん剤の探索, 第 53 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東京
42. 大多和 修平、大和田 紘喜、久松 洋介、鈴木 利宙、有安 真也、北村 正典、安部 良、青木 伸、イリジウム錯体を用いた人工デスリガンドの設計と合成, 第 53 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東京
43. 諸見里 真輔、久松 洋介、松生 泰樹、鈴木 利宙、安部 良、青木 伸、pH に応答して発光強度の変化するシクロメタレート型イリジウム錯体の設計と合成, 第 53 回日本薬学会関東支部大会, 2011 年 10 月 8 日, 東京
44. Shinya Ariyasu, Kengo Hanaya, Misato Hoshi, Eita Watanabe, Toshihiro Suzuki Masanori Hayase, Ryo Abe, Shin Aoki, Development of the Specific Antibodies-Coating Photoreactive Silicon Devices for Efficient Detection and Collection of Target Cells, 8th AFMC International Medicinal and Chemical Symposium (AIMECS11), 2011 年 11 月 29 日~12 月 2 日, 東京
45. Shin Aoki, Shotaro Sonoike, Toshinari Itakura, Susumu Itoh, Masanori Kitamura, One-pot Chemoenzymatic Synthesis of Optically Active

Compounds Using Chiral Zinc(II) Complexes and Enzymes in Aqueous Solvent, 8th AFMC International Medicinal and Chemical Symposium (AIMECS11), 2011年11月29日~12月2日, 東京

46. 小林 航也、花屋 賢悟、水清田 有紀、有安 真也、青木 伸、二核亜鉛ペプチダーゼの選択的阻害剤の設計と合成, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月26日~29日, 横浜
47. 伊東 進、園池 昇太郎、徳永 卓哉、青木 伸、脂肪族及び芳香族側鎖を有するアミノ酸を導入したキラル亜鉛(II)錯体による触媒的不斉アルドール反応, 日本化学会第92春季年会, 2012年3月26日~29日, 横浜
48. 有安 真也、花屋 賢悟、星 美里、渡邊 瑛太、鈴木 利宙、安部 良、早瀬 仁則、青木 伸、ターゲット細胞の捕捉と回収を可能とする新規光応答性シリコン基板の開発, 日本薬学会第132年会, 2012年3月29日~31日, 札幌
49. 北村 正典、鈴木 利宙、安部 良、上野 毅、遠藤 泰之、国嶋 宗隆、青木 伸、C-B結合開裂反応によるホウ酸生成を利用した細胞内d-ブロック金属イオンの<sup>11</sup>B NMRプローブ, 日本薬学会第132年会, 2012年3月29日~31日, 札幌
50. 諸見里 真輔、久松 洋介、鈴木 利宙、安部 良、青木 伸、pHに応答して発光強度の変化するシクロメタレート型イリジウム錯体の合成と光照射による細胞死誘導, 日本薬学会第132年会, 2012年3月29日~31日, 札幌

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: pH指示薬およびその製造方法  
発明者: 青木 伸、松生 泰樹  
権利者: 東京理科大学  
種類: 特願 2010-117412  
番号: 2010-117412  
出願年月日: 平成 22 (2010) 年 5 月 21 日  
国内外の別: 国内

名称: 遷移金属錯体及びその用途  
発明者: 青木 伸、久松 洋介、大和田 紘喜  
権利者: 東京理科大学  
種類: PCT  
番号: JP2010/070749  
出願年月日: 平成 22 (2010) 年 11 月 19 日

国内外の別: PCT

名称: 遷移金属錯体及びその用途  
発明者: 青木 伸、久松 洋介、大和田 紘喜  
権利者: 東京理科大学  
種類: PCT  
番号: JP2010/070749  
出願年月日: 平成 22 (2010) 年 11 月 19 日  
国内外の別: PCT

○取得状況 (計 1 件)

名称: 超分子錯体、ポリリン酸化合物検出用プローブ及びそれを用いたポリリン酸化合物検出方法並びに、シグナル伝達阻害剤  
発明者: 青木伸、モハammadズルキフリ  
権利者: 東京理科大学  
種類: 特許  
番号: 第 4819388 号  
取得年月日: 2011 年 9 月 9 日  
国内外の別: 国内

[その他]  
ホームページ等

亜鉛イオンなどの金属イオンに応答してシグナルが変化する<sup>11</sup>B NMRプローブの設計と合成を行い、生きている細胞内の亜鉛イオン検出に成功した (In-cell NMR)。この成果 (*Inorganic Chemistry*, 2011, 50, 11568-11580) が、“Global Medical Discovery (GMD)” サイトの “Key Scientific Article” として紹介された (<http://globalmedicaldiscovery.com/>)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 伸 (東京理科大学薬学部・教授)

研究者番号: 00222472

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

北村 正典 (東京理科大学薬学部・助教)  
(平成 22 年度)

研究者番号: 80453835

