

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02289

研究課題名(和文) 生体高分子をキラル反応場として活用する力量ある環境調和型超分子光不斉反応系の構築

研究課題名(英文) Supramolecular Asymmetric Photochirogenesis with Biopolymers as Chiral Reaction Media

研究代表者

和田 健彦 (Wada, Takehiko)

東北大学・多元物質科学研究所・教授

研究者番号：20220957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,980,000円

研究成果の概要(和文)：新しい不斉合成法として注目されている光不斉反応に、生体高分子をキラル反応場とする超分子光不斉反応系構築に取り組んだ。ヒト血清アルブミン(HSA)を用いた2-アントラセンカルボン酸(AC)の光不斉光二量化反応を詳細に検討し、90%を超える高い光学収率(ee)で光二量体が得られ、さらに2,6-アントラセンジカルボン酸(AD)を基質とする系も検討し、溶液系では得られない特異的な構造の二量体がほぼ100%のee得られることを見出した。この特徴的な反応を利用し、AC-ADヘテロ二量体が97%を超えるeeで得られることも明らかとした。本研究により光不斉反応を力量ある"環境調和型不斉合成法"として確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい超分子光不斉反応(SMAP)系構築に向け、2,6-アントラセンジカルボン酸(AD)のHSA中でのSMAPを検討し、溶液系では得られないナフタレン環を有する特異的な構造の二量体を98%以上の光学収率で得られることを見出した。さらにタンパク質の利点を生かした夾雑系超分子不斉光反応の構築にも取り組んだ。その結果、意外にもAC-ADヘテロ二量体が主生成物として97%を超える高いエナンチオ過剰率で得られた。これは、AC-AD間の光反応が動的に起きていると同時に、HSAからの極めて効率よいキラル情報伝搬が達成されていることを示す結果で、従来とは全く異なる超分子不斉光反応系概念の提案に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to construct a supramolecular asymmetric photochirogenesis (SMAP) as a novel asymmetric synthesis utilizing proteins as a chiral reaction media. Asymmetric photoreaction is attracting attention as a new eco-friendly method. The symmetric photodimerization of 2-anthracenecarboxylate (AC) utilizing human serum albumin (HSA) as chiral reaction media was investigated and found to obtain the chiral photodimers with high enantio excesses (ee) up to over 90%. Next, 2,6-anthracene dicarboxylate (AD) was employed as a photo substrate and investigated the SMAP of AD. An unexpected unique photodimer with naphthalene ring, which was never reported in solution synthesis, was obtained with almost 100% ee. Applied this unique reaction for photoreaction of AD with AC, fortunately, the AC-AD heterodimer was obtained with high ee up to 97%. Therefore, in this study, we have successfully demonstrated the SMAP as a powerful "environmentally friendly asymmetric synthesis method."

研究分野：機能性生体高分子科学ならびに光化学

キーワード：不斉光反応 不斉合成 有機光化学 超分子化学 生体高分子 タンパク質 環境調和型 血清アルブミン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

近年、医学や薬学だけでなく化学・生化学・農学そして化成品工業など多くの分野で光学活性物質の必要性が高まっており、不斉合成は最も注目され、精力的に研究されている分野の一つである。現在不斉金属触媒の活用を中心とした熱的不斉合成研究が推進されているが、光を用いる不斉光反応が新しい不斉合成法として注目されている。不斉光合成は電子的励起状態を経由するため、熱的合成では困難あるいは多段階を要する生理活性天然物等に多く見られる多環芳香族・高歪み化合物等を1段階で合成可能であり、熱的不斉合成法と相補的な力量ある不斉合成法として期待されている。さらにクリーンな光を反応の駆動力とする不斉光反応は、環境負荷の大きいキラル修飾重金属触媒等を多用する熱的不斉合成とは異なり、環境調和型プロセスとして今後その重要性を増していくと予想されている。しかし、従来報告されている光学収率は10%程度と低いものであり、現実的な不斉合成法とは成り得ていなかった。

申請者らのグループでは、均一溶液系で触媒量の光学活性増感剤の存在下、光異性化反応や極性付加反応などのエナンチオ区別反応を行うことにより飛躍的な光学収率の向上(73 %ee)が可能になることを見出した。しかし、光励起された光学活性増感剤とプロキラルな基質との間で形成される励起錯体(エキシプレックス)の寿命は短く、相互作用も弱く、高い光学収率を一般的に達成できる方法論とは未だ成り得ていない。さらに不斉光増感反応を適用できる反応基質/増感剤系は極限られており、一般的な不斉合成法とは成り得ず、より基質適用性の広い方法論の開発が切望されていた。

一方、生体においては、鍵と鍵穴に例えられるよう酵素など生体高分子の基質結合・反応部位等、高度に規制された"キラル反応場"において反応は進行し、高効率・高選択的不斉合成が実現されている。この"キラル反応場"は、多くの場合均一水溶液系とは大きく異なる疎水性マイクロ相分離ドメイン・規制反応空間である。この微視的極性の低下した"キラル反応場"において、水中では弱い水素結合や双極子相互作用等が効果的に作用する。さらに、分子が接近して存在する空間的に規制された"反応場"では、CH- $\pi$ 、van der Waals 相互作用など分子間距離依存性が大きく、均一溶液中では弱い相互作用が、有効かつ協同的に機能し、これが高効率不斉反応系実現の大きな駆動力となっている。

すなわち、弱い相互作用でも、生体高分子を活用し反応空間・分子配置最適化や微視的極性制御などを実現するナノバイオ"キラル反応場"を構築出来れば、効率的で高効率な不斉光反応系の構築が期待できる。しかし従来報告されている酵素やタンパク質など生体高分子を用いる反応系の検討は、ほとんどが基底状態相互作用を活用した熱的合成への適用に限られ、励起状態相互作用まで積極的に活用し、光化学的展開に関する研究例はほとんど見当たらない。

このような背景を踏まえ、私は本研究で高分子、特にタンパク質など生体高分子が構築する高次構造・キラル規制反応空間に注目し、超分子不斉光化学反応における"キラル反応場=キラルナノリアクター"としての活用・機能化を提案した。

## 2. 研究の目的

本研究では、現在新しい不斉合成法として注目されている光不斉反応に、生体高分子の形成する規制空間を"キラルナノバイオリアクター"として活用した、"超分子光不斉反応系"構築に取り組み、高効率不斉合成法としての適用基質の拡大、触媒的反応系への展開、そして実用的合成法としての確立を目指した高分子修飾による固定リアクターへの応用等を検討する。本研究を通じ、水を溶媒とし、クリーンなエネルギーである光と、生分解性の生体高分子を融合した"超分子光不斉反応"を、熱的不斉合成法と補完的で力量ある"環境調和型不斉合成法"としての確立を目指した。具体的には、(1) 血清アルブミン類を活用した超分子光不斉反応系の力量ある不斉合成法としての展開と、(2) 一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指した人工抗体をキラル反応場とする超分子光不斉反応系の創製研究を並行して推進する。具体的に(1)では①高効率不斉合成法としての適用基質の拡大、②触媒的反応系への展開を目指す。特に従来検討してきた光反応基質アントラセン2-カルボン酸に加え、2,6-アントラセンジカルボン酸の不斉光二量化反応などの検討を予定している。また(2)では光反応生成物をハプテンとするファージディスプレイ法を活用した人工抗体取得ならびに新規超分子不斉光反応用キラル反応場としての活用研究に取り組み、一般性の高い"生体高分子をキラル反応場として活用する超分子光不斉反応系"の構築研究を推進し、不斉合成法として確立し、その有効性の実証に取り組んだ。

### 3. 研究の方法

本研究の目的である、生体高分子を"キラルナノバイオリアクター"として活用した、"超分子光不斉反応系"の、高効率不斉合成法としての確立、そして水を溶媒とし、クリーンなエネルギーである光と、生分解性の生体高分子を融合した"超分子光不斉反応"を、熱的不斉合成法と補完的で力量ある"環境調和型不斉合成法"としての確立を目指し、(1) 血清アルブミン (SA) 類を活用した高効率不斉合成法への展開を指向した適用基質の拡大、(2) 一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指し光反応生成物を標的 (ハプテン) とするファージディスプレイ法を駆使したキラル反応場用抗体 (人工抗体) の取得と超分子光不斉反応系への活用研究、そして(3) 実用的合成法としての確立を指向したタンパク質ならびに核酸を不斉反応場とする高分子修飾による固定リアクターへの応用に取り組んだ。

#### (1)高効率不斉合成法への展開を指向した適用基質拡大

血清アルブミン類 (SA) を活用した超分子光不斉反応系の力量ある光不斉合成法への展開を目指し、2-アントラセンカルボン酸 (AC) に加え2,6-アントラセンジカルボン酸 (AD) の不斉光二量化反応を検討した。まず基底状態におけるSAへの基質の取込み挙動をUV、CD、FLスペクトルを用いて検討した。SAに取込まれた基質の蛍光強度・蛍光寿命等を活用し、基質の結合部位・挙動をAC系の知見と比較し詳細に検討し、特異的相互作用の加盟に取り組んだ。これらの知見を踏まえ、SAをキラル反応場とする超分子光不斉反応を検討した。得られたAD、そしてAD-ACを基質とし、各種血清アルブミンをキラル反応場とする超分子不斉光反応系の知見に基づき、触媒的反応系への展開を指向した検討に取り組んだ。

さらに高効率不斉合成法への展開を目指した適用基質拡大を指向してトロポロン誘導体を用いた超分子光不斉反応系の構築、さらに選択励起による触媒的反応系への展開を目指したヒドロキシアントラセンの合成と血清アルブミンルとの基底ならびに励起状態相互作用の検討、そしてこれら知見に基づく新規超分子光不斉反応系への展開に取り組んだ。

#### (2) 一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指し光反応生成物を標的とするキラル反応場用抗体の取得と超分子光不斉反応系への活用研究

一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指した人工抗体をキラル反応場とする超分子光不斉反応系の創成研究に取り組んだ。具体的にはファージディスプレイ法を活用した積極的な生体高分子系キラル反応場構築を検討した。まずACの光反応生成物で4種類のAC二量体、特にHead-Tail型AC二量体を標的とする抗体取得に取り組んだ。既に確立した条件下、キラル分取HPLCを活用し単離精製し、AC二量体のカルボン酸部位をPEGリンカーを介しビオチン化する。このビオチン化AC二量体と、10の10乗程度の多様性を有する抗体を提示したファージライブラリーを混合し、アビジン化磁気ビーズを用いて標的キラル光二量体に結合する抗体提示ファージを選択取得に取り組んだ。得られた抗体提示ファージ混合系を、大腸菌感染・培養により増殖し、種々の選択条件でのセレクションにより標的選択性を向上させ、より選択性の高いキラル反応場として活用できる抗体取得にも取り組んだ。次に得られた抗体提示ファージの遺伝子配列解析に基づき、抗体のアミノ酸同定、引続く遺伝子工学手法によるキラル反応場用抗体取得に取り組んだ。

得られた人工抗体を用いた超分子光不斉反応を検討し、本方法論の確立と一般的方法論としての展開を目指した。具体的には人工抗体へのACの取込み挙動を前述の各種分光分析法により詳細に検討し、人工抗体キラル反応場の特異的相互作用を明らかとした。人工抗体へのACの結合挙動に対する知見を踏まえ、人工抗体をキラル反応場とする超分子光不斉反応を検討した。

#### (3) 実用的合成法としての確立を指向した高分子修飾による固定リアクターへの応用

積極的な超分子不斉光反応系の反応制御法確立を目指し、ポリエチレングリコール (PEG) や2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーなどで血清アルブミンや人工抗体の表面修飾を行い、光反応基質取込みならびに超分子不斉光反応への影響を検討した。さらに得られた高分子修飾タンパク質を活用した超分子光不斉反応系への展開を目指し、2-アントラセンカルボン酸 (AC) 、2,6-アントラセンジカルボン酸 (AD) の不斉光二量化反応を検討した。加えて、触媒的反応系への展開を目指した固定光反応リアクターとしての応用についての検討にも取り組んだ。

### 4. 研究成果

本研究では、新しい不斉合成法として注目されている光不斉反応に、生体高分子を"キラルナノバイオリアクター"として活用した"超分子光不斉反応系"構築に取り組み、"超分子光不斉反応系"の、

高効率不斉合成法としての展開、そして水を溶媒とし、クリーンなエネルギーである光と、生分解性の生体高分子を融合した環境調和型不斉合成プロセスとしての確立を目指した。

本研究では、(1) 血清アルブミン (SA) 類を活用した高効率不斉合成法への展開を指向した適用基質の拡大、(2) 一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指し光反応生成物を標的 (ハプテン) とするファージディスプレイ法を駆使したキラル反応場用抗体 (人工抗体) の取得と超分子光不斉反応系への活用研究、そして(3) 実用的合成法としての確立を指向したタンパク質ならびに核酸を不斉反応場とする高分子修飾による固定リアクターへの応用に取り組んだ。

#### (1)高効率不斉合成法への展開を指向した適用基質拡大

これまでにヒト血清アルブミン(HSA)を不斉反応場とする2-アントラセンカルボン酸(AC)の超分子光二量化反応を詳細に検討し、90%を超える高い鏡像体過剰率 (ee)で光二量体が得られることを報告してきた。本研究では適用光反応基質の拡大を目指し、2,6-アントラセンジカルボン酸(AD)のHSA中での超分子光二量化反応を検討した。まず基底状態におけるHSAへのADの取り込み挙動を、UV、CD、FLスペクトルを用いて詳細に検討した。さらにHSAに取り込まれたADの蛍光強度・蛍光寿命等を活用し、ADの結合部位・挙動をAC系の知見と比較し詳細に検討し、特異的相互作用を明らかとした。これらの知見を踏まえ、SAをキラル反応場とする超分子光不斉反応を検討した。その結果、溶液系では得られないナフタレン環を有する特異的な構造の二量体がほぼ完ぺき完全な鏡像体区別で生成することを見出した。特にADに特徴的な反応は、HSAが有する複数有する結合サイトのうち、AC結合には関与しないAD選択結合サイトで起こっていることを明らかとした。

これらの知見に基づき、HSAにACとADの2つの光反応基質を取込ませた後での光照射により、異なる2つの不斉光反応が進行すると考え、多様な基質取込能有するタンパク質の利点を生かした夾雑系超分子不斉光反応の構築に取り組んだ。その結果、意外にもAC-ADヘテロ二量体が主生成物として97%を超える高いエナンチオ過剰率で得られた。蛍光寿命測定などのデータに基づき、励起状態挙動ならびに励起状態相互作用を詳細に検討し、励起状態ADが寿命内に基底状態ACをアタックし、光励起状態ダイナミックスを活用した新しい光反応系である事を明らかとし、HSAからの極めて効率よいキラル情報伝搬系の構築に成功した。これは、AC-AD間の光反応が動的に起きていると同時に、HSAからの極めて効率よいキラル情報伝搬が達成されていることを示す結果であり、本知見に基づき従来とは全く異なる超分子不斉光反応系概念の提案に成功した。

この従来の基底状態相互作用を活用する超分子不斉光反応系に関する初期的知見を踏まえ、励起状態ダイナミックスをも活用した超分子不斉光反応系に関する初期的知見を踏まえ、励起状態ダイナミックスの詳細な解析を指向し、基質分子の蛍光寿命、さらにHSAとの各種量論比混合系の基質蛍光寿命変化、そしてホスト分子の蛍光強度・寿命変化などを詳細に検討し、光励起された2,6-アントラセンジカルボン酸 (AD) がHSA中を寿命内で移動し、基底状態の2-アントラセンカルボン酸 (AC) を攻撃し、極めて高いエナンチオ選択性を発現していることを明らかとした。さらにHSAに対する多彩なAC/AD添加化学量論量での超分子不斉光反応を検討し、ヘテロダイマーのみならずホモダイマーをも高いエナンチオ選択性で得られる系の構築にも成功した。

これは、世界最高の光学収率が得られただけでなく、HSAに取込まれたACとADがタンパク質内で動的に励起状態で相互作用し、不斉反応場であるHSAからの極めて効率よいキラル情報伝搬が達成されていることを実証する結果である。本知見に基づき従来とは全く異なる励起状態相互作用を活用した新しい超分子不斉光反応系構築の設計概念の提案に成功した。

#### (2) 一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指し光反応生成物を標的とするキラル反応場用抗体の取得と超分子光不斉反応系への活用研究

一般性の高い新規不斉合成法への発展を目指した人工抗体をキラル反応場とする超分子光不斉反応系の創成研究にも取り組んだ。具体的にはファージディスプレイ法を活用した積極的な生体高分子系キラル反応場構築を検討した。まずACの光反応生成物で4種類のAC二量体、特にHead-Tail型AC二量体を標的とする抗体取得に取り組み、キラル分取HPLCを活用し単離精製した後、AC二量体のカルボン酸部位を活性化し、末端にアミノ基を有し、反対側の末端にビオチンを有するPEGとの反応により、標的AC二量体にPEGリンカーを介してビオチンを導入した。このビオチン化AC二量体と、 $10^{10}$ 程度の多様性を有する抗体を提示したファージライブラリーを混合し、アビジン化磁気ビーズを用いて標的キラルAC二量

体に結合する抗体提示ファージを選択的に取得した。次に得られた抗体提示ファージ混合系を、大腸菌に感染させ、感染した大腸菌を培養することによりAC二量体に結合する抗体提示ファージを増殖し、増殖したAC二量体結合抗体提示ファージを、AC濃度を変化させた条件や、ビオチン化PEGリンカーのみを加えてネガティブセレクション、非標的AC二量体添加系など、種々の選択条件でのポジティブ&ネガティブセレクションにより、標的AC二量体選択性を向上させ、より選択性の高いキラル反応場として活用できる抗体取得に成功した。

得られた抗体提示ファージの遺伝子配列解析に基づき、標的AC二量体に結合する4種類の抗体アミノ酸配列の同定、続いて遺伝子工学手法を活用し、3種類の標的AC結合抗体を合成した。得られた3種類の抗体を用い、標的AC二量体固定化ビーズを用いたELISA分析法により、標的AC二量体選択性などを詳細に検討し、超分子不斉光反応のキラル反応場として用いる抗体取得に成功した。

このようにして得られた人工抗体を用い、ACの取り込み挙動を、UV、CD、FLスペクトルを用いて詳細に検討した。さらに抗体に取り込まれたACの蛍光強度・蛍光寿命等を活用し、ACの結合部位・挙動をHSA系の知見と比較し詳細に検討し、基底状態ならびに励起状態における特異的相互作用を明らかとした。

これら人工抗体へのACの結合挙動に対する知見を踏まえ、人工抗体をキラル反応場とする超分子不斉光反応を検討した。その結果、人工抗体非存在下に比較してHead-Tail型生成物であるACD1ならびに2の生成物比の飛躍的な向上が確認された。さらに生成物キラリティーに注目すると、ACD2において約42%の中程度のeeが得られた。アキラルなACD1を標的リガンドとしている事、さらに人工抗体に取り込まれたACは約10%程度であることを考慮すると、この値は予想以上に高い値であり、人工抗体を不斉反応場とする超分子不斉光反応の効率よい進行が確認された。

以上の結果より、ファージディスプレイ法を活用して得られた人工抗体が、超分子不斉光反応の有効なキラル反応場として機能する事を実証しており、新規超分子不斉反応系を構築の提案に成功した。

### (3) 実用的合成法としての確立を指向した高分子修飾による固定リアクターへの応用

積極的な超分子不斉光反応系の反応制御法確立を目指し、ポリエチレングリコール(PEG)や2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーなどで血清アルブミンや人工抗体の表面修飾を行い、光反応基質取り込みならびに超分子不斉光反応への影響を検討した。さらに得られた高分子修飾タンパク質を活用した超分子不斉光反応系への展開を目指し、2-アントラセンカルボン酸(AC)、2,6-アントラセンジカルボン酸(AD)の不斉光二量化反応を検討した。加えて、触媒的反応系への展開を目指した固定光反応リアクターとしての応用についての検討にも取り組んだ。

具体的にはSAをスカフォールドとするPEG化不斉反応場の構築には、HSAのリジン残基の1級アミノ基に対するPEG修飾を検討した。PEG化には末端をスクシンイミジル基で活性化した市販の一本鎖PEG化試薬(sc-PEG, Mw = 5,000)と、グルタルアルデヒド基で片末端に反応性を付与した二本鎖PEG化試薬(ga-PEG, Mw = 2,500 × 2)の2種類を用いた。合成したPEGHSAのPEG修飾率、高次構造変化、基底ならびに励起状態相互作用、超分子不斉光環化反応による生成物比とeeを、TNBS法、UV、CD、FL、蛍光寿命測定、キラルカラムを装着した蛍光検出HPLCにより検討した。

sc-PEGを用いた修飾の場合には1級アミノ基からアミド基へ変換されるためHSAの高次構造や、ACとの結合挙動への影響が観測された。一方、ga-PEG修飾の場合には1級アミノ基から環状3級アミノ基へ変換されるためHSAの高次構造への影響は観測されなかった。ACのCD滴定実験から、PEG修飾によりHSAが持つACとの結合サイトの一部がマスク可能であることが示唆された。

これらの基底状態相互作用の知見に基づき、PEG化HSAを不斉反応場とするACの超分子不斉光環化反応を検討したところ、未修飾HSAよりも効率よい反応場として機能することが明らかとなった。

以上の結果より、生体高分子を足場として活用したPEG修飾による新規超分子不斉光反応系構築法を見出した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kashida Hiromu, Azuma Hidenori, Maruyama Ryoko, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Asanuma Hiroyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Efficient Light Harvesting Antennae Resulting from the Dense Organization of Dyes into DNA Junctions through Threoninol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202004221	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 Chen Bihai, Wada Takehiko, Yabu Hiroshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Underwater Bubble and Oil Repellency of Biomimetic Pincushion and Plastron-Like Honeycomb Films	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c00427	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 Sekizawa Yu, Mitomo Hideyuki, Nihei Mizuki, Nakamura Satoshi, Yonamine Yusuke, Kuzuya Akinori, Wada Takehiko, Ijiri Kuniharu	4. 巻 2
2. 論文標題 Reversible Changes in the Orientation of Gold Nanorod Arrays on Polymer Brushes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanoscale Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0NA00315H	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 Ghidinelli Simone, Abbate Sergio, Koshoubu Jun, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Longhi Giovanna	4. 巻 124
2. 論文標題 Solvent Effects and Aggregation Phenomena Studied by Vibrational Optical Activity and Molecular Dynamics: The Case of Pantolactone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4512 ~ 4526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c01483	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 Masahito Inagaki , Ryohei Uematsu , Tatsuya Mizutani , Daisuke Unabara, Yasuyuki Araki , Seiji Sakamoto , Hiromu Kashida , Masaki Nishijima , Hiroyuki Asanuma , Yoshihisa Inoue , and Takehiko Wada*	4. 巻 48
2. 論文標題 N-Benzoyl-Protected Peptide Nucleic Acid (PNA) Monomers Expand the Range of Nucleobases Available for PNA-DNA Chimera	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 341-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.181048	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 Makoto Kuronuma , Takehito Sato , Yasuyuki Araki , Tadashi Mori , Seiji Sakamoto, Yoshihisa Inoue , Osamu Ito , and Takehiko Wada*	4. 巻 48
2. 論文標題 Transient Circular Dichroism Measurement of The Excited Triplet State of Pristine Hexahelicene in Solution at Room Temperature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 357-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190012	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 Ui Mihoko, Miyauchi Yusuke, Inoue Masataka, Murakami Makoto, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Kinbara Kazushi	4. 巻 3
2. 論文標題 Development of an Engineered Photoactive Yellow Protein as a Cross Linking Junction for Construction of Photoresponsive Protein Polymer Conjugates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemPhotoChem	6. 最初と最後の頁 356 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cptc.201900024	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 Sugai, Hiroka; Nakase, Ikuhiko; Sakamoto, Seiji; Nishio, Akihito; Nishijima, Masaki; Yamayoshi, Asako; Araki, Yasuyuki; Ishibashi, Satoru; Yokota, Inoue, Yoshihisa; Wada, Takehiko,*	4. 巻 47
2. 論文標題 Peptide Ribonucleic Acid (PRNA)-Arginine Hybrids. Effects of Arginine Residues Alternatingly Introduced to PRNA Backbone on Aggregation, Cellular Uptake, and Cytotoxicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 381-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.171186	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 該当する

1. 著者名 Tokuo, Kokichi; Sakai, Hayato; Sakanoue, Tomo; Takenobu, Taishi; Araki, Yasuyuki; Wada, Takehiko; Hasobe, Taku,	4. 巻 1
2. 論文標題 Control of the electrochemical and photophysical properties of N-substituted benzo[ghi]perylene derivatives, Materials	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2299-2308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7QM00301C	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 Hirano, Takashi; Wada, Takehiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Recent Topics of Bioimaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology, C: Photochemistry Reviews	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotochemrev.2017.02.0021389-5567	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 Nakai Satoshi; Sunayama Hirobumi; Kitayama Yukiya; Takeuchi Toshifumi; Nishijima Masaki; Inoue Yoshihisa; Wada Takehiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Regioselective Molecularly Imprinted Reaction Field for [4 + 4] Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylic Acid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 2103-2108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.6b04104	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 Yamayoshi Asako; Yamayoshi Asako; Ariyoshi Jumpei; Miyoshi Daisuke; Zouzumi Yu-Ki; Matsuyama Yohei; Ariyoshi Jumpei; Murakami Akira; Shimada Naohiko; Maruyama Atsushi; Wada, Takehiko	4. 巻 121
2. 論文標題 Selective and Robust Stabilization of Triplex DNA Structures Using Cationic Comb-type Copolymers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The journal of physical chemistry. B	6. 最初と最後の頁 4015-4022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b01926	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 Sakai, Hayato; Kubota, Takako; Yuasa, Junpei; Araki, Yasuyuki; Sakanoue, Tomo; Takenobu, Taishi; Wada, Takehiko; Kawai, Tsuyoshi; Hasobe, Taku	4. 巻 120,
2. 論文標題 Synthetic Control of Photophysical Process and Circularly Polarized Luminescence of [5]Carbohellicene Derivatives Substituted by Maleimide Units	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 7860-7869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1021/acs.jpcc.6b01344	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 Sakai, Hayato; Kubota, Takako; Yuasa, Junpei; Araki, Yasuyuki; Sakanoue, Tomo; Takenobu, Taishi; Wada, Takehiko; Kawai, Tsuyoshi; Hasobe, Taku	4. 巻 14
2. 論文標題 Protonation-induced red-coloured circularly polarized luminescence of [5]carbohellicene fused by benzimidazole	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6738-6743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1039/C6OB00937A	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 Itoh, Yuji; Murata, Agato; Sakamoto, Seiji; Nanatani, Kei; Wada, Takehiko; Takahashi, Satoshi; Kamagata, Kiyoto	4. 巻 428
2. 論文標題 Activation of p53 facilitates the target search in DNA by enhancing the target recognition probability	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 2916-2930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1016/j.jmb.2016.06.001	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 Horinouchi, Haruki; Sakai, Hayato; Araki, Yasuyuki; Sakanoue, Tomo; Takenobu, Taishi; Wada, Takehiko; Tkachenko, Nikolai V.; Hasobe, Taku	4. 巻 22
2. 論文標題 Controllable Electronic Structures and Photoinduced Processes of Bay-Linked Perylenediimide Dimers and a Ferrocene-Linked Triad	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 9631-9641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1002/chem.201601058	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 該当する

1. 著者名 Nishijima, Masaki; Pace, Tamara C. S.; Bohne, Cornelia; Mori, Tadashi; Inoue, Yoshihisa; Wada, Takehiko	4. 巻 331
2. 論文標題 Highly enantiodifferentiating site of human serum albumin for mediating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate elucidated by site-specific inhibition/quenching with xenon	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry	6. 最初と最後の頁 89-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1016/j.jphotochem.2015.12.019	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 CREATION OF CANCER CELL SPECIFIC OLIGONUCLEOTIDE THERAPEUTICS SYSTEM WITH INTRACELLULAR CONDITION RESPONSIVE FUNCTIONAL POYMERS: ARTIFICIAL NUCLEIC ACIDS NAMED PEPTIDE RIBONUCLEIC ACIDS (PRNA)
3. 学会等名 East Asian Symposium on Polymers for Advanced Technologies 2017 (EASPAT-2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Creation of Hypoxia/Ischemia (Cancer) Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics System with Intracellular Environmental Condition Responsive Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs)
3. 学会等名 Special Lecture of Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei, Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Creation of Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics System with Intracellular Environmental Condition Responsive Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs)
3. 学会等名 International Conference on Advanced Polymer Science and Technology (2017ICAPST, National Chung Hsing Univ (NCHU), Taichung, Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wijak Yospanya, Seiji Sakamoto, Yasuyuki Araki, Masaki Nishijima, Yoshihisa Inoue, Takehiko Wada
2. 発表標題 Supramolecular asymmetric photochirogenesis mediated by synthetic antibody: asymmetric photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by synthetic scFv antibody
3. 学会等名 28th International Conference on Photochemistry (ICP 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 MMP応答型 PEG 複合化ペプチドを用いたがん選択的細胞内送達システムの開発と細胞機能制御への応用
3. 学会等名 第66回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 豊岡 壮太, 西嶋 政樹, 荒木 保幸, 坂本 清志, 井上 佳久, 和田 健彦
2. 発表標題 血清アルブミンを不斉反応場とする 2-アントラセンカルボン酸ならびに 2,6-アントラセンジカルボン酸の超分子不斉光反応の検討
3. 学会等名 2016年光化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 W. Yospanya, S. Sakamoto, Y. Araki, M. Nishijima, Y. Inoue, T. Wada
2. 発表標題 Supramolecular asymmetric photochirogenesis mediated by synthetic antibody: The effect of the temperature, pH and ionic strength upon [4+4] enantiodifferentiating photodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by synthetic scFv antibody
3. 学会等名 2016年光化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 豊岡 壮太, 西嶋 政樹, 坂本 清志, 荒木 保幸, 井上 佳久, 和田 健彦
2. 発表標題 タンパク質を不斉反応場とする2-アントラセンカルボン酸ならびに2,6-アントラセンジカルボン酸の超分子不斉光反応の検討
3. 学会等名 第65回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mitsuru Okugi, Haruhiko Sasaki, Souta Toyooka, Nishijima Masaki, Yasuyuki Araki, Seiji Sakamoto, Yoshihisa Inoue, Takehiko Wada
2. 発表標題 SUPRAMOLECULAR ASYMMETRIC PHOTOCHEMISTRY (SMAP) OF 2-ANTHRACENECARBOXYLATE (AC) WITH PROTEINS AND PROTEIN-POLYMER HYBRIDS AS CHIRAL REACTION MEDIAS - PEGYLATION OF HAS/BSA AND SMAP OF AC MEDIATED BY PEG-HAS/BSA -
3. 学会等名 The 26th IUPAC Symposium on Photochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Development of high sensitive and high time-resolve circular dichroism (CD) measurement system Toward the analyses of biomolecular interactions and their dynamics -
3. 学会等名 Chirality 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Synthesis of Intracellular Condition Responsive Artificial Nucleic Acids for the Catalytic Oligonucleotide Therapeutics
3. 学会等名 6th Annual Joint Data Science in Life Science and Engineering Symposium, Cleveland, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Development of high sensitive and high time-resolve circular dichroism (CD) measurement system
3. 学会等名 Advances in Noncanonical Nucleic Acids 2019 (ANNA2019), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 細胞内環境応答型人工核酸システムの開発   ヌクレアーゼ活性制御機能を有する癌細胞選択的核酸医薬創製を目指して
3. 学会等名 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 第3回機能性分子化学フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 弱い相互作用を協働的に活用した不斉光反応制御   生体高分子をキラル反応場として活用した超分子不斉光反応系を中心として
3. 学会等名 第40回光化学若手の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 和田健彦(宮田隆志 編)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 864
3. 書名 刺激応答性高分子ハンドブック	

1. 著者名 和田健彦(和田 猛 編)	4. 発行年 2016年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 278
3. 書名 核酸医薬の創製と応用展開	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ・ キメラ分子、医薬組成物、標的核酸の切断方法、及び標的核酸切断用又は診断用キット	発明者 和田健彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P20190105	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
連携研究者	荒木 保幸  (ARAKI Yasuyuki)  (80361179)	東北大学・多元研・准教授   (11301)	
連携研究者	西嶋 政樹  (Nishijima Masaki)  (70448017)	東北大学・多元研・助教   (11301)	