

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：平成 18 年 4 月 1 日～平成 21 年 3 月 31 日  
 課題番号：18390009  
 研究課題名 (和文) 新規 Caged 化合物を用いる光分解性ビオチン標識リンカーの開発  
 研究課題名 (英文) Development of Photolabile Biotin Linkers by Using New Caged Compounds  
 研究代表者  
 青木 伸 (AOKI SHIN)  
 東京理科大学・薬学部・生命創薬科学科・教授  
 研究者番号：00222472

研究成果の概要：(+) -ビオチン (Btn) は、アビジン (Avn) と非常に安定な複合体を生成する。その解離定数  $K_d$  は約 1fM であり、通常の抗原-抗体複合体の 100 万倍も強く、実質上不可逆である。本研究は、申請者らが発見した Caged 化合物 (8-quinolinylnyl sulfonates, QS) の光分解反応を利用することにより、光分解性 Btn 標識試薬の開発を目的とした。中性 pH、常温という温和な条件下、照射によってリガンド-レセプター複合体を intact な状態で回収し、特異的レセプターの同定、構造解析を行うための全く新しい Btn-Avn システムを提供する。

脳内神経伝達分子であるドーパミンを、光分解性 QS リンカーを介してビオチンに結合した化合物 (Biotin-Dopamine-HQ) の合成を行った。Biotin-Dopamine-HQ と抗ドーパミン抗体 (IgG)、および二次抗体 (抗 IgG 抗体) を用いて ELISA を行い、Avn、Biotin-Dopamine-HQ、IgG、抗 IgG 抗体の四者の複合体が生成することを確認した。さらに Avn、Biotin-Dopamine-HQ、IgG の三元複合体に光を照射し、リンカーが分解できることを確認し、分解後の Dopamine-IgG の、Western blotting による検出に成功した。以上の結果は、すでに論文発表された (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3405-3413)。

また、上記の化合物もよりも長いリンカーを有するビオチン標識リンカーの合成にも成功した。同様に ELISA、Western blotting を行ったところ、リンカーの延長は抗体との複合体形成、光分解に Dopamine-抗体複合体の回収率に大きな変化はなかった。本結果についても、論文投稿の準備中である。さらに、本技術の基盤となる QS 基質の光分解反応の反応機構についても詳細に検討し、論文投稿済みである。

このように、本研究では QS 基質の新規光分解反応の発見、反応機構の解明を行い、それを光分解性 Btn 標識リンカーにまで応用した。現在、光分解性リポソームなどにも展開可能であり、今後の期待される。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	13,200,000	3,960,000	17,160,000
平成 19 年度	1,400,000	0	1,400,000
平成 20 年度	1,100,000	0	1,100,000
年度			
年度			
総計	15,700,000	3,960,00	19,660,000

研究分野：医歯薬学

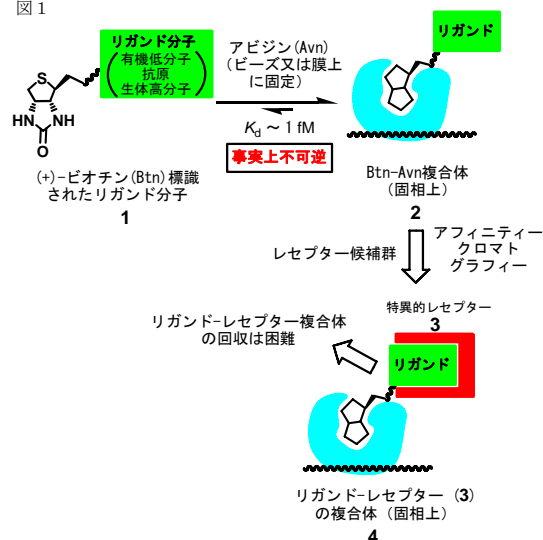
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：生体関連物質・生物有機化学・光化学・Caged・ビオチン

## 1. 研究開始当初の背景

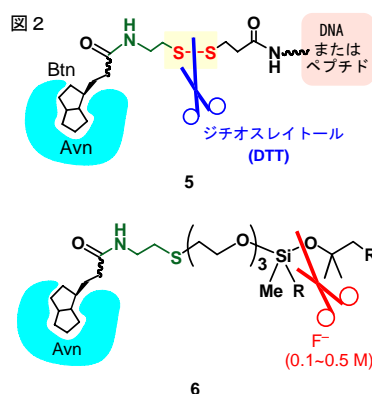
(+) -ビオチン (Btn) **1** は、アビジン (Avn) と非常に安定な複合体 **2** を生成する (図1)。その解離定数  $K_d$  は約 1fM であり、通常の抗原-抗体複合体の 100 万倍も強く、実質上不可逆である。そのため、Btn-Avn 複合体は、生化学、細胞生物学、分析化学、物理化学など様々な分野で利用されている。その一例として、アフィニティーカラムクロマトグラフィーを挙げることができる (図1)。これは、Btn 標識したリガンド分子 (有機低分子や抗原、タンパク質、核酸等の生体高分子) **1** を、Avn との複合体生成によって固定化し (**2**)、様々なタンパクの中からリガンドに対する特異的レセプター **3** を単離、精製する手法である。しかし、Btn-Avn 複合体 **4** の解離には過酷な条件が必要であり、レセプター複合体を分離、回収するためには、塩濃度を上げたり pH を変化させたりしなければならない。まして、温和な条件下で、リガンド-レセプター複合体をそのまま分離、回収するのは非常に困難である。従って、リガンド-レセプター複合体をそのまま無傷で回収するためには、Btn とリガド間のリンカーを温和な条件下で切断する必要があると考えられる。

図1



これまでに報告された主な分解性Btn誘導体は、図2に示す **5** と **6** である。**5** はジスルフィド結合を有し、ジチオスレイトール (DTT) で還元的に切断する。しかしこの方法では、回収するタンパク中にS-S結合

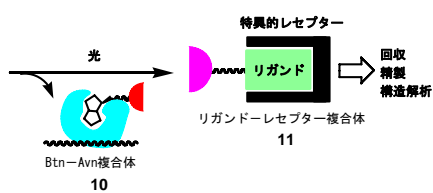
が存在する場合、その立体構造が壊れてしまう可能性がある。**6** は、リンカー部のO-Si結合をフッ化物イオン (F<sup>-</sup>) で切断するが、0.1~0.5 M という高濃度のF<sup>-</sup>が必要であり、やはり目的物の構造への影響が深刻である。その他のビオチン誘導体も報告されているが、アビジンとの複合体生成そのものが弱くなってしまい、Btn-Avn複合体を利用する意義が薄れてしまう。リガンド-レセプター複合体をそのまま無傷で回収するためには、光反応を利用するのが最善であると考えられた。



## 2. 研究の目的

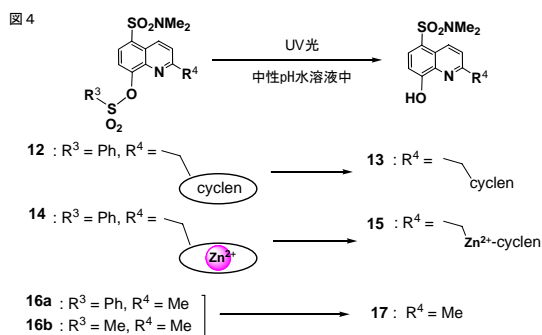
本研究は、申請者らが発見した”Caged”化合物を利用することにより、光分解性 Btn 標識試薬の開発を目的とした。中性 pH、常温という温和な条件下、光照射によってリガンド-レセプター複合体を intact な状態で回収し、特異的レセプターの同定、構造解析を行うための全く新しい Btn-Avn システムを提供する。

図3に概略を示す。まず光分解性リンカーを介して Btn と結合したリガンド分子 **5** を設計、合成する。**5** を Btn-Avn 複合体生成を利用してビーズ、膜などの固相上に固定する (**6**)。目的とするリガンド分子に対し、レセプター分子群を反応させ、リガンドに選択的に結合するレセプターとの複合体 **7** を得る。**7** に紫外光を照射してリンカーを切断し、Btn-Avn 複合体 **8** とリガンド-レセプター複合体 **9** に分解する。**9** を分離、回収し、その構造を解析する。



### 3. 研究の方法

筆者らは、中性水溶液中、“Caged” $Zn^{2+}$ 蛍光プローブ **12** に紫外光 (波長 328nm) を照射すると、 $PhSO_2$ 基が脱離した **13** が生成することを見出した (図4)。**12** の $Zn^{2+}$ 錯体 **14** や、金属キレート部を持たない **16** の光分解速度についても検討したところ、**12** のそれとほぼ同程度であり、それぞれ対応する生成物 **15**、**17** を与えた。この光分解反応は、主骨格である8-HQのスルホン酸エステルに共通した反応であると考えられる。また、本反応の速度は、 $Zn^{2+}$ 非存在下でも殆ど変化しないことがわかった。



### 4. 研究成果

#### 【8-HQ の光分解反応機構】

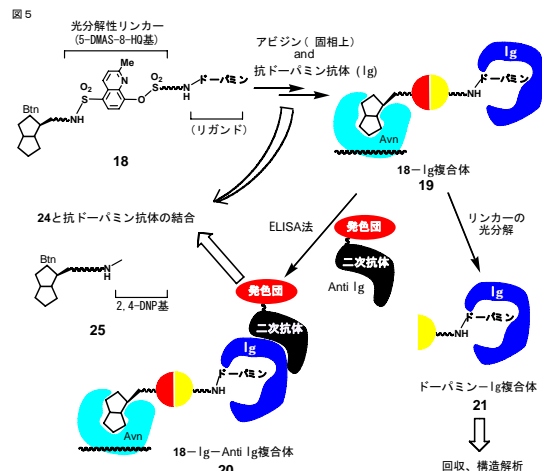
代表的な基質として **12** を選択し、この光分解反応の反応機構の解析を行った。その結果、本反応は励起三重項でのS-O結合のホモリテックな開裂によるものであることがわかった (Kageyama, Y.; Ohshima, R.; Sakurama, K.; et al. Submitted for publication)

#### 【ドーパミンを有する光分解性ビオチンリンカーの設計と合成、ドーパミン-抗ドーパミン抗体複合体の光単離】

脳内神経伝達分子であるドーパミンを光分解性リンカーを介してビオチンに結合した化合物 (Biotin-Dopamine-HQ) **18** の合成を行った (図5)。Biotin-Dopamine-HQ と抗ドーパミン抗体 (IgG)、および二次抗体 (抗 IgG 抗体) を用いて ELISA を行い、Avn、Biotin-Dopamine-HQ、IgG、抗 IgG 抗体の四者の複合体 **20** が生成することを確認した。

さらに Avn、Biotin-Dopamine-HQ、IgG の三元複合体に光を照射し、リンカーが分解できることを確認し、分解後の Dopamine-IgG 複合体 **21** を Western blotting によって検出することに成功した。

以上の結果は、*Bioorg. Med. Chem.* に掲載された (*Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 3405-3413)。



上記の化合物 **18** よりも長いリンカーを有するビオチン標識リンカーの合成にも成功した。上記と同様に ELISA、Western blotting を行ったところ、リンカーの延長は抗体との複合体形成、光分解に Dopamine-抗体複合体の回収率に大きな変化はなかった。本結果についても、論文投稿の準備中である。

さらに、パーキンソニズムの惹起分子であると考えられる分子 tetrahydroisoquinoline (TIQ) に光分解性ビオチン標識リンカーを結合した分子の合成にも成功した。今後、この分子に結合するターゲット分子の単離、精製を検討する予定である。

### 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. Shin Aoki, Kazusa Sakurama, Nanako Matsuo, Yasuyuki Yamada, Motoo Shiro, Kei Takeda, and Eiichi Kimura, “A New Fluorescent Probe for Zinc(II), a 8-Hydroxy-5-*N,N*-dimethylaminosulfonylquinoline-pendant 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane”, *Chemistry, A European Journal*, 12, 9066-9080, 2006. (査読有)
2. Yasuyuki Yamada, Shin Aoki, “Efficient Cycloreversion of *cis, syn*-Thymine Photodimer by a  $Zn^{2+}$ -1,4,7,10-Tetraazacyclododecane complex Bearing a Lumiflavin and Tryptophan by Chemical Reduction and

- Photoreduction of a Lumiflavin Unit”, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 11, 1007–1023, 2006. (査読有)
3. 青木伸: “分子集積に基づく新機能性超分子レセプターの開発”, *ファルマシア*, 2006, 42 (2), 135–139. (査読有)
  4. 青木伸: “多核亜鉛 (II) 錯体モジュールの集積化による新機能性超分子の設計と合成”, *有機合成化学協会誌*, 64, 608–616, 2006. (査読有)
  5. Shin Aoki, Kazusa Sakurama, Ryosuke Ohshima, Nanako Matsuo, Yasuyuki Yamada, Ryoko Takasawa, Sei-ichi Tanuma, Kei Takeda, and Eiichi Kimura, “A New Caged Zn<sup>2+</sup> Probe: Design and Synthesis of 8-Benzenesulfonyloxy-5-*N,N*-dimethylaminosulfonylquinoline-pendant 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane and Its Uncaging upon Complexation with Zn<sup>2+</sup>”, *Inorganic Chemistry*, 47, 2747–2754, 2008. (査読有)
  6. Yasuyuki Yamada, Yumiko Tomiyama, Akinori Morita, Masahiko Ikekita, and Shin Aoki “BODIPY-Based Fluorescent Sensors for Redox Potential that Utilize Reversible Redox Properties of Flavin”, *ChemBioChem*, 9, 853–856, 2008. (査読有)
  7. 生体に学ぶ水溶液中の錯体化学、超分子化学、光化学、青木伸, *News Letter* (日本化学会生体機能関連化学部会部会誌), 22, 6–9, 2008 (査読無)
  8. Shin Aoki, Yumiko Tomiyama, Yasuyuki Yamada, and Eiichi Kimura, “Photolysis of The Sulfonamide Bond of Metal Complexes of *N*-Dansyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane in Aqueous Solution: A Mechanistic Study and Application to The Photorepair of *cis, syn*-Cyclobutane Thymine Photodimer”, *Chemistry, An Asian Journal*, 4, 561–573 2009. (査読有)
  9. Shin Aoki, Nanako Matsuo, Kengo Hanaya, Yasuyuki Yamada, Yoshiyuki Kageyama, “Design and Synthesis of a Photocleavable Biotin-Linker for the Photoisolation of Ligand-Receptor Complexes Based on the Photolysis of 8-Quinolinylnyl Sulfonates in Aqueous Solution”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 3405–3413, 2009, (査読有)
  10. Susumu Itoh, Masanori Kitamura, Yasuyuki Yamada, and Shin Aoki

“Chiral Catalysts Dually Functionalized with Amino Acids and Zinc(II) Complexes For Enantioselective Direct Aldol Reactions Inspired by Natural Aldolases: Design, Synthesis, Complexation Properties, Catalytic Activity, and Mechanistic Study”, *Chemistry A European Journal*, Accepted. (査読有)

[学会発表] (計 76 件)

1. 富山裕美子、山田泰之、城始勇、青木伸, “Zn<sup>2+</sup>存在下におけるダンシルサイクレンの光反応”, 第 1 回ホストゲスト化学シンポジウム, 2006 年 5 月 29–30、つくば市
2. 青木伸、松尾七菜子、桜間和紗、山田泰之、高澤涼子、武田敬、田沼靖一, “新規Caged 亜鉛イオン蛍光プローブの設計と合成”, 第 1 回ホストゲスト化学シンポジウム, 2006 年 6 月 1–2 日、東京都
3. 青木伸、山下留美子、鈴木智志、西本博行、山田泰之, “亜鉛超分子カプセルによる低沸点気体の貯蔵と放出”, 第 1 回ホストゲスト化学シンポジウム, 2006 年 9 月 16–17 日、広島市
4. 大島亮輔、松尾七菜子、山田泰之、青木伸, “新規Caged亜鉛イオンセンサーの設計と合成”, 第 1 回ホストゲスト化学シンポジウム, 2006 年 9 月 16–17 日、広島市
5. 山田泰之、鈴木友紀子、岡谷理恵子、中村幹彦、青木伸, “白金一亜鉛複核錯体による配列特異的核酸塩基修飾を利用した転写因子NF-kB-DNA複合体の形成阻害”, 第 1 回生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、生命化学研究会合同シンポジウム, 2006 年 9 月 28–30 日、京都市 (講演賞受賞)
6. 青木伸、富山裕美子、大島亮輔、山田泰之, “加水分解と照射によって活性化されるcaged亜鉛蛍光プローブの設計と合成”, 第 1 回生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、生命化学研究会合同シンポジウム, 2006 年 9 月 28–30 日、京都市
7. 宇田川由貴、山田泰之、青木伸, “金属イオンを中心とする立体選択的なペプチド自己集積体の構築”, 第 50 回日本薬学会関東支部大会, 2006 年 10 月 10/14–15 日、新潟市
8. 大島亮輔、松尾七菜子、山田泰之、青木伸, “新規Caged亜鉛蛍光プローブの設計・合成と活性化機構の検討”, 第 50 回

- 日本薬学会関東支部大会, 2006年10月10/14-15日、新潟市
9. 青木伸, “多核金属錯体の超分子化学と光化学”, 第12回PharmScienceフォーラム, 2006年10月20日、札幌市(招待講演)
  10. 山田泰之, “人工DNA光修復酵素の設計と合成”, 若手研究者のためのセミナー, 2006年10月28日、つくば市(招待講演)
  11. 富山裕美子、山田泰之、城始勇、木村榮一、青木伸, “Zn<sup>2+</sup>-N-ダンシルサイクレン錯体の光分解による蛍光増大と反応メカニズム”, 第50回反応と合成の進歩シンポジウム, 2006年12月3-4日、広島市
  12. Yasuyuki Yamada, Shin Aoki, “Design and Synthesis of Fluorescent Sensors for the Measurement of Intracellular Redox Potential Controlled by the Redox State of Flavin”, 日本化学会第87春季年会, 2007年3月25-28日、吹田市
  13. 鈴木智志、益田泰明、山田泰之、青木伸, “三核亜鉛(II)錯体の自己集積によって生成する超分子カプセルによる低分子化合物の包接・貯蔵”, 日本化学会第87春季年会, 2007年3月25-28日、吹田市
  14. 花屋賢悟、山田泰之、大島亮輔、青木伸, “新規光分解性バイオチンリンカーの設計と合成”, 日本化学会第87春季年会, 2007年3月25-28日、吹田市
  15. 青木伸、花屋賢悟、山田泰之、大島亮輔、松尾七菜子, “8-hydroxyquinolineのスルホン酸エステルの光加水分解反応と光分解性バイオチンリンカーの合成”, 日本薬学会第127年会, 2007年3月28-30日、富山市
  16. 山田泰之、青木伸, “フラビン-BODIPYを有する細胞内酸化還元蛍光プローブ分子の合成”, 日本薬学会第127年会, 2007年3月28-30日、富山市
  17. 柏木有紀、山田泰之、青木伸, “キラルZn(II)-サイクレン錯体を用いた光学活性超分子カプセルの設計と合成”, 日本薬学会第127年会, 2007年3月28-30日、富山市
  18. 小椋詩織、山田泰之、城始勇、青木伸, “トリスメタラシクロイリジウム(III)錯体のベンゼン環上のハロゲン化反応”, 日本薬学会第127年会, 2007年3月28-30日、富山市
  19. 青木伸、松尾七菜子、大島亮輔、花屋賢悟、山田泰之, “Caged亜鉛イオン蛍光プローブの光加水分解反応の発見と光分解性バイオチンリンカーの開発”, 日本薬学会第127年会, 2007年3月28-30日、富山市
  20. 青木伸, “リガンド-レセプター複合体単離のための光分解性バイオチンリンカー”, 第2回国際バイオフィォーラム, 2007年6月20~22日、東京都
  21. 青木伸、山田泰之、鈴木友紀子、中村幹彦 “ヘテロ複核錯体によるDNAと転写因子NF- $\kappa$ Bの複合体の生成阻害”, 第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2007年6月21~22日、京都市
  22. 青木伸, “亜鉛錯体の化学から光機能性分子の化学への展開”, 第2回理研シンポジウム, 2007年7月6日、和光市(招待講演)
  23. 青木伸, “亜鉛錯体の化学から光機能性分子の化学への展開”, 第2回理研シンポジウム, 2007年7月6日、和光市(招待講演)
  24. Shin Aoki, Ryosuke Ohshima, Yumiko Tomiyama, and Yasuyuki Yamada, “Hydrolytic and Photolytic Activation of Caged Zinc(II) Fluorophores”, 第1回アジア国際錯体シンポジウム, 2007年7月30日~8月2日、岡崎市
  25. Ryosuke Ohshima and Shin Aoki, “Design and Synthesis of a Zinc(II)-Selective Fluorophores, 5,7-Bis(N,N-dimethylaminosulfonyl)-8-hydroxyquinoline-pendant cyclen”, 第1回アジア国際錯体シンポジウム, 2007年7月30日~8月2日、岡崎市
  26. 青木伸、小椋詩織、松生泰樹、山田泰之、北村正典, “トリスメタラシクロイリジウム(III)錯体の位置選択的ハロゲン化反応”, 第1回アジア国際錯体シンポジウム, 2007年7月30日~8月2日、岡崎市
  27. 西本博行、山田泰之、北村正典、青木伸, “キラルリンカーを有する光学活性多核亜鉛錯体の合成と性質”, 第57回錯体化学討論会, 2007年9月25-27日、名古屋市
  28. 伊東進、山田泰之、北村正典、青木伸, “Prolineを導入したキラル亜鉛錯体の合成と性質”, 第57回錯体化学討論会, 2007年9月25-27日、名古屋市
  29. 青木伸、花屋賢悟、松尾七菜子、大島亮輔、景山義之、山田泰之、北村正典, “スルホン酸キノリノールエステルの光分解反応を利用する光分解性バイオチンリンカーの開発”, 第22回生体機能関連化学シンポジウム, 2007年9月28-30日、仙台市
  30. 富山裕美子、山田泰之、北村正典、青木伸, “フラビンの酸化還元平衡を利用する細胞内酸化還元電位蛍光センサーの開発”, 第22回生体機能関連化学シンポ

- ジウム、2007年9月28-30日、仙台市
31. 景山義之、大島亮輔、山田泰之、北村正典、青木伸，“8-キノリノールのスルホン酸エステルおよびリン酸エステル誘導体の光分解反応性の検討”，第51回日本薬学会関東支部大会、2007年10月6日、東京都
  32. 鈴木智志、北村正典、山田泰之、青木伸，“三核亜鉛錯体とポリアニオンの自己集積体による低沸点化合物の包接と貯蔵”，第51回日本薬学会関東支部大会、2007年10月6日、東京都
  33. 青木伸、大島亮輔、花屋賢悟、松尾七菜子、景山義之、山田泰之、北村正典，“スルホン酸キノリノールエステルの光分解反応とその応用”，第33回反応と合成の進歩シンポジウム、2007年11月5-6日、長崎市
  34. Shin Aoki, Kengo Hanaya, Yoshiyuki Kageyama, Matsuo Nanako, Masanori Kitamura, “Development of Photocleavable Biotin Linkers Based on Photolysis of 8-Qinolinol Sulfonates”, The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences、2007年12月3日~4日、東京都
  35. Shin Aoki, “Discovery of New Reactions in Photo- and Bioinorganic Chemistry and Their Applications to Biological and Pharmaceutical Sciences”, Academia Sinica-National Taiwan University Joint Seminar、2008年1月8日、Taiwan (Invited lecture)
  36. Shin Aoki, “Supramolecular Chemistry, Molecular Recognition, and Photochemistry in Aqueous Solutions Utilizing Multinuclear Metal Complexes”, Seminar in National Tsing-Hua University、2008年1月9日、Taiwan (Invited lecture)
  37. Shin Aoki, “Tokyo University of Science-Northwestern Polytechnical University Bilateral Seminar 2008”, 2008年3月12-13日、野田市 (Invited lecture)
  38. 景山義之、大島亮輔、桜間和紗、北村正典、青木伸，“スルホン酸キノリノールエステルの光分解反応とその応用”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  39. 北村正典、西本博行、青木伸，“キラリリンカーを有する複核亜鉛錯体の合成とポリアニオンとの自己集積”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  40. 花屋賢悟、景山義之、北村正典、古武弥一郎、太田茂、青木伸，“パーキンソニズム惹起化合物の脳内ターゲット分子の探索を目的とする光分解性ビオチンリンカー修飾TIQの設計と合成”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  41. 宇野映介、北村正典、青木伸，“水溶液中におけるシクロデキストリンによるBODIPYの包接”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  42. 上川彩、北村正典、景山義之、青木伸，“8-キノリニルスルホン酸エステルを骨格とする光分解性リポソームの設計と合成”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  43. 松生泰樹、小椋詩織、北村正典、城始勇、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求電子置換反応”，日本化学会第88春季年会、2008年3月26-30日、東京都
  44. 青木伸，“金属錯体モジュールを用いる超分子化学と光化学”，日本薬学会第128年会、2008年3月26-28日、横浜市 (招待講演)
  45. 北村正典、宇野映介、青木伸，“シクロデキストリンによるBODIPYの包接”，日本薬学会第128年会、2008年3月26-28日、横浜市
  46. 伊藤茉理、北村正典、山田泰之、青木伸，“(6-4)型チミンダイマーを光回復する人工酵素の設計と合成”，日本薬学会第128年会、2008年3月26-28日、横浜市
  47. 上山華栄、景山義之、山田泰之、北村正典、青木伸，“(Zn<sup>2+</sup>-cyclen)錯体を有するポルフィリン型テロメラゼ阻害剤の設計と合成”，日本薬学会第128年会、2008年3月26-28日、横浜市
  48. 青木伸、富山裕美子、伊藤茉理、景山義之、北村正典，“(6-4)型チミンダイマーを光回復する人工酵素の設計と合成”，第55回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008年5月9-10日、野田市
  49. 花屋賢悟、景山義之、北村正典、青木伸，“エチレングリコールをリンカーに導入した光分解性ビオチンリンカーの合成とその反応性”，第55回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008年5月9-10日、野田市
  50. 佐藤成宙、長谷川富貴子、青木伸，“FT-ICR MSと三連四重極のハイブリッド質量分析計とその応用”，第56回質量分析総合討論会2008つくば、2008年5月14-16日、つくば市
  51. 鈴木智志、北村正典、灰野岳晴、青木伸，“三核亜鉛錯体の自己集積によって生成する水溶性超分子カプセルのゲスト



- 分子識別メカニズム“、第3回ホストゲスト化学シンポジウム、2008年5月31～6月1日、東京都
52. 上山華栄、景山義之、北村正典、木村榮一、岡田知子、青木伸，“三核亜鉛錯体の自己集積によって生成する水溶性超分子カプセルのゲスト分子識別メカニズム“、第18回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2008年6月5～6日、名古屋市
  53. 青木伸、富山裕美子、景山義之、北村正典，“亜鉛錯体を利用する核酸光損傷の光回復反応“、第18回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2008年6月5～6日、名古屋市
  54. Shin Aoki, “Molecular Recognition and Sensing in Aqueous Solution by Means of Supramolecular Complexes”, The Japan Scripps Society, The 2nd All Scripps Biomedical Forum 2008, 2008年7月5日、東京都
  55. 青木伸，“金属錯体を利用する水溶液中の分子認識・超分子化学“、明治薬科大学大学院特別講義、2008年7月7日、東京都（招待講演）
  56. 景山義之、富山裕美子、伊藤茉理、北村正典、青木伸，“光分解性リンカーでビオチン標識した脳内神経伝達分子の合成と結合タンパクの単離“、第23回生体機能関連化学 若手の会サマースクール、2008年8月6-7日、宮城県白石市
  57. 青木伸、小椋詩織、西本博行、景山義之、北村正典，“多核亜鉛錯体によるイノシトール三リン酸の選択的分子認識とセンシング“、第3回バイオ関連化学合同シンポジウム、2008年9月18-20日、横浜市
  58. 伊藤茉理、北村正典、山田泰之、青木伸，“(6-4)型チミンダイマーを光回復する人工酵素の設計と合成“、第3回バイオ関連化学合同シンポジウム、2008年9月18-20日、横浜市
  59. 鈴木旭、高澤涼子、北村正典、景山義之、田沼靖一、青木伸，“XIAP認識配列を有するペプチド二量体の設計と合成“、第3回バイオ関連化学合同シンポジウム、2008年9月18-20日、横浜市
  60. 北村正典、西本博行、青木伸，“キラルな二核Zn<sup>2+</sup>錯体によるエナンチオ選択的分子認識“、第58回錯体化学討論会、2008年9月20-22日、金沢市
  61. 伊東進、北村正典、青木伸，“キラルZn<sup>2+</sup>錯体を触媒とするエナンチオ選択的アルドール反応“、第58回錯体化学討論会、2008年9月20-22日、金沢市
  62. 北村正典，“世界の広さと狭さ～様々な国での研究を通じて～“、第51回日本薬学会関東支部大会若手シンポジウム、2008年10月4日、野田市（招待講演）
  63. 岸真由美、北村正典、景山義之、青木伸，“酵素モデル錯体を配置させた異核金属自己集積型超分子の構築“、第51回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日、野田市（学生優秀研究発表賞受賞）
  64. 鈴木旭、高澤涼子、稲葉加代子、北村正典、景山義之、田沼靖一、青木伸，“XIAP認識ペプチドを二量化したアポトーシス制御剤の開発“、第51回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日、野田市
  65. 伊石安里、北村正典、景山義之、青木伸，“FRETを利用したZn<sup>2+</sup>イオン蛍光センサーの設計と合成“、第51回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日、野田市
  66. 上川彩、景山義之、北村正典、青木伸，“キノリノール誘導体の光分解反応を利用した薬物徐放性リポソーム“、第51回日本薬学会関東支部大会、2008年10月4日、野田市
  67. Shin Aoki, “Showcase of Photochemical Tools for Biomedical Sciences”, The 2nd Japan Innovative Technology Showcase in Philadelphia, 2008年10月20-22日Philadelphia, USA.
  68. Masanori Kitamura, Shiori Ogura, Hiroyuki Nishimoto, Kageyama Yoshiyuki, Shin Aoki, “Selective Molecular Recognition and Sensing of Inositol Phosphates by Supramolecular Zinc(II) Complexes”, The 2nd International Symposium on “Rice and Disease Prevention”, 2008年10月26-27日、Wakayama, Japan
  69. 青木伸、小椋詩織、松生泰樹、景山義之、大和田紘喜、北村正典，“シクロメタレート型イリジウム錯体の置換反応を利用する細胞内リン酸発光センサーの設計と合成“、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008年11月4-5日、京都市
  70. 青木伸，“生体内金属イオンを用いるケミカルバイオロジーと薬物設計“、第22回日本薬学会関東支部シンポジウム、2008年11月15日、東京。
  71. Mohd Zulkefeli, Aki Ishiyama, Kazuhiko Otoguro, Haruki Yamada, Satoshi Omura, Shin Aoki, “Design, Synthesis, and Anti-Trypanosomal Activities of Dinuclear Zinc(II)-Macrocyclic Polyamine Complexes”, The 2nd Indo-Japanese International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases, 2008年12月23-24日、Tokyo.
  72. 伊東進、北村正典、青木伸，“キラルZn<sup>2+</sup>

錯体を触媒とするエナンチオ選択的含水溶液中アルドール反応とその反応機構“; 日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 26-30 日、船橋市

73. 北村正典、岸真由美、青木伸，“酵素モデル錯体を配置させた異核金属自己集積型超分子の構築”，日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 26-30 日、船橋市
74. 角田めぐみ、北村正典、景山義之、青木伸，“7 位をハロゲン化したスルホン酸 8-キノリニルエステルの光分解反応性の検討”，日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 26-30 日、船橋市
75. Mohd Zulkefeli、石山亜紀、乙黒一彦、山田陽城、大村智、青木伸，“二核（亜鉛—大環状ポリアミン）錯体の設計、合成と抗トリパノソーマ活性“; 日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26-28 日、京都市
76. 北村 正典、西本 博行、青木 恵太、青木伸，“イノシトール三リン酸の認識を指向したキラル二核亜鉛錯体による分子認識“; 日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26-28 日、京都市

〔図書〕（計 2 件）

1. “マクマリー生物有機化学 基礎化学編 第 2 版”（邦訳）  
菅原二三男監訳，丸善，2007，pp 216-256.
2. マクマリー有機化学-生体反応へのアプローチ（柴崎正勝・岩澤伸治・大和田智彦・増野匡彦監訳），青木伸，東京化学同人，2009，pp 689-757，

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

1. “酸化還元感受性化合物及びイソアロキサジン誘導体”，青木伸、山田泰之（特願 2007-46172，2007 年 2 月 26 日出願，国内）

○取得状況（計 1 件）

〔その他〕

6. 研究組織  
(1) 研究代表者

青木 伸 (AOKI SHIN)  
東京理科大学・薬学部・教授  
研究者番号：00222472

(2) 研究分担者

山田 泰之 (YAMADA Yasuyuki)  
東京理科大学・薬学部・助教  
研究者番号：10385552

北村 正典 (KITAMURA Masanori)  
東京理科大学・薬学部・助教  
研究者番号：80453835

(3) 連携研究者