

令和 5 年 4 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05752

研究課題名(和文) 体外から制御可能な低エネルギー光ケージド化合物群の開発

研究課題名(英文) Development of caged compounds controllable from outside the body

研究代表者

家田 直弥 (Ieda, Naoya)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・講師

研究者番号：00642026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまで開発してきた赤色光制御NOドナーを応用することで、神経因性勃起機能障害のモデルラットの血流障害を赤色光照射によって改善できることを示した。また、光制御NOドナーのアンテナ部位をテルル含有ローダミンに変更すると従来の化合物と比べてNO放出効率が数十倍上昇することを見出し、ラットの大動脈切片を効率よく弛緩できることを確認した。

またNO以外の生理活性分子を光制御する目的で、光誘起電子移動をトリガーとした新たな青色光ケージド基を開発し、生理活性分子の活性を青色光で制御できることを確認した。

以上のように、可視光制御できる生理活性分子をいくつか開発し、in vivoでも制御できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラットの病態モデルにおいても、生体透過性の比較的高い赤色光を用いることで病態改善が確認ができたことから、近年注目されている光免疫療法のように、狙った部位に活性を集中させることのできる新たな光化学療法の基盤技術を構築できたと言える。今後は、薬剤分子の体内動態や毒性を精査、制御していくことで、光と小分子を用いた新たな治療法の候補として期待される。

研究成果の概要(英文)：By using the red light-controlled NO donor we have developed, it was shown that red light irradiation can ameliorate the blood flow disturbance in a model rat of neurogenic erectile dysfunction. We also found that the NO release efficiency increased with changing the antenna moiety of the light-controlled NO donor to tellurium-containing rhodamine by several tens of times compared to conventional compounds, and confirmed that it could efficiently relax rat aortic strips.

In addition, for the purpose of photo-control of bioactive molecules other than NO, we developed a new blue light caged group triggered by photo-induced electron transfer and confirmed that the activity of bioactive molecules can be controlled by blue light.

As described above, we developed several bioactive molecules controllable by visible light and showed that they can be controlled in vivo.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ケージド化合物 一酸化窒素 可視光 低酸素 酸素スカベンジャー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ケージド化合物とは、光解除性保護基 (PPG; photolabile protecting group) によってその活性を保護された生理活性分子の総称であり、特定の波長の光を吸収することによって脱保護が起こり、元の活性を示す。光は照射する時空間の制御が容易であることからケージド化合物は様々な生体イベントを時空間制御するためのツールとしてだけでなく、その機能を活かした様々な疾患の治療剤としても期待されている。しかし、現在頻用されている PPG の制御波長は 300–450 nm の紫外光 (高エネルギー光) であり、光そのものの組織障害性や透過性の低さが問題となる。それらの問題を回避すべく、550 nm 以上の可視-近赤外光 (低エネルギー光) で制御可能な PPG もいくつか報告されているものの、光を吸収する色素が強い光増感作用を有しており、一重項酸素による組織障害が懸念されている。

2. 研究の目的

本研究計画では、光増感作用の弱い色素を用いた低エネルギー光ケージド化合物の合成・機能評価を行い、低エネルギー光の生体適合性を活かして細胞実験だけでなく *in vivo* まで展開し、動物個体における生体イベントの自在な光制御を行い、ケミカルツールとしてだけでなく、小分子と光を用いた各種疾患の新たな治療戦略としての基盤を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

申請者はこれまで、光誘起電子移動 (PeT: photoinduced electron transfer) をトリガーとし、強力な血管弛緩作用を持つ一酸化窒素 (NO: nitric oxide) を放出する光制御 NO ドナーの開発を行ってきた。この分子は NO 放出部位と光を吸収するアンテナ部位からなるが、このアンテナ部位を変えることで、青色光、緑色光、赤色光で制御可能な NO ドナー群を開発してきた。NO は強力な平滑筋弛緩作用によって海綿体の血流量を増大させることが知られており、赤色光で制御可能な NO ドナー-NORD-1 を神経因性勃起機能障害のモデルラットに投与し、赤色光照射を行うことで海綿体の血流量を改善できるかを調べた。アンテナ部位を変えることで、反応効率の改善等ができないか調べた。具体的には、700 nm 以上の近赤外光を吸収するホスファローダミン、ゲルマニウム、セレン、テルルなどの比較的原子番号の大きい元素を導入した NO ドナー群を合成し、その NO 放出能を比較した。NO 放出部位を変えることで NO 放出能に変化が起きないか調べた。NO 放出部位は *N*-nitrosoaminophenol 構造を有しているが、その水酸基をメチル化すると NO 放出能がなくなると考え、そのような誘導体を合成し、NO 放出能の比較を行った。PeT 駆動型分子の反応性を NO 以外の生理活性分子にも拡張する目的で、PeT 駆動型ケージド基の開発を行った。ピコリニウムカチオンは一電子還元を受けて分解を起こすことが知られており、この反応性を応用し、ピコリニウムカチオンと青色光吸収色素の BODIPY を結合させた分子を設計・合成し、青色光照射に対する反応性を調べた。様々なローダミン誘導体を合成してきたが、セレンおよびテルル含有ローダミン (SeR/TeR) が光によって容易に酸化され、チオールによって還元される反応に着目し、SeR/TeR が光によって急速に酸素を消費する光酸素スカベンジャーとして機能するか調べた。

4. 研究成果

NORD-1 生理食塩水溶液を神経因性勃起機能障害のモデルラットの海綿体に投与し、光照射と電気刺激を同時に行ったところ、有意に血流量の上昇が見られ、健常ラットと同程度まで血流量が改善し、*in vivo* でも応用可能な "photovasodilator" として機能することが示唆された。

アンテナ部位であるローダミンの構造をホスファローダミン、ゲルマニウムローダミン、セレンローダミン、テルルローダミンに変換した化合物群を合成したところ、700 nm 以上の近赤外光を吸収するホスファローダミンは光による NO 放出能を示さなかった。一方で、ゲルマニウムローダミンを導入した化合物は NORD-1 と同程度の NO 放出能を示し、セレン/テルルローダミンを導入した化合物は NORD-1 の 20 倍ほどの NO 放出活性を示すことが分かった。この中で最も NO 放出活性の高かったテルルローダミンを有する分子は強力な血管弛緩活性を示すことを、ラット大動脈切片を用いた血管弛緩実験で確認した。このように、アンテナ部位を変換することで、NO 放出活性が大きく変化することが示された。

NO 放出部位のフェノール性水酸基をメチル化した化合物を合成したところ、NO 放出が全く確認されなかった一方で、非常に素早い光分解を起こしていることが確認された。この反応を精査したところ、NO ではなくニトロソニウムイオン (NO^+) を放出していることが示唆された。NO による生体分子の修飾反応としてシステインのチオールのニトロソ化が知られている一方で、実際に反応を起こすのは NO が酸化されて生じる NO^+ 等価体であると考えられている。そこで、Cys を有するペプチドであるグルタチオンとこの NO^+ ドナーの

溶液に光照射を行ったところ、ニトロソ化が効率的に進行することが示唆された。また、この NO⁺ドナーは、アスコルビン酸存在下で光照射を行うと非常に効率よく NO を放出することが示唆された。この NO 放出は従来の NO ドナーよりも 10 倍ほど効率が高く、また血管弛緩作用も強いことが示された。このように NO 放出部位の構造を変化させることによっても、NO 放出能が変化することが示された。

PeT 駆動型ケージド基を開発するために、ピコリニウムカチオンが一電子還元を受けると分解する反応に着目し、この一電子還元を PeT によって起こすことを想定した。この反応メカニズムを元に、青色光吸収色素である BODIPY とピコリニウムカチオンを結合させたケージド基 (BPc 基) を設計・合成し、光照射を行ったところ、想定した光分解を起こすことが示された。そこで、血管弛緩剤として知られている GSK2181236A を BPc 基で保護した化合物を設計・合成した。この化合物をラットの大動脈切片に投与し、500 nm 付近の青色光照射を行うと、光に反応して血管弛緩を起こすことが分かった。この血管弛緩は光照射を止めても持続するものであり、血管弛緩が光照射中しか持続できない光制御 NO ドナーと比較して、慢性的な血管障害に適用しやすい化合物であることが示唆された。

さらに、長波長光で制御することを志向し、BODIPY を、600 nm 付近の光を吸収することが知られている TokyoMagenta に変更した化合物を合成したところ、600 nm 付近の橙色光で光分解が起きることが示され、アンテナ部位を変更することで制御光の波長を選択できることが示唆された。

これまで様々な色素を合成し、光応答性を評価したが、その過程で、セレンやテルルを含むローダミンがグルタチオン存在下で光照射に反応して急速に酸素消費を起こすことを見出した。培養細胞にこれらの誘導體とグルタチオンを投与し、光照射を行ったところ、光照射依存的に低酸素環境を時空間制御できることが示された。さらに、この反応を応用することで、低酸素応答性カルシウムチャネルである TRPA1 の活性を光制御できることが示された。この分子は、低酸素環境を時空間制御できる、低酸素研究の新たなケミカルツールとして期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ieda Naoya, Sawada Masato, Oguchi Runa, Itoh Masato, Hirakata Seina, Saitoh Daisuke, Nakao Akito, Kawaguchi Mitsuyasu, Sawamoto Kazunobu, Yoshihara Toshitada, Mori Yasuo, Nakagawa Hidehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 An Optochemical Oxygen Scavenger Enabling Spatiotemporal Control of Hypoxia	5. 発行年 2023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.202217585	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 Mori Taiki, Hotta Yuji, Ieda Naoya, Kataoka Tomoya, Nakagawa Hidehiko, Kimura Kazunori	4. 巻 41
2. 論文標題 Efficacy of a Red-Light Controllable Nitric Oxide Releaser for Neurogenic Erectile Dysfunction: A Study Using a Rat Model of Cavernous Nerve Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The World Journal of Men's Health	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) 10.5534/wjmh.220146	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 Ieda Naoya, Yoshikawa Yuka, Tomita Natsumi, Ohkubo Kei, Hotta Yuji, Kawaguchi Mitsuyasu, Kimura Kazunori, Nakagawa Hidehiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Ascorbate-assisted nitric oxide release from photocontrollable nitrosonium ion releasers for potent <i>ex vivo</i> photovaso-dilation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8420 ~ 8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cc03193k	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 Maeda Kotomi, Hotta Yuji, Ieda Naoya, Kataoka Tomoya, Nakagawa Hidehiko, Kimura Kazunori	4. 巻 146
2. 論文標題 Control of rat bladder neck relaxation with NORD-1, a red light-reactive nitric oxide releaser: In vitro study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 226 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.03.005	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 Naoya Ieda, Yuji Hotta, Ayaka Yamauchi, Atsushi Nishikawa, Takahiro Sasamori, Daisuke Saitoh, Mitsuyasu Kawaguchi, Kazunori Kimura, and Hidehiko Nakagawa.	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of a red-light-controllable nitric oxide releaser to control smooth muscle relaxation in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 2958-2965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00601	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 Naoya Ieda, and Hidehiko Nakagawa	4. 巻 78
2. 論文標題 Development of Photoredox-reaction-driven NO-releasing Reagents and Application for Photomanipulation of Vasodilation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1048-1057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.1048	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 Naoya Ieda, and Hidehiko Nakagawa	4. 巻 640
2. 論文標題 Synthesis, evaluation, and biological applications of visible-light-controllable nitric oxide releasers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 37-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2020.04.002	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15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、大山享也、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦
2. 発表標題 光増感色素をアンテナとする高効率な光制御NOドナーの開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	家田直弥、澤田雅人、平形政菜、中尾章人、川口充康、澤本和延、吉原利忠、森泰生、中川秀彦
2. 発表標題	光応答性酸素スカベンジャーの開発と低酸素環境の光制御
3. 学会等名	日本薬学会第143年会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	家田直弥、澤田雅人、平形政菜、中尾章人、川口充康、澤本和延、吉原利忠、森泰生、中川秀彦
2. 発表標題	光応答性酸素スカベンジャーの開発とTRPA1チャネルの光制御
3. 学会等名	日本酸化ストレス学会東海支部 第11回学術集会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	家田直弥、中川秀彦
2. 発表標題	光誘起電子移動駆動型ケージド分子群の開発と生体機能の光制御
3. 学会等名	第61回電子スピンスイェンス学会年会（招待講演）
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Daisuke Saitoh, Naoya Ieda, Kyoya Oyama, Yuji Hotta, Mitsuyasu Kawaguchi, Kazunori Kimura, Hidehiko Nakagawa
2. 発表標題	Development and application of a visible-light-responsive NO releaser containing tellurorhodamine as an antenna
3. 学会等名	The 12th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、大山享也、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦
2. 発表標題 テルロローダミンをアンテナとする光制御NOドナーの開発と血管弛緩制御への応用
3. 学会等名 2022年光化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家田直弥、吉川侑佳、富田なつみ、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦
2. 発表標題 アスコルビン酸による光応答性NO+ドナーからの高効率一酸化窒素放出
3. 学会等名 2022年光化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 家田直弥、中村旭良、舘実優、川口充康、中川秀彦
2. 発表標題 光レドックス反応をトリガーにした可視光応答ケージド基の合成と光分解性の評価
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、堀田祐志、川口充康、木村和哲、中川秀彦
2. 発表標題 高効率な可視光応答性NOドナーの開発とその応用
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川秀彦, 家田直弥
2. 発表標題 分子内電子移動反応に基づくNO放出剤の開発と生物応用への展開
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会 第21回日本NO学会合同学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村紗枝, 家田直弥, 川口充康, 中川秀彦
2. 発表標題 PeT駆動型光制御NOドナーにおける光吸収部位の構造活性相関研究
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会 第21回日本NO学会合同学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川侑佳, 家田直弥, 川口充康, 中川秀彦
2. 発表標題 光応答性NO+ドナーの合成とそのNO+放出能の評価
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 舘実優, 家田直弥, 川口充康, 中川秀彦
2. 発表標題 キサントニン色素を用いた可視光応答性ケージド基の合成と機能評価
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部 第10回記念学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤大介、鈴木あゆみ、家田直弥、川口充康、小阪田泰子、笹森貴裕、中川秀彦
2. 発表標題 様々な色素とN-ニトロソアニリン誘導体を導入した光制御NO放出ナノ粒子の機能評価
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤大介、家田直弥、川口充康、中川秀彦
2. 発表標題 カルコゲノローダミンをアンテナとする光制御NO ドナーの合成と機能評価
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第9回学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 堀田祐志、家田直弥	4. 発行年 2023年
2. 出版社 北隆館 / ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 難治性勃起不全の新規治療薬を目指した光制御可能なNOドナーの開発	

1. 著者名 堀田祐志、家田直弥	4. 発行年 2022年
2. 出版社 北隆館 / ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 4
3. 書名 月刊「細胞」2022年3月号 ガスバイオロジーの医学への展開	

〔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
研究協力者	堀田 祐志 (Hotta Yuji)		
研究協力者	齋藤 大介 (Saitoh Daisuke)		

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