

30E08-pm05S

γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性検出蛍光プローブの開発と高感度がん *in vivo* イメージング

○坂部 雅世¹, 小坂 信行³, 光永 誠³, 小川 美香子⁴, peter CHOYKE³,
浅沼 大祐², 神谷 真子², 長野 哲雄¹, 小林 久隆³, 浦野 泰照²(¹東大院薬, ²東大院医, ³NIH, ⁴浜松医大)

【目的】プロテアーゼはタンパク質を加水分解する酵素であり、幾つかのアミノペプチダーゼが、がんで亢進していることが報告されている。そこで本研究では、アミノペプチダーゼをターゲットにした蛍光プローブを開発し、がんを迅速に検出することで、がん摘出術におけるイメージングガイダンスの確立を目指した。

【方法と結果】既存のアミノペプチダーゼプローブにローダミングリーンを母核にしたものがあるが、2回の酵素反応を必要とするため感度が低いという問題点があった。そこで、プローブ開発にあたり、ヒドロキシメチル基を利用した閉環・開環制御に着目した。ローダミン誘導体の蛍光特性を精査したところ、ローダミン類のベンゼン環 2 位のカルボキシル基を、より求核性の高いヒドロキシメチル基に変換した誘導体が、中性 pH 水溶液中で開環構造をとり強蛍光性を示すのに対し、キサンテン環の一方のアミノ基をアセチル化した誘導体は、閉環構造となり無吸収・無蛍光性へと変化することを見出した。次にこの原理を応用し、卵巣がんや肺がん等で過剰発現していることが知られている酵素、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) に対するプローブ gGlu-HMRG を開発した。gGlu-HMRG は、GGT と反応することで無吸収・無蛍光から強蛍光性へと即時的な蛍光強度変化を生み出し、高感度なアッセイを可能にした。また、生細胞イメージングにおいて、GGT を発現するがん細胞を特異的に検出できることが分かった。さらにヒト卵巣がん由来の SHIN3 を用いた腹膜播種マウスモデルの腹腔に、蛍光内視鏡下でプローブ溶液を噴霧したところ、数分で、がん細胞を可視化することに成功した。以上の結果から gGlu-HMRG は、摘出手術時におけるがん部位検出において、強力なツールになると考えられる。