

# 27PB-am258S

ローダミン誘導体の論理的設計に基づく *in vivo* 多色イメージング用小分子蛍光プローブの開発

○岩立 竜<sup>1</sup>, 神谷 真子<sup>1</sup>, 浦野 泰照<sup>1,2,3,4</sup> (<sup>1</sup>東大院医, <sup>2</sup>東大院薬, <sup>3</sup>JST 研究加速課題, <sup>4</sup>JST CREST)

【目的】当研究室ではこれまでに、分子内スピロ環化平衡を示す蛍光色素 HMRG (hydroxymethyl rhodaminegreen) を基本骨格として、 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) 活性を高感度に検出可能な activatable 蛍光プローブ gGlu-HMRG を開発した。また本プローブを用いて、GGT を高発現する直径 1 mm 以下の微小がんを迅速に可視化できることも示したが、生体内で複数種のプロテアーゼ活性を同時に検出するためには、波長の異なる蛍光プローブの開発が必要不可欠である。そこで本研究では、分子内スピロ環化特性と蛍光特性を調整・最適化したローダミン誘導体を設計することで、複数のプロテアーゼ活性を多色で検出可能な新規プローブ群の開発を目標とした。

【方法・結果】まず初めに、HMRG のキサンテン環の片方のアミノ基からアルキル鎖を伸長することで、吸収・蛍光極大波長を長波長化した一連の誘導体を合成した。さらにキサンテン環の 2 位にハロゲン修飾を施すことで、適切な  $pK_{cycl}$  (50% の分子がスピロ環化体となる pH) を示す新規ローダミン骨格 HMJCR を合成した。本骨格に酵素認識部位を導入することにより、HMRG 骨格を母核とした蛍光プローブ群よりも 50 nm 程度長波長化した新たな GGT 活性検出蛍光プローブ gGlu-HMJCR の開発に成功した。さらに gGlu-HMJCR を用いて、*in vitro* アッセイ、細胞スフェロイドイメージング、腹膜播種がんモデルマウスを用いた *in vivo* イメージングでの検討を行った結果、がん特異的な蛍光検出が可能であることを実証した。また、HMRG を母核としたプローブとの併用により、複数のプロテアーゼ活性を異なる波長で同時に生体内においてイメージングすることに成功した。