

28AB-am004

高感度な β グルコシダーゼイメージング剤の合成と蛍光組織染色への応用

○大坪 忠宗¹, 石井 亜実², 南 彰², 高橋 忠伸², 鈴木 隆², 寺岡 文照¹, 池田 潔¹ (¹広島国際大薬, ²静岡県大薬)

【目的】 β -グルコシダーゼ (BGL) は、グルコセレブロシドなどの β -グリコシド結合したグルコース残基を脱離する加水分解酵素であり、ヒトにおける BGL の異常は、ゴーシェ病などの難病の原因である。これまでに開発した BGL 基質は、BGL の由来により異なる反応性を示すことを明らかとしてきた。今回、酵素反応性がより高く、蛍光組織染色を可能とする BGL 基質の開発を目的として研究を行った。

【方法】これまで benzothiazolylphenol 誘導体 (BTPs) を糖のアノマー位に直接導入した BGL 基質を合成し、BTP の立体障害に因ると予想される酵素選択性を確認した。酵素活性中心付近から BTP を遠ざけるために、アノマー位と BTP との間にフェノキシメチル基を挿入して活性中心付近の立体障害を低減した誘導体を合成することとした。単純なフェノール核は BGL によって容易に加水分解を受けることが知られており、フェノキシ結合の加水分解と BTP の遊離を連動させることにより、BGL 活性の測定が可能となると期待した。

【結果・考察】遊離する BTP をスペーサーのフェノール酸素のオルト位または、メタ位に配置した誘導体を合成した。パラ位に BTP を配置した誘導体の BGL に対する感受性を調べたところ、蛍光強度は酵素量依存的に増加することが確認された。また、合成した誘導体は、加水分解前には無蛍光性であるため組織染色におけるバックグラウンドを低下させることができる。以上のことから、本誘導体を用いた高感度な蛍光組織染色に応用可能であると期待される。