

28AB-am171S

GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発

○森 雅矢¹, 藤川 雄太¹, 澤根 芽依¹, 佐藤 志保¹, 井上 英史¹ (¹東京薬大生命)

〔目的〕第Ⅱ相薬物代謝酵素として知られるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) には Alpha, Mu, Pi をはじめとした多様なクラスの分子種があり、内因性および外因性活性代謝物などのグルタチオン抱合反応を触媒する。Pi クラスの GSTP1 は多くのがん細胞で過剰発現しており、がん細胞の抗がん剤耐性獲得において重要な因子として知られる。現在までに細胞内 GST 活性を検出する方法は開発されているものの、そのアイソザイム選択性は低い。そこで本研究では、細胞内における GSTP1 活性の可視化を目指し、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発を行う。

〔方法・結果〕GSH 存在下、25 種類のニトロ化合物を 12 種類のヒト細胞質型 GST とインキュベートし、遊離する亜硝酸イオンを指標にアッセイを行った。その結果、GSTP1 選択的な基質として 2,5-NNBA を得た。次に、2,5-NNBA の構造をもとに、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブのデザイン・合成を行った。その際、光誘起電子移動 (PeT) を利用した消光機構を念頭におき、蛍光団の最適化を行った。その結果、反応前後で 42 倍の大きな蛍光強度上昇を示す GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブを開発することに成功した。現在、細胞への適用が可能な細胞膜透過型 GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発を進めており、本発表では、これについても述べる予定である。