

# 27R-am03S

## 細胞膜透過型 GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発

○森 雅矢<sup>1</sup>, 藤川 雄太<sup>1</sup>, 篠 萌穂<sup>1</sup>, 澤根 芽衣<sup>1</sup>, 佐藤 志保<sup>1</sup>, 井上 英史<sup>1</sup> (東京薬大生命)

グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) は薬物代謝酵素の一種で、求電子性の生理活性物質や薬物などに対し、還元型グルタチオン (GSH) を付加する反応を触媒する。GST は Alpha、Mu、Pi など多くの分子種からなるが、Pi クラスの GSTP1 は多くのがん細胞で過剰発現し、抗がん剤耐性に寄与している。また、細胞増殖シグナルにも関与している。これまでに細胞内 GST 活性検出蛍光プローブとして DNAT-Me が開発されているが、GSTP1 活性を選択的に検出するツールは開発されていない。そこで、本研究では GSTP1 活性を指標とした、がん細胞の検出あるいは研究ツールとしての使用を目指して、細胞膜透過型 GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブを開発した。

GSH 存在下、種々の芳香族ニトロ化合物に対する GSTA1、GSTM1、GSTP1 の触媒活性をアッセイし、GSTP1 に選択的な基質を得た。グルタチオン化されると大きな蛍光強度上昇を示すよう、光誘起電子移動 (PeT) による消光機構を念頭に、得られた化合物と蛍光分子を組み合わせ蛍光プローブのデザインと合成を行った。開発した蛍光プローブは GSTP1 存在下、大きな蛍光強度上昇を示した。GSTA1 および GSTM1 存在下では蛍光強度上昇は見られなかった。続いて、GSTP1 発現量の低い MCF-7 細胞に GSTA1、GSTM1、GSTP1 をそれぞれ過剰発現させ、アセチル化により細胞膜透過型とした蛍光プローブをロードした。その結果、GSTP1 過剰発現細胞において強い蛍光が検出された。しかし、細胞内エステラーゼなどにより、アセチル基が除去されなければ蛍光を発さないため、現在、細胞内エステラーゼ活性に依存しない蛍光プローブや、波長の異なる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。