

26V-pm05S

In vivo がん治療効果イメージングを志向した可逆的 glutathione 蛍光プローブの開発
○西堀 純平¹, 神谷 真子^{2,3}, 梅澤 啓太郎¹, 浦野 泰照^{1,2,4} (¹東大院薬, ²東大院医, ³JST さきがけ, ⁴AMED CREST)

【目的】 Glutathione (GSH) は細胞内に 0.5-10 mM 程度の濃度で存在し、がんにおいては化学療法・放射線療法への抵抗性の一因であると考えられている。当研究室では近年、生細胞内の GSH 濃度の定量が可能であり、高い時間分解能でこの濃度変化を可逆的にイメージングできる FRET 型小分子蛍光プローブを報告した (*Nat. Chem.* **9**, 279-286 (2016))。本研究では、このプローブを *in vivo* において有効に機能するようにその分子構造を改変・最適化し、種々の化学療法によるがん細胞内 GSH 濃度変化を *in vivo* でリアルタイムイメージングすることを目指した。

【方法・結果】 既報の FRET 型プローブは acceptor 側が生細胞内 GSH 濃度に最適化された解離平衡を形成するため、本研究では平衡定数への影響を避け donor 側の骨格を改善するアプローチを行った (図)。その結果、ローダミン 123、フルオレセインに代表される緑色蛍光色素を donor に用いることで、蛍光波長の分離および dynamic range の点でより *in vivo* イメージングに適したプローブとして機能することが示された。さらに酵素反応を利用した設計と組み合わせることで、卵巣がん腹膜播種モデルマウスにおいて、既報のプローブを投与するよりもより正確なイメージング結果が得られることが示唆された。現在本プローブの可逆性が *in vivo* においても保証されるか検討を行っている。

