

26V-pm07S

Glycosynthase を用いた糖鎖分解酵素活性検出蛍光プローブライブラリーの構築とがん蛍光イメージングへの応用

○藤田 恭平¹, 神谷 真子^{1,2}, 内山 拓³, 五十嵐 圭日子^{3,4}, 浦野 泰照^{1,5,6} (¹東大院医, ²JST PREST, ³東大院農, ⁴VTT フィンランド技術センター, ⁵東大院薬, ⁶AMED CREST)

【背景・目的】現時点で最も確実ながん治療の一つに早期発見とその外科的手術があるが、目視で微小ながんを完全に除去することは難しく再発の原因となっている。当研究室ではこれまでに、アミノペプチターゼを標的とした蛍光プローブを開発し、ヒト手術検体を用いた実験で乳癌や食道癌の迅速検出に成功してきた。これにより術中の蛍光イメージングガイド手術への期待が高まった一方、胃癌や肺癌、脳腫瘍などのがん種では、酵素活性の差異が顕著でない為可視化できない事も明らかとなった。そこで本研究では、より広いがん種に対するイメージングの達成に向け、糖鎖分解酵素を標的とした蛍光プローブ群の開発を目的とした。

【方法・結果】特定の糖鎖分解酵素はがん細胞で過剰発現していることに着目し、様々な糖鎖分解酵素を標的とした蛍光プローブ群を構築して、これまでに可視化出来なかったがん種を検出する蛍光プローブの探索を試みた。しかしながら、糖鎖の複雑な立体構造ゆえに、特に二糖以上の糖鎖を基質部位とした中規模模蛍光プローブ群を有機合成により作り出す事は困難であった。そこで我々は、糖鎖工学で汎用されている糖鎖合成酵素 Glycosynthase の反応条件を詳細に検討することで、糖鎖分解酵素を標的とした新たな蛍光プローブライブラリーを効率的に構築する戦略を確立した。さらに本戦略に則り、様々な糖鎖分解酵素活性を標的とした蛍光プローブ群の開発に成功した。続いて開発した蛍光プローブ群を、ヒト手術検体に適用し糖鎖分解酵素活性のスクリーニング評価を行った。その結果、中でも肺癌手術検体において、いくつかの蛍光プローブは腫瘍特異的に顕著な蛍光上昇を示す事が明らかとなった。今後、本検討で探索した蛍光プローブの臨床応用への有効性を示すべく、病理学的・組織学的検討を進めて行く予定である。