

28PA-am038S

疾患イメージングを指向した新規 Activatable 型カルボキシペプチダーゼ活性検出プローブの開発

○栗木 優五¹, 神谷 真子^{2,3}, 久保 秀正^{1,4}, 小松 徹¹, 上野 匡¹, 山下 俊², 国土 典宏², 浦野 泰照^{1,2,5} (¹東大院薬, ²東大院医, ³JST さきがけ, ⁴京府医大院医, ⁵AMED CREST)

【目的】当研究室では近年、アミノペプチダーゼ活性を検出する activatable 型蛍光プローブの開発と、これを用いたがんや唾液漏などの疾患に対する新規術中迅速イメージング技術の確立に成功した。一方でカルボキシペプチダーゼ (CP) は、ペプチド鎖の C 末端から1つもしくは複数のアミノ酸を認識し切断する酵素群であり、生体内の様々な生命現象や疾患との関連が多数報告されている。そのためこれらに対する activatable 型蛍光プローブは新たな疾患イメージングツールになりうると期待されるが、これまでその分子設計の難しさから報告例は皆無であった。そこで本研究では、幅広い CP に対する activatable 型蛍光プローブの設計原理の確立および生体サンプルへの応用を目指した。

【方法・結果】これまで CP の活性を検出する蛍光プローブの開発が難しかった原因は、CP が触媒する「脂肪族カルボキサミド→脂肪族カルボキシレート」という化学構造の変化を蛍光増大に繋げることが難しいことであった。そこで本研究では、ローダミン誘導体のスピロ環化平衡を利用することで、酵素反応後のダイナミックな蛍光増大を可能とする分子設計の確立に成功した。本分子設計に則り、CPA および CPB に対する新規 activatable 型蛍光プローブの開発に成功した。さらに開発したプローブを用いることで、生体イメージングへの展開が可能であることも明らかとなった。本発表では、プローブの分子設計および生体サンプルへの適用について発表する。

