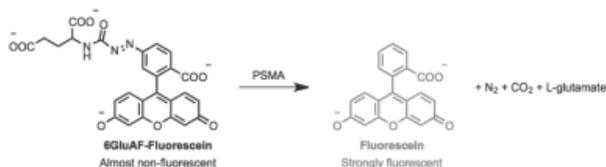


21T-am07S

PSMA 活性検出プローブによる前立腺がん蛍光イメージング

○山本 恭子¹, 河谷 稔¹, 山田 大介¹, 森川 鉄平¹, 神谷 真子^{1,2}, 久米 春喜¹, 浦野 泰照^{1,3,4} (¹東大院医, ²JST さきがけ, ³東大院薬, ⁴AMED CREST)

【目的】PSMA (Prostate specific membrane antigen)は、前立腺がんなどに高発現する腫瘍マーカーとして知られており、診断や治療の標的として近年注目を集めている。当研究室では、PSMA がアゾホルミル基を介してベンゼン環に導入したグルタミン酸を切断することを見出し、この加水分解反応を利用した PSMA 活性検出蛍光プローブ 6GluAF-Flu を開発した。6GluAF-Flu は d-PeT により消光しているが、PSMA によりグルタミン酸が切断されると、続いて脱炭酸・脱窒素反応が起こり、強蛍光性のフルオレセインが放出される(下図)。これまでに 6GluAF-Flu を用いて PSMA 発現細胞を”検出”できることが明らかとなっているが、フルオレセインの高い水溶性のために細胞を蛍光”染色”することは難しかった。そこで本研究では、色素骨格をより脂溶性の高い構造へ変換することで、PSMA との反応後に細胞内の蛍光染色が可能なプローブの開発を行った。



【方法・結果】色素骨格を Hydroxymethyl Rhodamine Green (HMRG), 2Me-TokyoGreen (2MeTG), Fluorescein methyl ester (FM)へ変換したプローブを合成し、PSMA 精製酵素との反応速度や前立腺がん由来培養細胞を用いた膜透過性の評価を行った。In vitro での検討において最も優れた性質を示した、2MeTG を色素骨格とする 2Me5GluAF-TG を用いて、ヒト前立腺がん手術検体のイメージング及び病理組織染色を行ったところ、蛍光を示した部位と PSMA を発現するがん部位は概ね一致し、世界で初めて臨床検体内のがん部位のライブイメージングに成功した。