

21T-am04

吸収波長変化を利用したプロテアーゼ活性検出近赤外蛍光プローブの開発と DPP-4 活性検出への応用

○星野 雄紀¹, 花岡 健二郎¹, 浦野 泰照^{1,2,3} (¹東大院薬, ²東大院医, ³AMED CREST)

【背景・目的】プロテアーゼは特定のペプチド配列を認識してペプチド結合を加水分解する酵素群であり、プロテアーゼ活性の制御不全は様々な疾患に深く関わっている。そのため、疾患のメカニズム解明を行う上でプロテアーゼ活性の検出は非常に重要である。一方、アミノペプチダーゼの一つであるジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) は 2 型糖尿病に対する有効な創薬標的であり、多くの DPP-4 阻害剤が開発されてきた。そのため、DPP-4 活性の可視化はそれら薬剤の生体内での薬効の理解に有用である。そこで本研究では、高い組織透過性と低い自家蛍光を示す近赤外光領域に吸収・蛍光を持ち、動物個体においても利用可能なプロテアーゼ活性検出蛍光プローブの分子設計法を確立し、さらにそれを DPP-4 活性検出プローブの開発へと応用した。

【方法・結果】近年当研究室における左右非対称 Si ロードミン類の合成法の確立研究において (*Chem Commun.*, 2018, 54, 6939)、近赤外蛍光色素である SiR640 のキサンテン環上 N 原子へのアセチル基の結合の有無によって吸収・蛍光波長が約 140 nm 長波長化することを見出した。そこで SiR640 に DPP-4 の酵素認識部位である Gly-Pro を結合させたプローブ合成し、DPP-4 精製酵素との反応性を調べたところ、速やかに反応し大きな蛍光上昇を示した。また本プローブは、培養細胞を用いた蛍光イメージングにおいても DPP-4 高発現細胞でのみ蛍光増大を示し、生細胞においても DPP-4 の酵素活性を検出することに成功した。

