

有機小分子蛍光プローブの精密設計に基づく、生細胞応答観測・in vivo がんイメージング
東京大学大学院薬学系研究科
浦野泰照

「生きている」細胞を「生きたまま」観測する技術として、蛍光プローブ、蛍光顕微鏡を用いた観察手法が近年汎用されている。本観察手法の実現には、観測対象分子に対する選択的な蛍光プローブが必要不可欠であり、現代の生物学研究では、GFP などの蛍光タンパク質をベースとするプローブと有機小分子をベースとするプローブが繁用されている。しかしながら後者の有機小分子蛍光プローブに関しては、汎用性のある設計法が確立していなかったため、実用的な蛍光プローブは数える程度しかないのが現状であった。

このような中、筆者らは新規蛍光プローブの効率的な開発を可能とする、論理的かつ汎用性の高いプローブデザイン法を、世界に先駆けて複数確立することに成功してきた。さらに本設計理念を拡張し、蛍光プローブ母核として有用な新規蛍光団である TokyoGreen 類などの創製にも成功し、これらの骨格を活用した全く新しい機能を有する多数の蛍光プローブの開発に成功してきた。具体的には、特定の活性酸素種(ROS)を高選択的に検出可能な蛍光プローブ群や、 β -ガラクトシダーゼなどのレポーター酵素活性、また様々な生体関連酵素反応を高感度に検出可能な蛍光プローブなどの開発に成功した。さらにごく最近、がん抗体やある種の糖タンパク質が、エンドサイトーシスにより選択的にがん細胞に取り込まれる現象を可視化するプローブの開発にも成功した。実際本プローブと蛍光内視鏡を組み合わせることで、生きている動物個体内の 1 mm 以下の微小がん部位を、明確に検出することにも成功した。

本研究会では、演者らが確立した蛍光プローブの設計法から、その活用による種々の蛍光プローブの開発事例、また開発したプローブを活用した生細胞イメージング・in vivo がんイメージング例まで、幅広く紹介する。

<最近の主な論文>

- (1) “A Simple and Effective Strategy to Increase the Sensitivity of Fluorescence Probes in Living Cells” S. Izumi, Y. Urano, T. Nagano *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 14533-14543 (2009).
- (2) “Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes” Y. Urano, D. Asanuma, H. Kobayashi *et al.*, *Nat. Med.*, **15**, 104-109 (2009).
- (3) “Design and Synthesis of Highly Sensitive Fluorogenic Substrates for Glutathione S-transferase (GST) and Application for Activity Imaging in Living Cells” Y. Fujikawa, Y. Urano, T. Nagano *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 10189-10200 (2008).
- (4) “Selective Photoinactivation of Protein Function through Environment-sensitive Switching of Singlet Oxygen Generation by Photosensitizer” T. Yogo, Y. Urano, T. Nagano *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **105**, 28-32 (2008).
- (5) “An Enzymatically Activated Fluorescence Probe for Targeted Tumor Imaging” M. Kamiya, H. Kobayashi, Y. Urano *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3918-3929 (2007).