

未来社会創造事業 探索加速型

「共通基盤」領域

年次報告書(探索研究期間)

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：浦野 泰照]

[東京大学・大学院薬学系研究科、医学系研究科・教授]

[研究開発課題名：新規寿命特性を持つ色素群の開発と定量的多重光イメージング技法の創製]

実施期間：令和4年4月1日～令和5年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「研究開発代表者」グループ(東京大学)

① 研究開発代表者:浦野 泰照 (東京大学・大学院薬学系研究科、医学系研究科、教授)

② 研究項目

- ・新規寿命特性を持つ色素群の開発
- ・新規寿命特性に基づく、がんイメージング蛍光・光音響プローブの開発
- ・新規 activatable 型がん光治療プローブ、プロドラッグ型抗がん剤の開発

§2. 研究開発成果の概要

本提案では、基底状態では開環構造と閉環構造の2つの平衡状態にある色素分子であり、これがトリガー光照射によって一過的な非平衡状態へと移行し、ここから特定の緩和時定数で平衡状態に戻る新規「寿命」特性を有する蛍光有機小分子、吸光有機色素を精密に設計・開発する。より具体的には探索研究期間内に、トリガー光照射によって一過的な非平衡状態を生成する spiro 環化型蛍光・光音響色素を開発し、また分子内置換基の求核性を精密に制御することで、非平衡状態からの緩和寿命が msec のものから sec オーダーのものまで、同一蛍光波長で異なる寿命を示す分子骨格開発を達成する。本年度は、昨年度に開発した photochromic 特性を有する新規色素分子をビーズにラベルし、蛍光顕微鏡下でイメージングによって目的機能の検証を行った。さらに各種ターゲット部位を導入した誘導体を合成し、生細胞の特定オルガネラに色素を集積させ、この蛍光がトリガー光照射によって増大すること、また一定の時定数を持って減衰することを確認し、always-on 型の色素との共投与によって、同一波長の蛍光観察で2種類の色素由来のシグナルを明確に弁別することにも成功した。

新たながんイメージング・治療プローブの開発によるセラノスティクス医療創成研究に関しては、蛍光プローブライブラリーを活用して臨床外科医と共同して有効ながんバイオマーカーのスクリーニング探索を行い、肺がんに関しては英語原著論文を公表し、卵巣がん腹膜播種に関しては有効な新規プローブの発見と責任酵素の同定を完了した。プロドラッグ型抗がん剤開発については、独自の分子骨格の構築に成功し、生細胞系、in vivo モデル動物系での機能検証を完了した。

【代表的な原著論文情報】

1. Kawashima S, Yoshida D, Yoshioka T, Ogasawara A, Fujita K, Yanagiya M, Nagano M, Konoeda C, Hino H, Kitano K, Sato M, Hino R, Kojima R, Komatsu T, Kamiya M, Urano Y, Nakajima J. Rapid imaging of lung cancer using a red fluorescent probe to detect dipeptidyl peptidase 4 and puromycin-sensitive aminopeptidase activities. *Sci Rep.* 2022, 12: 9100. doi: 10.1038/s41598-022-12665-9.
2. Koda K, Keller S, Kojima R, Kamiya M, Urano Y. Measuring the pH of Acidic Vesicles in Live Cells with an Optimized Fluorescence Lifetime Imaging Probe. *Anal Chem.* 2022, 94: 11264-11271. doi: 10.1021/acs.analchem.2c01840.
3. Kuriki Y, Yoshioka T, Kamiya M, Komatsu T, Takamaru H, Fujita K, Iwaki H, Nanjo A, Akagi Y, Takeshita K, Hino H, Hino R, Kojima R, Ueno T, Hanaoka K, Abe S, Saito Y, Nakajima J, Urano Y. Development of a Fluorescent Probe Library Enabling Efficient Screening of Tumour-imaging Probes Based on Discovery of Biomarker Enzymatic Activities. *Chem. Sci.* 2022, 13: 4474-4481. doi: 10.1039/D1SC06889J