

当該研究分野区分		キーワード: バイオイメージング、ケミカルバイオロジー
分野大区分:	保健	
分野小区分:	薬学	

シーズのテーマ:

蛍光性顔料色素を用いたバイオイメージング剤の開発

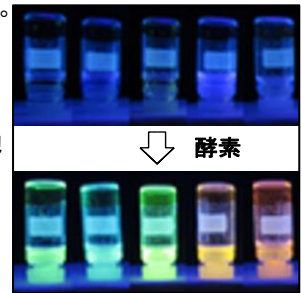
【所属】	
氏名:	大坪 忠宗(おおつぼ ただむね)
学部:	薬学部
学科:	薬学科
職階:	准教授
連絡先:	t-ootubo@ps.hirokoku-u.ac.jp

【研究の概要】

市販のバイオイメージング剤にはパラニトロフェノール誘導体(PNPs)による比色測定用基質、インドキシル誘導体(Xs)による組織染色用基質、クマリン骨格やフルオレセイン骨格を持つ誘導体(4MUs)による蛍光測定用基質がある。PNPsは、肉眼で識別可能である反面、培養液の着色による影響を受けやすく感度が低いなどの問題がある。Xsは組織染色可能な数少ない基質であるが、比色であるため感度や精度に問題がある。さらに、4MUsは、自己吸収や自家発光の影響を受けやすく、また蛍光の強弱がイオン型/分子型で決まるため、低pH領域での測定や測定結果の単純比較には適さない。

こうした問題点を解決して、簡便かつ感度・精度・組織染色性を同時に兼ね備えた人工基質の開発した。開発した人工基質類を用いたバイオイメージングへの代表的な適用は以下の通りである。

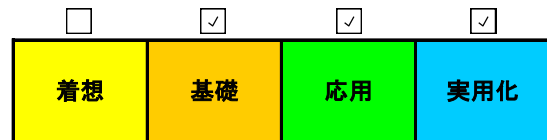
- ・培養液への拡散を抑制した色素でありながら、蛍光強度と酵素量は線形性を示し、定量性があることを明らかとした¹⁾。
- ・ラットに胆がんした標品や、ヒトがん摘出標品のがん細胞を蛍光染色できることを明らかとした²⁾。
- ・インフルエンザウイルスについては、Xsによる検出感度を1000倍程度以上回る感度・10分の一の所要時間で検出可能である。(投稿中)
- ・インフルエンザウイルスA/B型、ヒトパラインフルエンザウイルス、センダイウイルスの感染細胞を迅速(10分以内)に細胞固定することなく検出可能である。(投稿中)
- ・ホルマリン固定した感染細胞は、抗体染色と二重染色も可能であり、抗体検出と本基質による検出がよく一致する。(投稿中)



【研究の特長・従来技術との比較】

既存の人工酵素基質は、取り扱い容易で安価であるが精度・感度・定着性に劣るパラニトロフェノール誘導体、汎用性が高く組織染色可能であるが感度・精度に劣るインドキシル誘導体、汎用性が高くかつ比較的安価・高感度であるが組織染色が出来ないクマリン誘導体が知られており、いずれも多種多様な酵素用基質が市販されている。しかしながら、単体で組織染色可能でありながら、高精度・高感度な測定・検出を可能とするものは知られていない。本件では、高感度な蛍光測定法を用いつつ、従来色素の問題点である精度を大幅に改善し、さらに組織染色可能な人工酵素基質を開発し、以ってウイルス検出・細菌検出・がんイメージング・発生学研究に寄与し、ひいては薬剤開発に寄与するものである。

【研究の状況】



【課題、今後の方向性】

開発済みの酵素基質は、無固定細胞や組織切片を用いて蛍光染色可能であることが明らかとなっている。しかしながら染色後、一定時間経過すると色素の細胞膜透過が観測され、結果として蛍光画像がにじむことも明らかとなりつつある。今後、化学結合による色素の固定化、細胞内外の染め分けを可能とする誘導体の開発、発光波長の赤色シフト化が課題である。

【用途・効果】

- 感染症の高感度迅速診断
- がんをはじめとするバイオイメージング
- 新規薬剤開発におけるハイスループットスクリーニング手法の提供
- 薬剤・酵素等の相対的活性指標の提供

【関連資料・文献・参考事項】

- 1) Otsubo, T.; Minami, A.; Fujii, H.; Taguchi, R.; Takahashi, T.; Suzuki, T.; Teraoka, F.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2245–2249.
- 2) Akira Minami, A.; Otsubo, T.; Ieno, D.; Ikeda, K.; Kanazawa, H.; Shimizu, K.; Ohata, K.; Yokochi, T.; Horii, Y.; Fukumoto, H.; Taguchi, R.; Ishibashi, S.; Takahashi, T.; Oku, N.; Suzuki, T. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e81941