スマート蛍光プローブの精密開発による 新たな分子イメージング

東京大学大学院医学系研究科

浦野 泰 照*

New molecular imaging with precisely designed smart fluorescence probes

We succeeded to construct several versatile rational design strategies for novel fluorescence probes. Indeed, based on these design strategies, various novel fluorescence probes were successfully developed including those for reactive oxygen species, reporter enzymes.

Here, I will describe the details of probe design as well as some imaging results with our novel smart probes.

筆者らはこれまでに、新規有機小分子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、世界に先駆けて確立することに成功し、特定の活性酸素種を検出可能な蛍光プローブ群や、さまざまなレポーター酵素、生体関連酵素活性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てきた。

本稿では、プローブのデザイン法から、開発したスマートプローブの活用による種々のイメージング例まで幅広く概説する。

Yasuteru Urano*

Key words : fluorescence probe, photoinduced electron transfer, reactive oxygen species, reporter, enzyme, cancer imaging

近年、生命現象の解析や病態要因の解明などにおいて、“生きている状態の生物試料”における種々の生理活性物質の動態をリアルタイムに観測することがきわめて重要であることが、強く認識されるようになってきている。このような観測を実現する技法として、現在、観測対象分子を高感度に可視化する蛍光プローブを用いて、蛍光顕微鏡下で生細胞応答を観測する技法が広く汎用されている。

これまでに開発されてきた蛍光プローブは、GFP (green fluorescent protein) などの蛍光蛋白質をベースとするものと有機合成小分子をベースとするものに大別される。蛍光蛋白質をベースとするプローブは、遺伝子導入によって細胞に発現させるだけで簡便にイメージングが可能であるという特長を持ち、キナーゼ活性からカルシウムイオンの動態など、さまざまなイベントを可視化するプローブが開発されてきた。これらのプローブの作動原理は、主に二つの蛍光蛋白質間のエネルギー移動 (FRET :

Förster resonance energy transfer) であり、蛍光波長の変化を検出することで検出対象分子の存在の可視化を実現している。これらのプローブは、遺伝子でコードされているため、構成アミノ酸の point mutation によって網羅的にヴァリエントを作成し、最もよい応答を示すものを探し出すという開発手法が可能であることも大きな利点である。

一方で、trial and error 式の開発しかできないため、検出対象分子のレパートリーはそれほど広くない点が問題であり、その他、細胞内のプローブ発現量を制御することが難しい点、蛍光蛋白質中の蛍光団の生成に時間がかかる点、また蛍光スペクトルの幅が広く多色検出が困難である点などが問題点としてよくあげられている。

一方で、有機小分子をベースとするプローブは、細胞外液に添加するだけですべての細胞に、速やかにかつ濃度を制御して導入可能であるなどの特長を有するため、多種多様なプローブの開発が強く望まれている。

本プローブ群の検出原理としては、FRET よりも

* Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

むしろ蛍光消光(quenching)がよく用いられている。すなわち、それ自身は何らかの消光過程の存在により無蛍光であるが、これが観測対象分子と反応、結合することで強い蛍光を発するようになる蛍光プローブ分子が数多く開発されてきた。

図 1a に、このような合成小分子蛍光プローブを用いて、“生きている”細胞を“生きたまま”観測する手法の原理を簡潔にまとめた。観測対象とする生理活性分子(▽)の検出を考えると、ほとんどの生理活性物質は無色であるため、光学顕微鏡でただ観察してもその動きを知ることは出来ないが、▽と反応・結合することではじめて蛍光を発する合成小分子蛍光プローブを細胞内に存在させることで、▽の動きを蛍光の変化として、高感度かつリアルタイムに追うことが可能となる。

たとえば、 Ca^{2+} イオンが細胞内の情報伝達を司る代表的なセカンドメッセンジャーとして働いていることは、すでに疑いのない事実であるが、これは Ca^{2+} イオンを選択的に蛍光検出可能な蛍光プローブの開発によるところがきわめて大きい。代表的な Ca^{2+} イオン検出蛍光プローブである fluo-3 の構造と Ca^{2+} イオン検出の原理を図 1b に示した。Fluo-3 は、フルオレセイン骨格と Ca^{2+} イオンキレーターである BAPTA 部位とが融合した構造であるが、 Ca^{2+} フリーの状態ではほぼ無蛍光であり、これが Ca^{2+} イオンと結合することでその蛍光強度が 36~40 倍に上昇するため、 Ca^{2+} イオン検出蛍光プローブとして機能する¹⁾。

分子内光誘起電子移動に基づく蛍光プローブの論理的精密設計法の確立

上述のように、生細胞観測にきわめて重要な役割を果たす蛍光プローブであるが、これまでに開発されてきた有機小分子蛍光プローブのほとんどは trial and error 方式で開発されてきており、望みの機能を実現する蛍光プローブを狙って開発することはきわめて困難であった。この理由として、現代の最新の量子化学計算を駆使しても、新たな有機化合物の蛍光特性、なかでもその明るさ(蛍光量子収率)を正確に予測することはほぼ不可能であり、それら新

図 1

a: 蛍光プローブの機能. b: 代表的な Ca^{2+} イオン検出蛍光プローブ fluo-3 の、 Ca^{2+} イオン結合前後における蛍光特性変化

規物質を実際に合成し、蛍光特性を実測してみるまで、光るか光らないかはわからないことがあげられる。

よってこれまで、もともとは無蛍光性であり、▽と反応・結合することではじめて蛍光を発する蛍光プローブを開発するには、試行錯誤に基づくことが一番の近道であったが、この方法では新たな検出対象分子を可視化する蛍光プローブを開発できる保証はまったくなく、実際これまでに開発されてきた蛍光プローブのターゲットは、各種典型金属イオンなど非常に限られたものであった。

そこで筆者らは、このような状況を打破し、目的の機能を有する蛍光プローブを論理的に精密に設計することを目標とした研究を行ってきた結果、光誘起電子移動(photoinduced electron transfer: PeT)を設計原理とする蛍光プローブの論理的なデザイン法を確立することに成功した。

すなわち、たとえば代表的な蛍光分子であるフルオレセインは、分子をベンゼン環部位と蛍光団であるキサントレン環部位の2部位に分けて考えることが可能であり、分子内 PeT によりその蛍光特性を精

図2 分子内光誘起電子移動に基づく蛍光プローブの論理的設計法の確立

- a: 代表的な長波長励起蛍光分子であるフルオレセインは二つの部位に分割して考えることができる。
- b: フルオレセイン誘導体の蛍光量子収率は、ベンゼン環部位の HOMO エネルギーレベルに依存した光誘起電子移動の概念によって、精密に予測することが可能である。
- c: これまでに確立した、光誘起電子移動に基づく蛍光プローブの論理的精密設計法の一例

密に制御可能であることを見出した(図 2a)。

具体的には、ベンゼン環部位の HOMO エネルギーレベルがある値よりも高いフルオレセイン誘導体はすべてほぼ無蛍光であり、これが低い誘導体は全てフルオレセインと同等の強い蛍光を発することが明らかとなった(図 2b)^{2,3)}。

なぜ一般に、予測不可能であった蛍光特性を、筆者らの手法を用いた分子設計では予測可能となったかを簡単に述べるならば、筆者らの手法では蛍光団であるキサンテン環にはまったく修飾を加えておらず、蛍光団とは π 電子共役していないベンゼン環部位に修飾を加えているため、蛍光団自身の基本的な特性は損なわれていないことがあげられる。

実際、この手法に基づく分子設計では、その吸収・蛍光スペクトルはほとんど変化せず、量子収率のみが変化するなど、蛍光団自身の基本的な特性は保たれていることが明らかとなっている。

以上の知見を発展させることで、筆者らは、図 2c

に示した蛍光プローブの論理的設計法の確立に成功した。すなわち、ある観測対象分子に対する蛍光プローブの開発を考える際、その観測対象分子と特異的に結合・反応し、かつその反応前後で基質の HOMO エネルギーレベルが大きく低下する化学反応(分光学的な変化は一切必要ない)さえ知っていれば、これを活用して反応前は PeT によりほぼ無蛍光であり、反応後に PeT が起こらなくなることで強い蛍光を発するプローブを論理的に開発することが可能となった。

各種活性酸素種(ROS)、および関連酵素活性の選択的検出を可能とする蛍光プローブの論理的開発

活性酸素種(ROS)は、炎症、がんなど多くの疾患に関わるとされ、また近年では細胞内情報伝達物質としての役割も持つとの指摘もあり、ますます注目を集めている。一口に ROS といっても、スーパー

オキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカル、一重項酸素など多くの種が存在し、これらはそれぞれ特徴的な化学反応性を持つことから、生体内においても異なる役割を持つ可能性も高い。

ROS 検出用蛍光プローブは、筆者らの研究以前にもいくつか開発され、なかでもジクロロフルオレセインの2電子還元体である DCFH(dichlorodihydrofluorescein)が広く用いられてきた。しかしながら、DCFH には ROS 間の特異性はまったくなく、また励起光を当てただけで ROS の有無にかかわらず大きく蛍光が増大してしまう欠点を持っており、生物学的に意味あるデータを得ることは困難であった。

そこで筆者らは、上述の蛍光プローブデザイン法を活用し、ある特定の活性酸素種のみを検出可能な蛍光プローブの精密設計を試みた結果、多数の新規蛍光プローブの開発に成功した⁴⁻⁷⁾。たとえば一重項酸素(図 3a)とパーオキシナイトライト(図 3c)とをそれぞれ高選択的かつ高感度に検出可能な蛍光プローブは、前者はアントラセンからエンドパーオキシサイドを生成する化学反応^{3,4)}を、後者はフェノールのニトロ化反応⁶⁾をそれぞれ鍵化学反応として活用することで、論理的にそれぞれの蛍光プローブを開発することに成功した。

さらに、好中球に含まれるミエロパーオキシダーゼによって産生される ROS であり、高い活性を有する hROS の一種である次亜塩素酸を特異的に検出可能な蛍光プローブ HySOx の開発にも成功した⁷⁾。そのプローブ設計原理は、これまで紹介してきた PeT とは異なり、ローダミン骨格の分子内閉環・開環平衡の制御に基づくものであり、HySOx プローブ自身は色も蛍光も持たない化合物であるが、これが次亜塩素酸イオンと反応すると通常のローダミン蛍光を発する生成物へと変化する(図 3d)。

本プローブは、抗光褪色性のローダミンをその母核とするものであるため、同一視野の連続観察時におけるプローブの褪色がまったく見られないなど、きわめて生細胞イメージングに適した性質を持つ。実際、ブタ好中球によるザイモザン貪食時に生成する次亜塩素酸のリアルタイム連続観測を試みたところ、ザイモザンを貪食して生成したファゴソーム内

のみに、貪食のタイミングときわめてよく相関して、強いローダミン蛍光が生成することが観測された。

本結果は、好中球の活性化による次亜塩素酸生成をリアルタイムで可視化したはじめての例であり、白血球の生理作用解析や、医薬品開発に大きな力を発揮するものと期待している。

TokyoGreen 骨格の創製に基づく、各種加水分解酵素・反応可視化蛍光プローブの開発

さらに筆者らは、フルオレセインの骨格構造を PeT の観点から見直すことで、新たな蛍光プローブデザイン法に繋がる誘導体群の創製に成功した。すなわち、上記の PeT の考え方によれば、カルボキシ基は他の官能基に変換することが可能なはずであると考え、メチル基、メトキシ基など他の官能基に置換した誘導体の開発に成功した(図 4a)。驚いたことに、これらの単純なフルオレセイン誘導体は新規化合物であり、また以下に詳述するようにこれらはきわめて有用な蛍光プローブ母核となるものであったため、これらの新規蛍光骨格を TokyoGreen(以下 TG)と命名した⁸⁾。

つぎに、これら TGs の蛍光特性を精査した結果、ベンゼン環 HOMO エネルギーレベルの上昇により蛍光量子収率が減少するという PeT の原理に一致した結果が得られたばかりでなく、蛍光 On/Off の境界はキサンテン環部位の水酸基がアニオン型である場合と、分子型である場合で大きく異なることも明らかとなった(図 4b)。本知見はプローブ設計の観点から非常に有用である。

すなわち、図 4b のオレンジの枠で囲った m-メトキシトルエンをベンゼン環部位として持つ TG は、キサンテン部位がアニオン型の時は強蛍光性である一方、分子型になるとほぼ無蛍光であるという特異な性質を有するキサンテン系色素といえ、きわめて有用な蛍光プローブ母核となり得ることを示している。

以下、本特性を活用して開発に成功した各種加水分解酵素・反応可視化蛍光プローブを紹介する。

まず、 β -ガラクトシダーゼ活性検出蛍光プローブ TG- β Gal(図 4c)を紹介する。

図3 確立した設計法に基づき開発に成功した、各種活性酸素種を種特異的に検出可能な蛍光プローブ群
 a : 一重項酸素検出蛍光プローブ DPAX, DMAX 類. b : 強い酸化活性種 (hROS) のみを検出するプローブ HPF, APF
 c : ニトロ化ストレス検出蛍光プローブ NiSPY 類. d : 次亜塩素酸特異的、抗光褪色性蛍光プローブ HySOx

図4 新規蛍光骨格 TokyoGreen 類の創製とこれに基づく各種蛍光プローブの開発
 a : 新規フルオレセイン誘導体 TokyoGreens の創製. b : TokyoGreens の特徴的な蛍光特性
 c : TokyoGreen 骨格を活用した、高感度かつ生細胞系での使用が可能な世界初の β -ガラクトシダーゼ検出蛍光プローブ TG- β Gal の開発. d : 新規 Caged 蛍光色素 (Caged TG 類) の開発

図5 高選択的 *in vivo* 蛍光がんイメージングの実現

- a : がん抗体や各種タンパク質のがん細胞特異的なエンドサイトーシスと、エンドソームが最終的にライソソームへと運搬されることを活用した、高選択的がんイメージング戦略
- b : 弱酸性環境ではじめて蛍光を持つ新規蛍光プローブ群の開発
- c : 腹腔播種がんモデルマウスへの腹腔内投与による高選択的がんイメージング
- d : 肺がんモデルマウスへの静脈注射による高選択的がんイメージング

TG- β Gal は、m-メトキシトルエンをそのベンゼン環部位とする TG 類であり、このプローブ自身のキサンテン環部位の水酸基は、ガラクトースと結合しているエーテル構造となっており、よって pH 7.4 の水溶液中でも分子型をとる結果、ほぼ無蛍光性である。これが β -ガラクトシダーゼにより特異的に加水分解されることで、キサンテン環部位の水酸基はフリーとなるが、その pKa が約 6.2 であるため脱プロトン化してアニオン型となるため、生成物である 2-OMe-4-Me TG は強い蛍光を発する。すなわち、本プローブは β -ガラクトシダーゼ活性検出蛍光プローブとして機能する。実際、本反応前後での蛍光増大率は約 800 倍にも達し、きわめて鋭敏に β -ガラクトシダーゼ活性検出が可能である。

β -ガラクトシダーゼは、レポーター酵素として最

も汎用されているが、これまでの検出法は X-Gal 染色などの吸光法を原理とするものがほとんどであり、原理的に高感度であるはずの蛍光法が用いられることは非常に少なかった。今回、開発に成功した TG- β Gal は分子内に糖部位を一つしか持たず、これが加水分解される 1 段階の反応で、従来から知られている蛍光プローブ (fluorescein-di- β -galactoside : FDG, 図 4c) の 2 段階分に相当する最大の蛍光強度変化を生じるように設計されているため、非常に感度良く β -ガラクトシダーゼ活性を検出することが可能となった。本プローブは生細胞系への適用が可能であり、実際図 4c に示したように、生細胞系における β -ガラクトシダーゼの高感度検出に世界で初めて成功した^{8,9)}。

上述の設計法で用いるアルキル基部位は、もちろ

んガラクトースに限られるものではない。これを光解除性保護基であるニトロベンジル基とすれば、いわゆる caged 蛍光色素が誕生する。実際、本設計法に基づいて開発された TG-NPE は、それ自身は分子内 PeT の結果ほぼ無蛍光であり、ここに 350 nm の解除光を照射することで大きな蛍光増大を示す caged 蛍光色素として機能する。TG-NPE は上述の TG-βGal と同様、1 段階の光解除性保護基の脱離により最大の蛍光強度変化を生じるため、従来色素にくらべきわめて短時間の解除光照射で単一細胞の蛍光染色が可能であることも示された(図 4d)¹⁰⁾。

蛍光イメージングプローブの精密設計に基づくがん選択的光イメージング

臨床的な観点からがんは、発見時の進行度により患者の予後が大きく左右されることが一般的に知られており、実際胃がん、肺がん、結腸がん、乳がんなど主要部位のがんにおいて、がんの早期発見の重要性が示されている。

従来、がん診断には、PET、SPECT、MRI、および US 技法などが用いられてきたが、これらの技法で得られる画像は、簡潔に言えばプローブの集積度の画像である。すなわち、がん集積性の高いプローブが、がんに集積する性質を利用して、がんの画像化を実現するものである。しかし、全プローブ分子ががんのみに集積するわけではなく、代謝、排泄に関わる臓器である肝臓や腎臓への集積や、非特異的に正常部位へと吸着・分布するプローブも多い。よって全身スキャン時にはこれが大きなバックグラウンドシグナルとして画像化されてしまい、結果として小さながん部位を見逃してしまう可能性がかなり高い(図 6a)。

また、たとえば FDG-PET は、がん細胞が異常に高い代謝活性を持ち、活動のエネルギーである糖を多く取り込むことを利用したプローブであるため、同様に糖を大量に取り込む臓器である脳や心臓、また細胞活動性の高い炎症部位も強いシグナルを発するなど、がん特異性の問題も依然として残っている。

上述の臨床画像取得技法と比較して、光を検出原理とする技法は、光の組織透過性の問題から第一選

択の技法としては敬遠されてきた。しかしながら筆者は、蛍光を原理とする分子イメージングに基づく画像取得技法は、従来の技法では実現不可能ながん部位と正常部位の質的な差異を見分けて、これを画像化することが可能であり、高感度かつ高選択的ながんイメージングが可能となるのではと考えた(図 6b)。もちろんこのようながん部位特異的な蛍光イメージングを実現するためには、がん部位を見分けてその蛍光特性が大きく変化する蛍光プローブの精密設計・開発が必須となる。

一般に、動物個体における *in vivo* がんイメージングを考える場合、有機小分子である蛍光プローブ単体の体内動態を精密に制御し、高いがん選択性を付与することはほぼ不可能である。そこで筆者は、米国国立衛生研究所の小林久隆先生と協同して、有機小分子プローブ単体ではなく、がん選択的に取り込まれる抗体とこれががん細胞に取り込まれたことを検知する機能を持つ有機小分子プローブと組み合わせる戦略で、高選択的 *in vivo* がんイメージングの実現を図った¹¹⁾。以下、その概略を紹介する。

がん細胞に選択的に取り込まれる抗体は、現在では抗体医薬として治療に用いられているなど、すでに数多く開発されている。これら抗体の細胞への取り込みは、細胞表面抗原への結合をトリガーとするエンドサイトーシス経路で起こり、抗体は最終的に細胞内オルガネラの一つであるリソソームへと運搬される。すなわち、細胞内リソソームの特徴的な環境を認識してはじめて蛍光性となる蛍光プローブを開発し、これをがん特異的抗体に結合させたプローブ複合体を作成すれば、高選択的 *in vivo* がんイメージングを実現できるものと考えた(図 5a)。

具体的には、リソソーム内は通常細胞内・外の環境と異なり弱酸性であることに着目し、中性条件下では蛍光を持たず、弱酸性環境を検知してはじめて光る蛍光プローブの開発を行った。すなわち、アニリン部位を酸性環境認識部位、BODIPY を蛍光団とし、アニリン部位がプロトン化されていないときは分子内 PeT により消光し、酸性環境下でプロトン化されると高蛍光性へと変化するプローブを設計、開発した。さらに、アニリン部位として各種アルキル置換基をアミノ基上に導入することで、

図6 従来のがん診断技法と、筆者らが今回開発することに成功した蛍光を活用した高選択的ながんイメージング手法

a : PET, MRI などの “Always ON” プローブによるがんイメージング法

b : 今回確立した “Activatable” 蛍光プローブの精密設計による微小がんイメージング手法

pKa(蛍光・無蛍光の境目となる pH)の異なる一連の弱酸性環境検出蛍光プローブ群の開発にも成功した(図5b)。そこでこれらの小分子蛍光プローブを、代表的ながん特異的抗体である herceptin へと共有結合させ、がんイメージングプローブ複合体を作成した。

つぎに、開発したプローブ複合体を、herceptin を取り込むことが知られている HER2(上皮成長因子受容体の一つ、乳がんなどで亢進していることが知られている)を発現している培養細胞系へと適用した。まず、コントロールとして、pHに関係なく常に強い蛍光を発する蛍光団を結合させた抗体(以下 Always ON と表記)を細胞外に加えると、加えた直後から細胞膜上に強い蛍光が観察された。これは herceptin が HER2 受容体に結合していることを示している。2時間ほどたつと、細胞内にもエンドソーム、ライソソームに由来するドット状の明るい蛍光

が観測された。

本結果は、Always ON プローブでは、がん細胞に取り込まれずに残る薬剤によるバックグラウンド蛍光がきわめて強いことを示すものであり、このような単純な蛍光団-抗体の複合体ではがん部位選択的な検出は不可能であることを示すものである。

一方、弱酸性環境下ではじめて蛍光を発するプローブを結合させた抗体(以下 “pH-activatable” と表記)を適用した系では、プローブ添加直後はまったく蛍光が観察されなかった。本系でも、herceptin と HER2 は Always ON プローブの場合と同じく強く結合しているはずであるが、プローブは pH7.4 の細胞外に存在するため、細胞膜上には蛍光が観測されなかったと考えられる。その後、プローブはエンドサイトーシスによって徐々に細胞内へと取り込まれ、リソソーム内へと運搬され、2時間ほどすると細胞内にのみ明るいドット状の蛍光が観察

されはじめた。これは24時間以上持続し、最終的にはかなり明るい蛍光を発するようになった。

以上の結果は、がん細胞に取り込まれることではじめて蛍光を発するという、当初期待した通りの機能を有することを端的に示すものである(図5c)。

そこでつぎに、HER2陽性がん細胞を肺に転移させたがんモデルマウスに、静脈内注射によりプローブを投与し、1日後に開腹して肺の蛍光スペクトルイメージングを行った。その結果、Always ONプローブを投与したマウスでは、がん部位だけでなく、筋肉組織や血中など、体内の至るところが蛍光を発しており、微小がんのイメージングは不可能であったのに対して、弱酸性環境下ではじめて光るpH-Activatable 蛍光プローブを結合させた抗体を投与したマウスでは、がん部位のみが高選択的に蛍光を発しており、バックグラウンド蛍光はきわめて低いレベルに抑えられることが明らかとなった(図5d)。

つぎに、心臓と肺を体外に取り出して *ex vivo* イメージングを行ったところ、Always ON プローブを投与したマウスではがん部位のみでなく、肺の表面や心臓からも蛍光が観測されたのに対して、弱酸性環境検出 pH-activatable プローブを投与したマウスでは、がん部位のみが強い蛍光を発しており、1 mm 以下のごく微小ながんであっても、これを高感度・高選択的に蛍光イメージング可能であることが明らかとなった(図5d)。

さらに、腹腔播種がんモデルマウスへと本設計指針と同様のプローブを適用し、生きているマウス中にできている微小がんを、蛍光内視鏡を使うことで可視化することにも成功し、本手法が実際のがん診断、手術に直結する技術であることも確かめられた。

具体的な動画などは、参考論文¹¹⁾を参照していたければ幸いである。

おわりに

筆者らが最近確立することに成功した有機小分子蛍光プローブの論理的な設計法により、開発可能な蛍光プローブの種類は飛躍的に増大し、実際、本稿

で紹介してきたように、生きている生物試料の中で起こる各種イベントを可視化する新規蛍光プローブ群の開発に成功した。

開発した蛍光プローブ群は、細胞培養液に添加するだけで、容易に細胞膜を通過して生きている細胞に負荷することが可能であり、すぐにでも生物学領域研究に適用可能な実用性を持っている。また、従来培養細胞系が主な対象であった蛍光プローブ技術を、*in vivo* 用のプローブを精緻に設計・開発することで、きわめて高精細な *in vivo* がんイメージングへと適用拡大することが可能であることを明確に示すことにも成功した。

確立に成功したがんイメージング技術は、遺伝子操作を一切用いていないため、その安全性が高い点も大きな特長であり、患者さんに手術前日に上述のプローブ類を少量投与するだけで、術者が治療すべきがん部位を明確に判断でき、的確な蛍光内視鏡下手術、あるいは開腹外科手術時が可能となる日も近いと大いに期待している。

本稿で紹介したがんの蛍光イメージング研究は、米国 NIH/NCI の小林久隆主任研究員との共同研究であり、小林先生のアイディアなくしては達成できなかった成果ばかりである。また、がんイメージングプローブの開発は、当研究室助教の神谷真子博士と東京大学大学院医学系研究科助教の浅沼大祐博士とともに遂行してきたものである。この場をお借りして、以上のみなさまに深謝いたします。

文 献

- 1) Minta A et al. : J Biol Chem 264 : 8171-8178, 1989.
- 2) Miura T et al. : J Am Chem Soc 125 : 8666-8671, 2003.
- 3) Tanaka K et al. : J Am Chem Soc 123 : 2530-2536, 2001.
- 4) Umezawa N et al. : Angew Chem Int Ed 38 : 2899-2901, 1999.
- 5) Setsukinai K et al. : J Biol Chem 278 : 3170-3175, 2003.
- 6) Ueno T et al. : J Am Chem Soc 128 : 10640-10641, 2006.
- 7) Kenmoku S, et al. : J Am Chem Soc 129 : 7313-7318, 2007.
- 8) Urano Y et al. : J Am Chem Soc 127 : 4888-4894, 2005.
- 9) Kamiya M et al. : J Am Chem Soc 129 : 3918-3929, 2007.
- 10) Kobayashi T et al. : J Am Chem Soc 129 : 6696-6697, 2007.
- 11) Urano Y et al. : Nat Med 15 : 104-109, 2009.