

## [課程－2]

### 審査の結果の要旨

氏名 鹿 島 大 幹

蛍光イメージングは、蛍光プローブを用いて生体内における特定の生命現象や病変の情報をリアルタイムで描出する手法である。本研究では 1) 細胞内滞留性ケージド蛍光団と 2)  $\beta$ -Galactosidase 検出橙色蛍光プローブの二種類の新規蛍光プローブを設計・開発した。

ケージド蛍光団とは、光照射前は弱蛍光性だが、光照射を行うことで元の蛍光性が回復するという性質を有する光機能性小分子である。一方、既存のケージド蛍光団は、十分な細胞膜透過性と細胞内滞留性兼ね備えていないものが殆どであり、また標的以外の細胞にも毒性を与えてしまうことや細胞固定に耐性が無く免疫染色との併用が困難であるという課題があった。そこで本研究では、光照射前は無蛍光性で細胞膜透過性があるが、光照射後にはじめて蛍光性が回復し細胞内に滞留するケージド蛍光団の開発を行った。結果、開発した新規のケージド蛍光団は、一細胞レベルの蛍光ラベル化や長時間観察が可能であり、光照射の有無に関わらず細胞毒性が低いことも示唆する結果を得られた。加えて、ショウジョウバエ組織を用いることで組織適用の評価も行い、免疫染色との併用も達成した。

一方、当研究室ではがんにおいて発現が亢進している酵素を標的とした **Activatable** 型蛍光プローブの開発を行うことで、がんの特異的な蛍光イメージングを行ってきた。そこで、がん部位を更なる高感度・高特異度で検出するべく、複数の標的酵素を同時に多色イメージングすることを目指し、緑・赤色蛍光色素と併用可能な黄色蛍光プローブの開発を行った。**Activatable** 型プローブとして機能しつつ橙色蛍光を示す色素骨格を開発すべく、色素の蛍光制御に重要な分子内求核基の変更やその周囲の分子修飾を通して 10 種 20 化合物を一から合成・探索することで、最適色素骨格を見出した。本色素骨格を基に開発した蛍光プローブは標的酵素選択的に反応が進行し、想定していた蛍光団を生成することが確認された。細胞適用評価において標的酵素の発現した細胞選択的な蛍光イメージングを達成した。今後の展望として、標的酵素の拡充と多色イメージング検討により、更なる高精度がんイメージングを行うことで、術中診断ガイドやがんの性状解析への貢献を目指す。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。