

財団使用欄

平成31年2月28日 受理
No. 3

完了報告書

(兼 会計報告書)

平成31年 2月 25日

公益財団法人 シオノ健康財団
理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 浦野 泰照



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	新規シアリダーゼ活性検出蛍光プローブの開発による術中迅速がんイメージングの実現
------	---

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	ウラノ ヤステル 浦野 泰照	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	同上		
	住 所	〒113-0033 文京区本郷 7-3-1 (TEL) 03-5841-4850 (FAX) 03-5841-4855 (E-mail) uranokun@m.u-tokyo.ac.jp		
	連絡先 ・ 郵送先	〒 同上 (TEL) (FAX) (E-mail)		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

(1) 活動成果

【目的】

がんは日本人の死因第一位の病気であり、これまでに外科療法、放射線治療、抗がん剤による化学療法など、様々ながん医療技術が開発されてきた。中でも外科・内視鏡切除療法は、がん病変のみを完全に切除できれば極めて良好な予後が期待出来ることから、有効な治療法として幅広いがん種で汎用されている。一方で、がんの取り残しがあると短期間のうちに再発してしまうため、切除すべきがん部位を正確に術者に知らせる技法の確立は極めて重要である。研究代表者らは独自のプローブ開発技術を活用し、GGT や DPPIV などのペプチダーゼ活性を検出可能なプローブを開発することで、高い感度で乳がん、食道がんなどの微小がん部位イメージングに成功してきた。一方でがん細胞は、がん種によってその性質が大きく変化することが知られており（がんのヘテロ性）、さらには周辺環境等によっても性質が変化すると報告も多く、実際上記のプローブで可視化できるがん種は限られている。本活動は、従来法では対応できなかった新たながん種に対応する新規蛍光プローブの開発を目指すものであり、より具体的には大腸がん、前立腺がんなどで活性が亢進しているとの報告のある糖鎖分解酵素であるシアリダーゼ活性を鋭敏に検出可能なプローブの開発を目指した。

【結果】

研究代表者らがこれまでに開発してきた蛍光団 (HMRef, Nat. Comm. 2015) を母核とし、シアリダーゼ活性を高感度に検出可能な蛍光プローブを開発した。まず蛍光団にシアル酸を直接導入した誘導体は、当初計画通り分子内スピロ環化体が安定となり、ほぼ無蛍光性となった。一方で、pH7.4 緩衝液中で徐々に加水分解されてしまい、蛍光性の生成物が徐々にバックグラウンド蛍光の上昇を引き起こすことが明らかとなり、高感度イメージングを目的とするプローブとしては安定性が低いことが明らかとなった。そこで次に、蛍光団とシアル酸の間に自己分解性リンカー (4-hydroxybenzyl alcohol 構造) を導入した新たなプローブを設計・合成したところ、中性 pH 緩衝液中で十分な安定性を持つ事、バクテリア由来のシアリダーゼとの反応により迅速かつ大きな蛍光強度上昇を示すことが確認され、新規シアリダーゼ活性検出蛍光プローブの開発に成功した。本プローブを、肺がん新鮮臨床検体へと適用したところ、まだ例数は少ないものの、一部の肺腺がんが明瞭に光ることが確認されたため、現在症例を集めてさらなる検討を行っている。

(2) 今後の課題

今回開発に成功したプローブは、元々は非蛍光性であるが、シアリダーゼ活性を有する環境（菌類、細胞、組織等）でシアル酸部位が加水分解されると強い緑色蛍光を発するものである。本プローブは、蛍光顕微鏡下でのライブイメージング用途には十分な性能を発揮することが、今回の活動から明らかとなった。さらに臨床検体でも興味深い結果が得られつつあるが、一方で検体由来の自家蛍光が緑色領域では比較的強く、これががんの検出を妨げる場合もあることが明らかとなった。よって臨床用途に向けて今後は、自家蛍光の少ないより長波長で機能するプローブの開発が重要であり、鋭意これを進めていく予定である。