

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

終了報告書（探索研究）

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 3 年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

§ 1. 研究実施体制

(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

探索研究期間に研究代表者は、定量多重光イメージングを実現する新たな特性を有する蛍光母核として、一般的な蛍光色素の持つ 3 つの光学的な特徴(波長、モル吸光係数、蛍光量子収率(励起一重項寿命))とは異なる、全く新たな発想に基づく第 4 の光化学的特性を付与した色素の開発に成功した。具体的には、トリガー光照射によって一過的な蛍光上昇が観測され、ここから特定の緩和時定数で蛍光が減衰するという特性を持った蛍光有機小分子を開発した。さらに同一蛍光団を持ち、かつ緩和時定数が msec、数 100 msec、数 sec と様々な異なる色素群の開発も達成し、これによって、トリガー光照射後の一波長蛍光測光という単純な光学観測システムでありながら、複数ターゲットの同時イメージングが可能であることを、*in vitro* 系、生細胞系で確認した。

さらに本イメージング技術を活用することで、がん部位の精確迅速可視化診断が可能となることが期待される。研究代表者はこれまでに、がん細胞に特徴的な酵素活性を可視化することで、プローブ散布による迅速イメージングに成功してきたが、背景組織のまだらな自家蛍光が問題となることもあった。そこで今回開発したイメージング技術の適用を念頭に、がんの迅速可視化を達成するために重要な、各がん種に特徴的なバイオマーカー酵素活性の探索研究を行った。研究代表者の持つプローブライブラリーを実際のヒト臨床検体へと適用することで、胃がん、肺がん、大腸がんなどで亢進している酵素活性を発見することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

1. Kuriki Y, Sogawa M, Komatsu T, Kawatani M, Fujioka H, Fujita K, Ueno T, Hanaoka K, Kojima R, Hino R, Ueo H, Ueo H, Kamiya M, **Urano Y**. Modular Design Platform for Activatable Fluorescence Probes Targeting Carboxypeptidases Based on ProTide Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, 146: 521-531. doi:10.1021/jacs.3c10086
2. 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
3. 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.
4. Nagano N, Ichihashi Y, Komatsu T, Matsuzaki H, Hata K, Watanabe T, Misawa Y, Suzuki M, Sakamoto S, Kagami Y, Kashiro A, Takeuchi K, Kanemitsu Y, Ochiai H, Watanabe R, Honda K, **Urano Y**: Development of fluorogenic substrates for colorectal tumor-related neuropeptidases for activity-based diagnosis, *Chem. Sci.* 2023, 14: 4495-4499. doi: 10.1039/D2SC07029D