

最小の蛍光分子の開発に成功

研究成果のポイント

- ・ 最もサイズの小さい蛍光標識色素の開発に成功
- ・ カプトプリル（血圧を下げる薬）に今回の蛍光基をつけることで、血管内皮細胞内でのカプトプリルの挙動を観察することに成功
- ・ 悪臭成分の可視化にも成功（臭いの見える化）
- ・ 様々な薬や毒の生体内での挙動解明につながる成果である

蛍光標識色素^{*1}は、生体内で様々な作用を引き起こす生物活性分子（薬、毒、ホルモンなど）の生体内での挙動を明らかにするために有効です。すなわち、蛍光標識基を生物活性分子に導入することで生物活性分子を光らせ、生体内での挙動を可視化するというものです。しかしながら、小さな化学構造の生物活性分子に有機蛍光分子を導入すると、化学構造の変化により本来の生物活性を失ってしまうことが大きな問題でした。これは、従来の蛍光分子が化学的に大きな構造を持っていることが原因の一つであり、小さな蛍光分子の開発が長らく待ち望まれていました。

徳島大学の難波教授と中山助教は、難波教授らが独自に開発してきた新規蛍光分子 1,3a,6a-Triazapentalene (TAP)^{*2}の最小化に試み、チオール基^{*3}のみと選択的に反応し蛍光を大幅に増強させる最小の蛍光標識基 TAP-VK1 を開発しました。本成果は、薬や毒となる生物活性分子の作用機構を解明するための革新的ツールを提供するという社会的な意義があります。

この研究成果は、1月9日付で英国の科学誌「コミュニケーションズ・ケミストリー」電子版に掲載されました。

（報道内容）

【背景】

薬、毒、ホルモンなど生体内で様々な作用を引き起こす生物活性分子の作用機構を明らかにするためには、それらの分子を光らせて実際に生体内での分子の動きを”見る”ことが有効な手法の一つです。生物活性分子を光らせるためには、光る蛍光分子を標識基として生物活性分子に導入（連結）することが一般的です。しかしながら、有機蛍光分子は比較的分子のサイズが大きいのが多く、薬などの小さな有機分子に連結すると、薬本来の性質よりも蛍光分子の性質が勝ってしまうことが大きな問題でした。すなわち、蛍光分子を導入することで薬の物性や機能が大きく変化し、本来の薬理活性を失ってしまうことが問題でした。このため、小さな構造の薬であっても、その薬理作用に影響を及ぼすことなく可視化できるコンパクトな蛍光分子の開発が望まれていました。

【研究手法】

難波教授らが開発した 1,3a,6a-Triazapentalene (TAP) ^{※2} は、5 員環と 5 員環が縮環した最小の蛍光発色団でしたが、安定性を向上させるためにベンゼン環に連結させた誘導体を蛍光標識基として従来用いてきました。今回、分子サイズの大きなベンゼン環以外にも TAP 構造を安定化させる官能基を検討し、コンパクトな官能基であるケトン基が TAP の安定性を向上させることを見出しました。この知見を基に、TAP 環とビニル基をケトンで連結した TAP-VK1 を合成しました。TAP-VK1 は種々の脂肪族チオール^{※3} と特異的に反応し、アミンやアルコールなどの他の官能基とは全く反応しませんでした。また、チオールとの反応により蛍光色が変わり蛍光強度が大幅に増強されました。これにより、チオール基を特異的に蛍光標識する最小の蛍光標識基の開発に成功しました。

【研究成果】

アンジオテンシン変換酵素(ACE)の阻害剤であるカプトプリルは最も小さな構造を有する薬の一つであり、分子内にチオール基を有しています。このチオールに TAP-VK1 を導入し、その阻害活性を測定しました。既存の蛍光分子では大幅に活性が低下したのに対し、TAP-VK1 では強い活性を保持していました。ついで、TAP-VK1 で標識したカプトプリルを血管内皮細胞に加えたところ、カプトプリルが血管内皮細胞中の ACE に局在する様子が蛍光で観察できました。一方、既存のコンパクト蛍光標識試薬では同様の局在は観測できませんでした。これは、薬理活性を損なうことなくカプトプリルを可視化できた初めての例であり、TAP-VK1 がコンパクトな生物活性分子の挙動解析に有用であることが証明されました。また、TAP-VK1 は悪臭の成分であるチオール基のみと特異的に反応し、蛍光色と蛍光強度を大幅に変化させることから、チオールのセンサーとして用いることも可能です。つまり、「臭いを見る」ことも可能となります。

【今後への期待】

生体内で様々な作用を引き起こす生物活性分子を薬として利用するためには、そのような作用が起こる機構を明らかにする必要があります。最小の蛍光標識基である TAP-VK1 を用いて生物活性分子の挙動を可視化できれば、それらの作用機構解明がより容易となり、今後の医薬品開発が迅速化されることが期待できます。本研究成果は、薬のみならず毒やホルモンなど様々な生物活性分子の作用機構を知る手がかりを与えることから、様々な生命現象の解明に繋がる重要な成果といえます。

研究論文名 : Development of a 1,3a,6a-triazapentalene derivatives as a compact and thiol-specific fluorescent labeling reagent (1,3a,6a-トリアザペンタレンを基盤としたコンパクトなチオール蛍光標識試薬の開発)

著者 : 氏名 (所属) Atsushi Nakayama (Tokushima University), Akira Otani (Tokushima University), Tsubasa Inokuma (Tokushima University), Daisuke Tsuji (Tokushima University), Haruka Mukaiyama (Tokushima University), Akira Nakayama (Tokyo University), Kohji Itoh (Tokushima University), Akira Otaka (Tokushima University), Keiji Tanino (Hokkaido

University), Kosuke Namba (Tokushima University)

公表雑誌 : Communications Chemistry (コミュニケーションズ・ケミストリー)

公表日 : 日本時間(現地時間) 2020 年 1 月 09 日(水)午後 7 時 00 分 (英国時間 2020 年 1 月 08 日午前 10 時 00 分)

お問い合わせ先 (徳島大学)

部局名 大学院医歯薬学研究部

責任者 教授・難波康祐

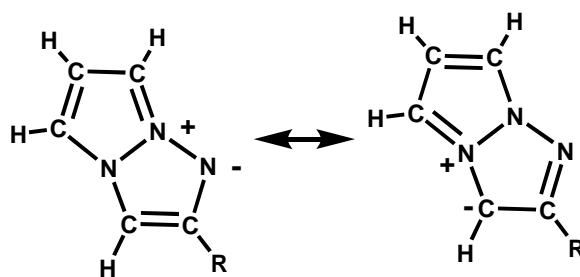
電話番号 088-633-7293

メールアドレス namba@tokushima-u.ac.jp

用語解説

※1 蛍光標識色素 : ある分子の働きや局在を調べるために、その分子に直接的もしくは間接的に目印となる蛍光性の分子を結合させる。それら蛍光性分子の総称。

※2 1,3a,6a-Triazapentalene : 5 員環と 5 員環が縮環したペンタレン骨格に窒素が 3 つ導入された化合物。窒素が導入されることで 10π 系の芳香族化合物となり可視光領域での蛍光性を示す。置換基の性質によって様々な蛍光特性を示すことが特徴。



1,3a,6a-Triazapentalene の構造

※3 チオール : 水素化された硫黄を末端に持つ有機化合物であり、R-SH (R は有機基) で表される構造を持つ。多くのチオールは特異的な悪臭を持つ。