

## 重度な低酸素環境を選択的に可視化する近赤外蛍光プローブの開発

○笠井貴文<sup>1</sup>・藤田恭平<sup>2</sup>・小松徹<sup>1</sup>・浦野泰照<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>東大院薬、<sup>2</sup>東大院医 )

**Development of near-infrared fluorescence probe for selective imaging of severe hypoxia** (Graduate School of Pharmaceutical Sciences<sup>1</sup> and Medicine<sup>2</sup>, The University of Tokyo) KASAI, Takafumi<sup>1</sup>; FUJITA, Kyohhei<sup>2</sup>; KOMATSU, Toru<sup>1</sup>; URANO, Yasuteru<sup>1,2</sup>

**【背景】** 低酸素環境とは、酸素の供給不足や過剰な消費により正常な機能を維持するための酸素濃度が不足した環境である。このような環境は、がんや虚血など様々な疾患で確認され、これらの疾患では重度な低酸素環境（酸素濃度 1%以下）になっていることが報告されている<sup>1,2</sup>。したがって、重度な低酸素環境を検出することは、疾患のメカニズム解明や新たな診断法を開発する上で極めて重要である。その一方、生体で有効に利用できる近赤外蛍光プローブは、酸素濃度 5%においても活性化されるため<sup>3,4</sup>、疾患と関連する低酸素環境を選択的にイメージングすることは困難であった。そこで本研究では、*in vivo* にも利用可能な重度の低酸素環境を選択的に検出する近赤外蛍光プローブの開発を行った。

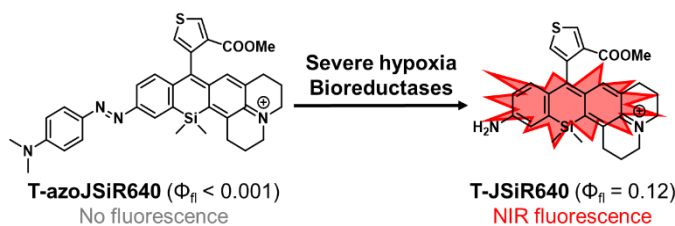
**【結果】** 近赤外蛍光団としてジュロリジン系 SiR (JSiR) を用いた近赤外蛍光プローブ T-azoJSiR640 を設計・開発した (Fig 1)。T-azoJSiR640 は常酸素環境下では無蛍光性であるが、低酸素環境下でアゾ基の還元的切断が生じると、近赤外領域の 662 nm に最大蛍光波長を有する T-JSiR640 が生成するといった分子デザインである。

T-azoJSiR640 は、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* アッセイにおいて低酸素環境下で安定した蛍光シグナルを示し、肺がん細胞 A549 を用いた生細胞イメージングでは、酸素濃度 1%以下の重度な低酸素環境を選択的にイメージングすることが可能であった (Fig 2)。また、門脈結紮マウスモデルにおける虚血肝臓を *in vivo* イメージングすることにも成功した。以上の結果より、開発した近赤外蛍光プローブ T-azoJSiR640

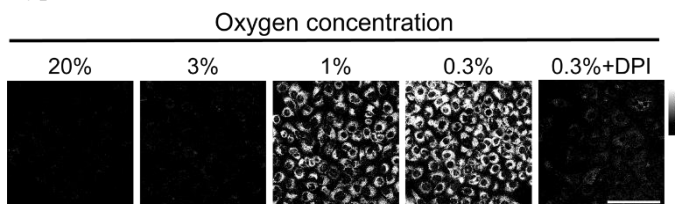
は、様々な低酸素関連疾患のメカニズム解明や新たな診断の開発に極めて有用なツールと成り得ることが示唆され、今後は低酸素と関連する疾患のイメージングへの応用が大いに期待される。

### 【参考文献】

- 1) J. M. Brown, W. R. Wilson, *Nat. Rev. cancer*, **4**, 437-447 (2004)
- 2) M. S. Sekhon, P. N. Ainslie, D. K. Menon, S. S. Thiara, D. Cardim, A. K. Gupta, R. L. Hoiland, P. Gooderham, D. E. Griesdale, *Crit. Care Med.*, **48**, 378-384 (2020).
- 3) T. Guo, L. Cui, J. Shen, W. Zhu, Y. Xu, X. Qian, *Chem. Commun.*, **49**, 10820-10822 (2013).
- 4) K. Hanaoka, Y. Kagami, W. Piao, T. Mochino, K. Numasawa, Y. Kuriki, T. Ikeno, T. Ueno, T. Komatsu, T. Terai, T. Nagano, Y. Urano, *Chem. Commun.*, **54**, 6939-6942 (2018).



**Fig 1.** Developed near-infrared fluorescence probe for hypoxia, T-azoJSiR640.



**Fig 2.** Live cell fluorescence imaging of hypoxia conditions with T-azoJSiR640. Fluorescence images of A549 cells incubated with 1  $\mu$ M T-azoJSiR640 under various oxygen concentrations (20%, 3%, 1% and 0.3%). DPI inhibit NADPH oxidase. The excitation and emission wavelengths were 630 nm/650-750 nm. Scale bars = 100  $\mu$ m.