

求核性ヒドロキシ基をもつ ALDH1A1 応答性 turn-on 型蛍光プローブの開発

(京大院工) ○山中 大暉・麻植 雅裕・鈴木 叶瑛・三木 康嗣・大江 浩一

Development of ALDH1A1-Responsive Turn-on Fluorescent Probes Bearing a Nucleophilic Hydroxy Group (*Graduate School of Engineering, Kyoto University*) ○Daiki Yamanaka, Masahiro Oe, Kanae Suzuki, Koji Miki, and Kouichi Ohe

We have developed cyanine dyes bearing a formyl group which respond to ALDH1A1 known as a biomarker of cancer stem cells (CSCs) and function as turn-on fluorescent probes for visualization of CSCs.^[1] However, these probes form disulfide bonds with biological thiol and consequently make fluorescence turn on in cells without ALDH1A1, inducing strong noise signals. In this study, we synthesized ALDH1A1-responsive turn-on probes bearing a nucleophilic hydroxy group. We evaluated their photophysical properties, enzyme responsiveness, and ability for visualization of CSCs in cell experiments.

Keywords: cancer stem cell; fluorescent probe; enzyme-responsiveness; aldehyde dehydrogenase; Cy5 dye

我々は、ホルミル基をもつシアニン色素が、がん幹細胞 (cancer stem cell: CSC) のバイオマーカーとして知られるアルデヒド脱水素酵素 ALDH1A1 に応答して発光し、がん幹細胞を可視化する蛍光プローブとして機能することを見出した^[1]。しかし、これまで合成されたプローブは求核性メルカプト基を持つため、生体内チオールとのジスルフィド形成に起因したと考えられる発光が ALDH1A1 を発現していない細胞においても検出され、結果としてコントラストの悪化を引き起こした。

本研究では、分子構造を改良し、求核性ヒドロキシ基を持つ新しいプローブを開発した。プローブの発光は、求核性官能基の分子内付加環化と開環反応の平衡により制御されている。求核性ヒドロキシ基の酸素原子はメルカプト基の硫黄原子に比べて求核性が低く、開環体に平衡が偏るが、電子求引性基を導入することで閉環体に平衡を偏らせることができた。合成したプローブは、ALDH1A1 に応答して蛍光強度が増大することが確認された。また、がん細胞を用いた細胞実験では、CSC とそれ以外の細胞を区別することができ、シグナルノイズ比も改善された。本発表では、生体内物質との反応性について調査した結果も併せて報告する。

[1] Oe, M.; Miki, K.; Ueda, Y.; Mori, Y.; Okamoto, A.; Funakoshi, Y.; Minami, H.; Ohe, K. *ACS Sens.* **2021**, *6*, 3320–3329.