

# カチオン性イミダゾピリジン誘導体を利用した新規蛍光プローブの開発

松村 実生、伊納 義和  
(医療生命薬学研究ユニット)

## 【背景及び目的】

細胞内小器官分布や動態の観察は、がんやアルツハイマー病、パーキンソン病などの加齢性疾患の解明のために極めて重要であり、蛍光顕微鏡による観察・解析が盛んに行われている。このため、標的となる分子や細胞内小器官を効率よく標識できる蛍光分子が必要不可欠であり、同時に多くの細胞内小器官等を観察するには、異なる波長の励起光と発光を有する複数の蛍光分子を用いた多重染色が有用である。現在、さまざまな蛍光試薬が開発・市販されているが、それらの多くは可視光により励起される。このため紫外光により励起される蛍光物質に開発の余地を感じ、今回我々は、医療用医薬品 (zolimidine, zolpidem 等) の母骨格に汎用され、芳香族性を持つイミダゾピリジン骨格が蛍光特性を有することに着目した。本研究課題では昨年見出したビニル基を有するカチオン性イミダゾピリジンの誘導体の拡張と、新たな母核としてオキサゾールを有する化合物の合成を行い、その発光特性の解明、細胞内小器官への集積性について取り組むこととした。

## 【結果および考察】

昨年見出したヨウ素置換化合物からの鈴木・宮浦カップリングを利用した合成手法を用いて新たなカップリング成績体 4 種を合成した。また、ベンゾオキサゾールから 4 工程でオキサゾール骨格を有する多環式カチオン性化合物も合成することができた。

得られた化合物は分光解析により、蛍光発光を持つことを明らかとし、その発光波長が置換基の電子的影響を大きく受けることも見出している。

また、本研究課題で得られた閉環化合物のうち、5 種の化合物について X 線結晶構造解析をおこない、いずれも期待したカチオン性構造を持つことや母核部分の平面性が非常に高いことを明らかとするとともに、置換基やカウンターの違いによる構造の違いを確認している。

さらに、蛍光発光を示した化合物を人子宮頸がん (HeLa) 細胞に添加し、30 分後に各化合物の蛍光強度と細胞内分布について観察を行った。その結果、2 種の化合物について、細胞内に特徴的な蛍光分布が見られた。このため、市販の細胞内小器官用蛍光試薬との共局在を観察した結果、これらの化合物はそれぞれ小胞体とミトコンドリア用に強く共局在していることが明らかとなった。

以上、本研究課題では新規な 19 種のカチオン性の四環性化合物を合成した。うち 12 種の化合物は期待した通り青色の蛍光発光を有するとともに、細胞内においても蛍光発光を示すことが明らかとなった。化合物の構造やメタノール中での蛍光強度と、細胞内における蛍光強度や細胞内分布との相関関係については解明できていない。今後継続して研究を行い、明らかにしていきたいと考えている。

本研究は公表前のデータを含むため、詳細の報告は割愛させていただきます。