

# 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、イミダゾピリジン骨格を有するカチオン性誘導体の合成と、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】

初めに、市販のアセトフェノン誘導体から五段階で合成した環化前駆体 **1** に対して、ヨウ素を用いた閉環反応の条件を検討し閉環体 **2** が効率よく得られる反応条件を見出した。本反応はアリール基や複素環、アルキル基の置換した **1** への応用も可能で、7種の閉環体 **2** を良好な収率で得ることができた。さらに得られた **2** のヨウ素基を起点に化学修飾が可能と考え、種々のボロン酸を利用した鈴木・宮浦カップリングを行い6種のカップリング成績体 **3** を合成した。

得られた閉環化合物 **2a** は X 線結晶構造解析や各種スペクトルからその立体構造を明らかとしている。また、得られた14種の四環性化合物の分光スペクトルを測定した結果カップリング成績体 **3** が蛍光発光を持つことを明らかとした。

さらに、蛍光発光を示した化合物 **3** を細胞に添加し、30分後に各化合物の蛍光の細胞内分布について観察した。その結果、二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、一方の化合物は小胞体用蛍光試薬と、もう一方の化合物はミトコンドリア用蛍光試薬と、それぞれ強く共局在していることが明らかとなった。

化合物の構造と細胞内に取り込まれる量・細胞内分布との相関関係については解明できていない。次年度以降にこれらの問題点を明らかにし、効率よく細胞内に取り込まれ、かつ特定の細胞内小器官に高い集積性を有する蛍光試薬の開発につなげていきたい。

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。