

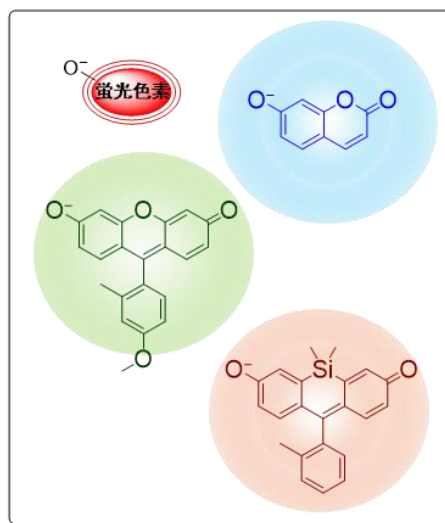
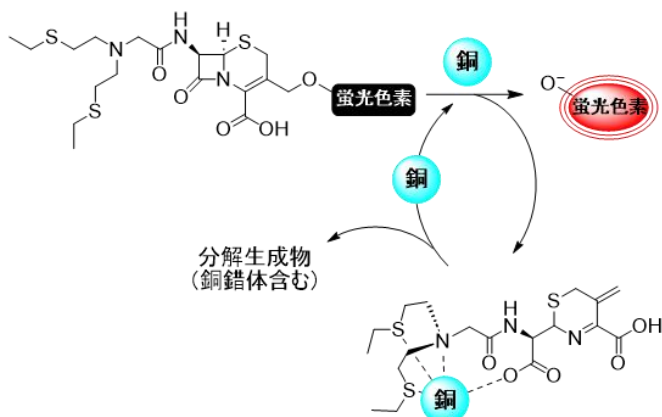


報道関係者 各位

2026 年8月 18 日

シグナル増強システムを用いた銅の高感度検出プローブの創製
～細胞内に微量に存在する銅を蛍光イメージングで捉える～

神戸薬科大学 薬化学研究室の高嶋一平特任助教（現：函館工業高等専門学校 一般系 准教授）、高木晃講師、奥田健介教授は、生体内に存在する微量の銅を蛍光イメージング*¹により高感度に検出する新たな機能性分子群の開発に成功しました。これらの開発化合物群は、酵素の補因子*²として反応を司るのみならず、細胞内外での多様な動態が細胞に対する様々な刺激のシグナル伝達因子*³としても機能する銅の挙動を、1つの銅が触媒回転しながら多数のセンサー分子（蛍光プローブ*⁴）と反応して蛍光シグナルを増強できる新規な蛍光プローブ群です。さらに本分子群を活用することによって、従来の蛍光プローブ分子では検出が困難であった低濃度域でも細胞内の銅を多色で蛍光イメージングする手法を実現しました。本成果によって、低濃度の銅が関与する未知の細胞内シグナル伝達を解明する研究の加速化が期待されます。2026 年 8 月 10 日にアメリカ化学会発行の国際化学雑誌「*Chemical & Biomedical Imaging*」への掲載に先立ち Web 上で公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬化学研究室

教授 奥田健介

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7545

FAX: 078-441-7545

E-mail: okuda@kobepharm-u.ac.jp

URL: https://www.kobepharm-u.ac.jp/edrs/faculty_member/list/organic_chemistry.html

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学広報窓口(入試広報課内)

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7691

FAX: 078-441-7693

E-mail: kouhou@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>

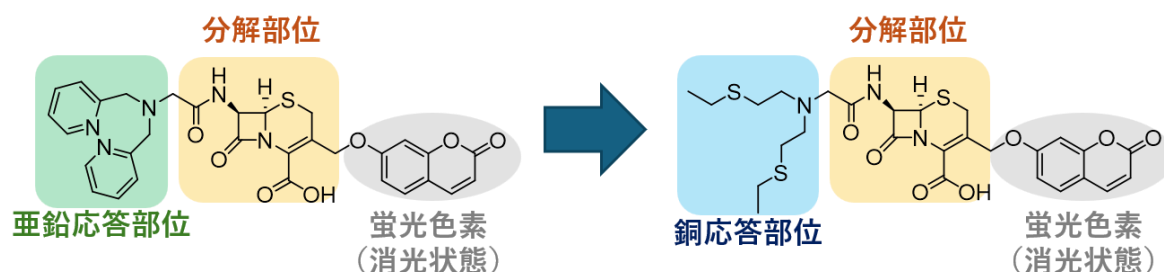


【研究の背景】

生体内では多くの金属種が存在して生体内機能を維持しています。その中でも銅は酵素の補因子としてエネルギー産生や活性酸素の除去などに関わる重要な元素として着目されてきました。生体では銅の恒常性が厳密に制御されており、その過不足がウィルソン病やメンケス病といった疾病を直接引き起こすことや神経変性疾患ならびに癌などとの関連性も知られています。また近年では銅の細胞内外での動態がシグナル伝達因子としてはたらき、多くの生体内機能に関わることが解明されてきています。これまでの研究からも銅の生細胞内外の挙動を理解することが、銅が関与する多様な生体内機能のメカニズムを解明するうえで重要であることが明らかとなっており、それをうけて生体内の銅を簡便かつ高感度に検出する方法が種々開発されてきました。その中でも特に、蛍光イメージングは視覚的に銅の存在を解析できる強力な分析法ですが、単純な緩衝液中で評価した際の蛍光プローブの性能と比較して細胞内夾雑系での銅の検出感度が著しく低下する問題を抱えていました。

【研究の方法】

以前に私達は、薬剤耐性菌が備える抗生物質の分解反応から着想を得て、一つの亜鉛イオンに一つのプローブ分子が反応する従来の分子設計と異なり、一つの亜鉛イオンが触媒回転しながら多数のプローブ分子と反応して蛍光シグナルを増強していく新たな分子設計を開発し、従来の蛍光プローブよりも低濃度で細胞内亜鉛を蛍光検出することが可能であることを示しました。この分子設計の鍵の一つである亜鉛イオン応答性部位を銅イオン応答性部位に変換することによって、同様に蛍光シグナルを増強していく仕組みによって銅を高感度に蛍光検出することが可能であると考えました(下図)。



【研究成果の概要】

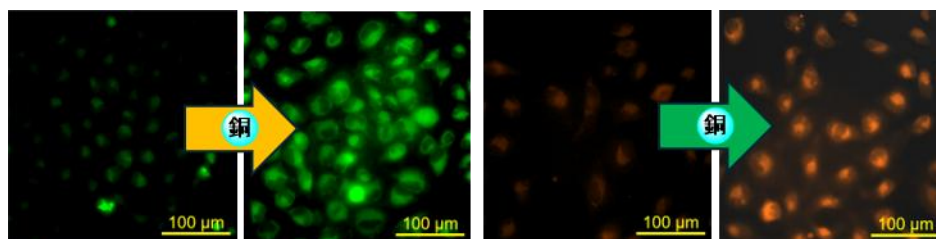
本分子設計では、銅イオンとの高い親和性や選択性を備えたうえで、プローブ分子との反応後には銅イオンとの親和性が低下して新たな未反応のプローブ分子と反応できるように銅イオンを放出する銅応答部位が求められます。論理的に分子設計と合成、応答性の評価を行って、望む性質を備えた銅応答部位を確立し、一つの銅イオンに一つのプローブ分子が反応する従来の分子設計とは異なり、一つの銅イオンが触媒回転しながら多数のプローブ分子と反応して蛍光シグナルを増強していく新たな分子設計に基づいたプローブ分子を開発しました。生体では銅は主として銅(I)イオンと銅(II)イオンのいずれかの形で存在し、それぞれのはたらきは異なっていますが、本分子設計ではいずれの銅イオンにも応答し、従来の銅(I)イオン蛍光プローブや銅(II)イオン蛍光プローブよりも高い応答性を示すこと、細胞内で銅イオンを捕捉する代表的な分子であるグルタチオン存在下でもその応答性は従来の蛍光プローブに比べて保たれていることも分かりました。

続いて、色分けによって同時に他の分子や金属イオンの挙動の観察が可能とできるように本分子設計での多色化展開も行った結果、青色・緑色・橙色それぞれの蛍光色で銅に応答するプローブ分子の創製に至



りました。

従来の蛍光プローブではグルタチオンなど銅イオンを捕捉する分子が高濃度に存在する細胞内で検出感が大きく低下し、100 μM の銅濃度では蛍光法による検出を行うことは困難です。しかし、本システムを用いた蛍光プローブでは同条件下で有意に細胞内銅を蛍光検出することが可能であることを示しました（下図）。さらに、細胞内では小胞体^{*5} で銅を検出していることも明らかとなりました。細胞内では銅が小胞体に運ばれて種々の疾病と関連する小胞体ストレス応答を引き起こすという先行研究での報告を裏付ける結果でもあり、細胞生物学でのツールとして役立つものと考えられます。



【研究成果の意義】

今回の研究成果は蛍光プローブによる生細胞内での銅の検出濃度域を拡張し、明らかとなっていない低濃度域での銅の生理機能解明に貢献できます。また本研究で示した「シグナル増強」という蛍光プローブの新たな分子設計がケミカル・バイオロジー^{*6} 研究分野に波及されることにより、他の細胞内シグナル伝達因子として機能する生体内分子や金属イオンにおいても高感度な蛍光プローブの開発につながることが期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費（JP19K07035, JP21K15246）、コニカミノルタ画像科学奨励賞、京都大学エネルギー理工学研究所ゼロエミッションエネルギー研究拠点共同利用・共同研究（ZE2020C-06, ZE2021C-03）、車両競技公益資金記念財団（6110, 6231）の助成により行われました。

【用語説明】

^{*1} 蛍光イメージング: 対象とする物質との反応により新たに蛍光を発して光るようになる、あるいは蛍光波長が変化して光の色が変わるようになる化合物をまず細胞などに投与し、蛍光特性が変化した後、励起光で特定の場所に存在する当該分子を発光させることで、対象物質の局在や周囲の環境を間接的に可視化して解析する手法のこと。

^{*2} 補因子: タンパク質酵素の中に取り込まれ、酵素反応に必須の小分子やイオンのこと。

^{*3} シグナル伝達因子: 細胞への刺激に応答して細胞内外に放出される分子やイオンのことであり、他の場所に移動して生体内分子に認識されると、認識した分子は活性化されてさらに他の分子へシグナルを伝達していき、刺激への適応応答が行われる。

^{*4} プローブ: 生物機能を解析するために有用な低分子有機化合物をさす。

^{*5} 小胞体: 細胞内でタンパク質の折りたたみなどの品質管理を行う小器官で、小胞体ストレス応答が糖尿病や神経変性疾患など種々の疾病と密接に関与していることが明らかとなっている。

^{*6} ケミカル・バイオロジー: 20 世紀後半以降急激に進化した分子生物学的な手法に加え、有機化学的な手法を駆使して生体内分子の機能や反応を分子レベルで解析する研究分野をさす。21 世紀に入って勃興してきた新たな生命科学の中心的学問領域の 1 つであり、医学生物学における根源的な問題を発掘し、取り



組み解決するための強力な研究手法となっている。そのうえ、医薬品のタネとなる生理活性物質が必然的に生み出される研究でもあることから、現代の創薬研究において重要な研究分野でもある。

【掲載論文】

雑誌名: *Chemical & Biomedical Imaging*

論文名: Panel of cephem-scaffold probes to fluorescently detect copper through copper catalysis

DOI: 10.1021/cbmi.6c00104