

新機能創出を目指した分子技術の構築
平成 25 年度採択研究代表者

| |
|-----------------|
| H28 年度 実績報告書 |
|-----------------|

山東 信介

東京大学 大学院工学系研究科
教授

超高感度化分子技術により実現する巨視的ケミカルバイオロジー

§ 1. 研究実施体制

(1) 「山東」グループ

- ① 研究代表者: 山東 信介 (東京大学 大学院工学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 長寿命核偏極を実現する分子構造の探索
 - ・ 高感度磁気共鳴分子プローブの開発
 - ・ 個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用
 - ・ 最先端計測技術、分子動態制御技術

§2. 研究実施の概要

本研究課題では、生体分子の動的な挙動解析に向け、核偏極を用いた高感度核磁気共鳴 (NMR) 分子センサーに関する研究を進めている。平成 28 年度は、昨年度までに設計した長寿命核偏極分子構造の生体応用に向けた開発研究を展開した。また、パラ水素を用いた核偏極プロセスの構築に向け、触媒や磁場最適化など実験系の最適化を進めた。得られた成果は以下の通りである。

1. 長寿命核偏極を実現する分子構造の探索

現在までに、核偏極状態 (= 高感度化状態) を長時間維持できる ^{13}C 、および ^{15}N 分子構造の探索に成功し、またその要因を偏極緩和メカニズムから考察できている。核スピン偏極寿命と分子構造相関に対する基礎学術的理解は進んでいる一方で、実応用に向けては、その水溶性や毒性など克服すべき課題があった。そこで、開発した基本分子骨格をもとに様々な分子誘導体を設計、合成し、その物性や毒性、特に生体応用可能性について評価した。その結果、擬似生体条件下においても長寿命核偏極を実現し、生体毒性を大幅に低減した分子誘導体の探索に成功した。「長寿命核偏極を実現する分子構造を用いた生体応用」に向けた重要なステップであると考えられる。

2. 高感度磁気共鳴分子センサーの開発

重要な疾病関連酵素であるアラニンアミノペプチダーゼや γ グルタミルトランスぺプチダーゼを標的とし、 ^{13}C -アミノ酸をベースとする高感度 NMR 分子センサーの開発を進めてきた。今年度は国際共同研究を中心に、これら分子プローブの生体での実証実験を進めた。また、 ^{15}N アミド骨格をベースとする新たな核偏極分子センサーの設計を行い、その合成、および物性評価を進めた。

3. 個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用

新たな核偏極分子技術としてパラ水素を用いた核偏極法開拓に着手している。H28 年度までに、PHIP (Para-Hydrogen Induced Polarization) の実験系の構築を実現した。また、PHIP に使用する触媒の最適化を行い、その触媒構造が与える影響について詳細な解析を行った。

[代表的な原著論文]

1. Tatsuya Nishihara, # Hikari A. I. Yoshihara, # Hiroshi Nonaka, Yoichi Takakusagi, Fuminori Hyodo, Kazuhiro Ichikawa, Emine Can, Jessica A. M. Bastiaansen, Yuhei Takado, Arnaud Comment,* and Shinsuke Sando* (# equal contribution)
"Direct Monitoring of γ -Glutamyl Transpeptidase Activity In Vivo Using a Hyperpolarized ^{13}C -Labeled Molecular Probe"
Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 10626–10629.