

「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

H25 年度  
実績報告

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  
項目 1: 長寿命核偏極を実現する分子構造の探索  
項目 2: 超高感度磁気共鳴分子プローブの開発

### (2)「市川」グループ

- ① 主たる共同研究者: 市川 和洋 (九州大学先端融合医療創成センター、教授)
- ② 研究項目  
項目 3: 個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用

## § 2. 研究実施の概要

我々の体は分子の集合体である。これら体の中の分子の活動そのものを調べることができれば、生物が生命を維持する仕組み、生物と化学分子の違いをもたらす根源の理解につながるとともに、代謝や生体内環境変化から引き起こされる疾病の原因解明、早期診断、その治療法開発に大きな進歩をもたらすことができる。この命題の実現に向け、本課題では、体の中の分子の構造変化、化学反応、ダイナミズムなどの“活動”を非侵襲的にみることができる超高感度-核磁気共鳴分子技術の構築を目指している。初年度は、目標の達成へ向けて、下記に順に示す 3 項目に関し、基盤技術、実験・評価系の構築を進めた。

### 項目 1:長寿命核偏極を実現する分子構造の探索

核超偏極法は、体を調べる検査試薬(以降、分子プローブ)の感度を大幅に向上させることができ、核磁気共鳴を用いる生体分子解析にブレイクスルーをもたらす可能性のある画期的技術である。しかし、高感度化された状態である超偏極状態の寿命が短いといった欠点が研究展開を阻んでいた。そこで、どのような要因が生体条件下における超偏極寿命に影響を与えるか、分子構造の観点から検討を進めている。候補分子の抽出を行ない、物性評価と検証に向けた実験系の確立を進めた。

### 項目 2:超高感度磁気共鳴分子プローブの開発

我々の身体が、どのような仕組み・分子機構で動いているのかは未だ解明されていないことが多い。そのため、身体の中の分子の変化を明らかにするような核偏極-核磁気共鳴分子プローブの開発をすすめている。初年度は、疾病になった際に変化が起こる「目印」となる物質や活動の計測を目指す各種分子プローブ候補の設計を進めた。次年度以降、分子プローブ候補の開発、及び、性能評価を行い、生体への応用可能性と必要な改良点を明らかにしていく。

### 項目 3:個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用

項目 1 および 2 で進めている分子プローブの開発と平衡して、分子プローブを効率よく観測するための計測機器システム構築にも着手した。九州大学に設置休止していた高感度化に必須の核偏極装置の再立ち上げをすすめ、培養細胞、および、実験動物系を用いて核偏極-磁気共鳴計測を円滑かつ精密に行うための必要な器具等を試作した。培養細胞を用いた計測系では、培養細胞内の微量代謝物を高感度に計測する為に、ビーズ状のゲルカプセル内に培養細胞を包埋させることにより、3 次元的に積層化させて高密度化を実現した。さらに計測中に培養液を循環可能なシステムを構築することで生理的条件下長時間計測が可能なシステムを実現した。実験動物計測に向けた計測系では、実験動物用 MRI 装置において従来の  $^1\text{H}$  核を対象とする共振器に加え、超高感度化分子の主対象  $^{13}\text{C}$  核の共振器を試作し、 $^{13}\text{C}$  核に由来する 1 次元 NMR 信号を確認した。今後画像化や性能評価をすすめることで開発ポイントを明らかにする予定である。