

「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

H26 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

(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
 - ・ 設計した分子構造、および分子プローブの機能評価
 - ・ 評価系の構築

§2. 研究実施の概要

本研究課題では、生命現象の理解や疾病早期診断に向け、体の中の分子の動的な挙動(構造変化、動態、化学反応 = 代謝)をリアルタイムで計測する分子技術の開発を目指している。特に、核磁気共鳴を用いた分子計測法に着目し、その最大の課題である「低感度」を克服する高感度(核偏極)分子プローブに関する研究を進めている。高感度化を実現する分子骨格、および分子プローブの設計、合成に関しては山東グループが中心となって研究を進め、高感度状態における機能評価、及び評価系の構築に関しては市川グループが研究を遂行した。平成 26 年度は、昨年度に続き、本プロジェクトの中心課題である長寿命核偏極を実現する分子骨格の探索、および、分子プローブ開発を中心に研究を展開した。得られた成果は以下の通りである。

長寿命核偏極を実現する分子構造の探索

核偏極技術は核磁気共鳴分子プローブの高感度化を実現する画期的手法であるが、生体条件においては高感度化時間が限定的であり、克服すべき問題となっている。すなわち、高感度化状態を維持できる分子骨格を見いだすことができれば、大きなブレイクスルーになり得る。今年度は、初年度に引き続き、緩和プロセスの理解をもとに長寿命核偏極を実現する分子骨格の設計、および評価を進めた。核偏極寿命に相関するパラメーターである縦緩和時間 T_1 を指標に、核磁気共鳴分子プローブ計測核として有用な ^{13}C 、 ^{15}N 核それぞれについて、核偏極状態を長く維持できる分子構造を提案した。実際に候補分子を合成し、設計した分子構造が、効率良く核偏極できること、また、狙い通り高感度化状態を長く維持できることを実験的に証明した。

高感度磁気共鳴分子センサーの開発

上記にて提案した長寿命核偏極を実現する分子構造を中心に、生体分子を対象とする高感度核磁気共鳴分子プローブの開発を実施した。 ^{13}C 骨格に関しては、生体分子に応答可能な分子プローブの物性評価を実施し、核偏極状態における原理検証実験を進めるとともに、その有用性を示した。また、極めて長い核偏極寿命を持つ ^{15}N 分子骨格に関しては、生体酵素に応答するセンシングユニットを付与し、標的とする酵素反応を長時間にわたって追跡可能であることを実証した。加えて、疾患関連酵素を標的とする高感度磁気共鳴分子プローブ候補の設計、および合成を行い、熱平衡状態、偏極状態における評価を進めた。

評価系の構築

偏極プロセスの最適化や細胞スフェロイドを用いた分子プローブアッセイ系を確立するなど、その物性評価に向けた実験系の構築を実施した。

以上の結果は、本研究の課題である高感度核磁気共鳴分子プローブの設計可能性を示すものであり、その擬似生体アッセイ系構築も含め、今後の研究展開において基盤となる有用な成果を得た。