

「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

H27 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 27 年度は、昨年度に続き、長寿命核偏極を実現する分子骨格の開発とその論理的解釈、および、これら知見を基にした核偏極 NMR 分子センサー開発を中心に研究を展開した。また、より広範な応用に向け、核偏極プロセス構築にも着手した。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

昨年度までに、従来の偏極分子に比べて長く高感度化状態(偏極状態)を維持できる ^{13}C 、および ^{15}N 分子構造の探索に成功している。またこれら分子構造をもとに、生体酵素や生体活性種を標的とする核偏極 NMR 分子センサーを設計している。一方で、開発した分子が「偏極寿命を長く維持できる」という事実はあるものの、その理由に対する論理的解釈、とくに分子構造との相関が明確ではなく、更なる分子の設計や研究展開に向けた問題となっていた。そこで、核偏極緩和メカニズムに着目し、各緩和要因の評価法の検討を進めた。その結果、各々の分子構造において偏極緩和を支配する要因を解析することができるようになった。このことは、「長寿命核偏極を実現する分子構造の論理的設計」に向けた重要なステップである。

2. 高感度磁気共鳴分子センサーの開発

^{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た。腫瘍関連ペプチダーゼを標的とする分子センサーに関しては、*In Vitro* での評価、および *Ex Vivo* でのペプチダーゼ検出実験を行ない、高感度検出に適用可能であることを示していた。その定量化を行うとともに、酵素選択性や反応速度、また、各種物性値の算出を行ない論文化をすすめた。また、腫瘍、および腎臓で高発現する重要な生体酵素を対象とした高感度 NMR 分子センサーに関しても、*In Vitro*、*Ex Vivo* 実験に続き、共同研究により *In Vivo* 実験を実施し、対象とする酵素活性のリアルタイム計測に成功した。

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 PHIP (パラ水素誘導偏極法) に着手し、パラ水素付加と偏極移動に伴う核偏極系の構築に取り組んだ。本手法は室温で偏極を実施でき、核偏極 NMR の広範な応用に向けて重要な技術になると考えている。

[原著論文]

1. Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Yoichi Takakusagi, Kazuhiro Ichikawa, and Shinsuke Sando*
"Design of a Hyperpolarized Molecular Probe for Detection of Aminopeptidase N Activity"
Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 1765-1768.