

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	スーパー分子プローブを用いた次世代生体分子イメージング
研究機関・ 部局・職名	九州大学・稲盛フロンティア研究センター・教授
氏名	山東 信介

1. 当該年度の研究目的

本研究では、生命現象や疾病の分子レベルでの理解と解析へと繋がる次世代分子イメージング基盤の確立を進めている。特に、核磁気共鳴 (NMR) をもとにした最先端技術開発を実施しているが、この NMR 法の大きな課題である高選択性、及び、高感度化を実現出来る可能性を持つ多重共鳴 NMR 技術、及び、核偏極 NMR 技術に基づく分子プローブ(探索分子)開発を進めている。平成 23 年度には、前年度に続き、多重共鳴 NMR、及び、核偏極 NMR 計測に向けた実験条件の確立を進めるとともに、生体代謝や化学活性酸素種、生体金属イオンなどを標的とする NMR 分子プローブの設計、有機合成、並びに、機能評価を実施する。

2. 研究の実施状況

体で活動する化学分子の解析を可能にする探索分子(分子プローブ)を開発し、これら化学分子が司る高次生命機能の解明、また、化学分子の活動異常が引き起こす疾病診断の実現を目指している。具体的には、生体に応用可能な核磁気共鳴技術(NMR)を応用した NMR 分子イメージング(MRI, MRS: ラジオ波を利用して体の中の分子を直接解析する技術)の開発を進めている。本年度は、平成 22 年度に引き続き、高選択性、及び、高感度検出に向けた核磁気共鳴測定装置の設定、生体疑似条件を含めた実験系の検討を行い、最適な計測条件を確立した。また、これと平行して、生体における代謝反応や分子の有無、濃度を探索する分子プローブの設計、合成、機能評価を下記の通り実施した。

1. 高選択的な生体分子解析を実現する多重共鳴 NMR 分子プローブ

NMR 法の大きな問題点である「選択性」の大幅な改善を目指し、多重共鳴 NMR 技術を応用可能な生体代謝解析分子プローブの設計、合成を行った。特に、脳機能に関わる神経伝達物質代謝解析に向けた安定同位体ラベル化分子プローブの合成に成功し、NMR 計測を用いた基本的な機能評価を実施した。

2. 高感度な生体分子解析を実現する核偏極 NMR 分子プローブ

NMR 法のもう1つの問題点である「感度」の大幅な改善を目指し、核偏極 NMR 技術を応用可能な生体分子解析プローブの設計、合成を行った。核偏極は高感度化の実現が期待される技術であるが、高感度化寿命が非常に短いという欠点がある。様々な構造の分子の調査し、極めて長い超高感度化寿命を実現する構造の探索に成功した。この長寿命構造を利用し、生体金属イオン、生体酵素反応、生体活性種検出に向けた分子プローブの設計、合成を終了し、基本的な機能評価を実施した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 5 件 Koya Yamaguchi, Ryosuke Ueki, Hiroshi Nonaka, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, Shinsuke Sando "Design of Chemical Shift-Switching 19F Magnetic Resonance Imaging Probe for Specific Detection of Human Monoamine Oxidase A" <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2011, <i>133</i>, 14208-14211.</p> <p>Tomohiro Doura, An Qi, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, Shinsuke Sando "p-Aminophenyl Alkyl Ether-based 19F MRI Probe for Specific Detection and Imaging of Hypochlorite Ion" <i>Chem. Lett.</i> 2011, <i>12</i>, 1357-1359.</p> <p>Tomohiro Doura, Hiroshi Nonaka, Shinsuke Sando "Atom Arrangement Strategy for Designing Turn-On 1H Magnetic Resonance Probe: Dual Activatable Probe for Multimodal Detection of Hypochlorite" <i>Chem. Commun.</i> 2012, <i>48</i>, 1565-1567.</p> <p>Tatsuya Nishihara, Hiroshi Nonaka, Tatsuya Naganuma, Kazuhiro Ichikawa, Shinsuke Sando "Mouse Lactate Dehydrogenase X: A Promising Magnetic Resonance Reporter Protein Using Hyperpolarized Pyruvic Acid Derivative Y" <i>Chem. Sci.</i> 2012, <i>3</i>, 800-806.</p> <p>Hisatsugu Yamada, Keigo Mizusawa, Ryuji Igarashi, Hidehito Tochio, Masahiro Shirakawa, Yasuhiko Tabata, Yu Kimura, Teruyuki Kondo, Yasuhiro Aoyama, Shinsuke Sando "Substrate/Product-Targeted NMR Monitoring of Pyrimidine Catabolism and Its Inhibition by a Clinical Drug" <i>ACS Chem. Biol.</i> 2012, <i>7</i>, 535-542.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 12 件</p>	<p>専門家向け 計 11 件(口頭発表のみ、発表者に○)</p> <p>○山東信介、"Chemical Probes for Imaging of Biological Molecular Systems"□、The 2011 Global COE International Symposium on Future Molecular Systems、福岡、平成 23 年 11 月 25-26 日、九州大学 G-COE 未来分子システム科学主催</p> <p>○山東信介、"生体分子解析を実現するケミカルプローブ"□、統合的バイオイメージング研究者育成事業□第 4 回ミニシンポジウム、高知、平成 23 年 12 月 2 日、統合的バイオイメージング研究者育成事業主催 □</p> <p>○山東信介、"Chemical Probes for Imaging of Biological Molecular Systems"、Pusan National University Joint Symposium、Pusan, Korea、平成 23 年 12 月 20-21 日、九州大学 G-COE 未来分子システム科学主催□</p> <p>○Ryosuke Ueki, Koya Yamaguchi, Hiroshi Nonaka, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, Masahiro Shirakawa, Shinsuke Sando, "A novel MRI probe for imaging of psychiatric disorder-related monoamine oxidase activity", World Molecular Imaging Congress 2011, San Diego, 2011.9.7-10, World Molecular Imaging Society</p> <p>○野中洋、秦龍ノ介、亀山裕、長沼辰弥、市川和洋、山東信介、"超偏極を利用する高感度金属イオンプローブ"、第 5 回バイオ関連化学シンポジウム、筑波、平成 23 年 9 月 12-14 日、生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、フロンティア生命化学研究会、ホスト-ゲスト超分子研究会主催</p> <p>○西原達哉、野中洋、長沼辰弥、市川和洋、山東信介、"超偏極基質を利用する高感度レポータータンパク質"、第 5 回バイオ関連化学シンポジウム、筑波、平成 23 年 9 月 12-14 日、生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会、生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン、フロンティア生命</p>

様式19 別紙1

	<p>化学研究会、ホスト-ゲスト超分子研究会主催</p> <p>○Hiroshi Nonaka, Takeshi Tokunaga, Katsuhiko Yamada, Takahiro Imaishi, Shigeyuki Namiki, Kenzo Hirose, Shinsuke Sando, "Realtime imaging of chemical substances on cell surface using fluorescent aptamer sensor", The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, 札幌, 2011.11.9-11</p> <p>○野中洋、秦龍ノ介、亀山裕、長沼辰弥、市川和洋、山東信介、"核超偏極を利用した高感度核磁気共鳴分子プローブ(1)：超偏極状態の長寿命化を可能にする分子構造の探索と分子プローブへの応用"、日本化学会第 92 春季年会、横浜、平成 24 年 3 月 25-28 日、日本化学会主催</p> <p>○秦龍ノ介、野中洋、長沼 辰弥、市川和洋、山東信介、"核超偏極を利用した高感度核磁気共鳴分子プローブ(2)：生物個体応用を目指した超偏極金属イオンプローブの設計"、日本化学会第 92 春季年会、東京、平成 24 年 3 月 25-28 日、日本化学会主催</p> <p>○今石 高寛・西原 達哉・野中 洋・長沼 辰弥・市川 和洋・山東 信介、"核超偏極を利用した高感度核磁気共鳴分子プローブ(3)：超偏極基質を用いたレポーターアッセイレポータータンパク質"、日本化学会第 92 春季年会、東京、平成 24 年 3 月 25-28 日、日本化学会主催</p> <p>○徳永武士、並木繁行、山田雄大、今石高寛、野中洋、廣瀬謙造、山東信介、"核酸アプタマーによる細胞表面伝達物質リアルタイムモニタリング"、日本化学会第 92 春季年会、神奈川、平成 24 年 3 月 25-28 日、日本化学会主催</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>○山東信介、"スーパー分子プローブを用いた次世代生体分子イメージング"、九州大学最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会、福岡、平成 24 年 2 月 28 日、九州大学主催</p>
<p>図書 計 2 件</p>	<p>山東信介、「CSJ:核酸化学のニュートレンド」、化学同人出版、平成 23 年出版、第 II-12 章 p.131-137</p> <p>□ 野中洋、山東信介、「蛍光イメージング/MRI プローブの開発」、シーエムシー出版、平成 23 年出版、第 14 章 p.127-136</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://inamori-frontier.kyushu-u.ac.jp/soft_materials/ 研究室 HP</p> <p>http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003478/index.html 九州大学研究者情報</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>九州大学最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会において、平成 24 年 2 月 28 日、アクロス福岡、対象：一般市民、大学研究者、学生、企業の方など、50 名程度に対し、研究発表会を通し、本研究プロジェクトの成果を社会に発信した。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

特になし。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	119,000,000	44,600,000	5,400,000	69,000,000	0
間接経費	35,700,000	13,380,000	1,620,000	20,700,000	0
合計	154,700,000	57,980,000	7,020,000	89,700,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	43,964,032	5,400,000	0	49,364,032	17,060,723	32,303,309	0
間接経費	13,080,000	1,620,000	0	14,700,000	14,615,883	84,117	0
合計	57,044,032	7,020,000	0	64,064,032	31,676,606	32,387,426	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	7,391,998	実験試薬等の消耗品、実験装置
旅費	1,890,365	情報収集、研究成果発表等
謝金・人件費等	7,199,642	学術研究員・テクニカルスタッフ人件費、講演謝金等
その他	578,718	英文校正、学会等参加費、学内分析設備利用料等
直接経費計	17,060,723	
間接経費計	14,615,883	
合計	31,676,606	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		