

**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 25 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・<br>部局・職名 | 東京大学大学院・工学系研究科・教授           |
| 氏名             | 山東信介                        |

### 1. 当該年度の研究目的

本研究では、高選択性、及び、高感度化に可能性を持つ多重共鳴技術、及び、核偏極技術に基づく NMR/MRI 分子造影剤(分子プローブ、分子試薬)開発をもとに、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生体分子イメージング基盤の確立を進めている。今年度は、分子プローブの設計を引き続き進めるとともに、開発した分子プローブの評価と応用展開を目的とする。

具体的には、[項目 1] 高選択的(高精度)解析のための多重共鳴 NMR 分子プローブ、及び、[項目 2] 高感度解析のための核偏極 NMR 分子プローブの開発を実施する。[項目 1] 多重共鳴 NMR 分子プローブについては、レポータータンパク質の開発など有用な分子プローブ開発を進め、様々な応用が可能な技術であることを示す。また、[項目 2] 核偏極 NMR 分子プローブについては、高感度生体分子計測を実現出来る分子プローブ設計指針を確立するとともに、生体応用に向けた評価を進める。また、分子プローブの動態制御に向けた[追加項目 3]も平行して実施する。

### 2. 研究の実施状況

本年度計画した研究を順調に実施し、各テーマに関して下記に例する良い成果を得ている。

#### 項目 1. 高選択的(高精度)な生体分子解析を実現する多重共鳴NMR分子プローブ

- 多重共鳴技術を応用した高選択的レポータータンパク質を設計し、細胞系での選択的なタンパク質検出を実現(論文執筆中)
- 高選択的計測を実現出来る<sup>19</sup>F核に着目し、炎症に関連する活性酸素種や酵素に応答する<sup>19</sup>F分子プローブの設計に成功(*Chem. Commun.* **2013**, 49, 11421-11423)。

#### 項目 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

- <sup>15</sup>N-プラットフォーム分子構造(数千倍の感度向上、偏極直後)をもとに設計した高感度分子プローブが、生体サンプル中(Ex Vivo等)で機能する事を確認(*Nat. Commun.* **2013**, 4, Article Number: 2411、新聞等でも報道)。
- 天然分子を骨格とする<sup>13</sup>C-プラットフォーム分子構造を見出し、疾患(癌など)に関連する代謝反応や pH、金属イオンなど、様々な標的に対する分子プローブの設計を実施。より安全性の高いプラットフォーム分子骨格として提案。

#### 項目 3. 分子プローブ体内動態を実現する機能性材料

- 疾患細胞を認識する機能性分子の最適化を実施。細胞認識だけでなく、細胞内シグナルを制御可能な機能性分子であることを見出した。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <p>雑誌論文</p> <p>計 2 件</p>  | <p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <p>Hiroshi Nonaka, Ryunosuke Hata, Tomohiro Doura, Tatsuya Nishihara, Keiko Kumagai, Mai Akakabe, Masashi Tsuda, Kazuhiro Ichikawa, and Shinsuke Sando<br/>"A platform for designing hyperpolarized magnetic resonance chemical probes"<br/><i>Nature Communications</i> <b>2013</b>, 4, Article Number: 2411, doi: 10.1038/ncomms3411.</p> <p>Tomohiro Doura, Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Fuminori Sugihara, Yoshichika Yoshioka, and Shinsuke Sando<br/>"An adhesive <sup>19</sup>F MRI chemical probe allows signal off-to-on-type molecular sensing in a biological environment."<br/><i>Chemical Communications</i> <b>2013</b>, 49, 11421-11423.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>   |
| <p>会議発表</p> <p>計 30 件</p> | <p>専門家向け 計 30 件</p> <p><u>招待講演・依頼講演(山東信介)</u></p> <p>山東信介, "In Vivo 有機化学への挑戦",<br/>(2014.3.27, 愛知)、日本化学会第 94 春期年会 ケミカルバイオロジーの新展開-有機化学から発信するライフサイエンス新戦略 II</p> <p>山東信介, "超高感度生体分子計測:生体における化学の理解を目指して",<br/>(2014.3.13, 埼玉)、第 9 回バイオものづくりシンポジウム</p> <p>山東信介, "In Vivo ケミカルバイオロジーに向けた試行錯誤",<br/>(2013.11.14, 埼玉)、理研第 3 回ケミカルバイオロジー勉強会</p> <p>山東信介, "Cell-Cell Adhesion Control by Nucleic Acid Aptamers",<br/>(2013.11.7-9, 愛媛)、7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2013)</p> <p>山東信介, "機能性核酸アプタマーを用いた細胞機能の解析と制御",<br/>(2013.7.24-26, 愛媛)、第 15 回日本 RNA 学会年会シンポジウム</p> <p>山東信介, "Cell Function Analysis and Control by On-Cell Supramolecular Chemistry",<br/>(2013.6.18-21, 京都)、Challenges in Organic Materials &amp; Supramolecular Chemistry</p> <p>山東信介, "超高感度生体イメージングを実現する磁気共鳴プローブ分子の精密設計",<br/>(2013.5.13-14, 熊本)、熊本大学 MRI セミナー「MRI で見えること、わかる事 —磁気共鳴イメージングの先端技術と応用」</p> <p>山東信介, "次世代生体分子イメージング:生物と化合物のあいだを調べるテクノロジー",<br/>(2013.4.27, 東京)、東京大学化学生命工学専攻講演会「化学と生命のかけはし」</p> <p>山東信介, "蛍光 RNA の創製に向けた試行錯誤",<br/>(2013.4.20-21, 大阪)、大阪大学蛋白研セミナー「光の、光による、光のための蛋白質科学」</p> <p><u>一般学会発表</u></p> <p>植木亮介, 山東信介, "核酸アプタマーによる細胞シグナル制御", (2014.3.27-3.30, 名古屋)、日本化学会第</p> |

|                |  |
|----------------|--|
| <p>94 春期年会</p> | <p>Kohei Kuwahata, Takeshi Tokunaga, Akira Tsuchiya, Shinsuke Sando, "Cell Adhesion Control by Cell Surface Anchored Aptamer", (2013.11.13-11.15, Kanagawa, Japan)、第 40 回 国際核酸化学シンポジウム</p> <p>Rina Hoshika, Akira Tsuchiya, Shinsuke Sando, "Design, synthesis, and evaluation of DNA-modified nanomaterials for drug delivery system", (2013.11.13-11.15, Kanagawa, Japan)、第 40 回 国際核酸化学シンポジウム</p> <p>Ryosuke Ueki, Shinsuke Sando, "DNA aptamers for receptor signaling inhibition", The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry", (2013.11.13-11.15, Kanagawa, Japan)、第 40 回 国際核酸化学シンポジウム</p> <p>野中 洋, 秦 龍之介, 西原 達哉, 山東 信介, "生体解析を指向した超高感度核磁気共鳴プローブ分子の合成とイメージング", (2013.11.5-11.6, 福岡)、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム</p> <p>土谷 享, 星加里奈, 山東信介, "薬物送達を指向した核酸アプタマー修飾ナノ構造体の合成", (2013.11.5-11.6, 福岡)、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム</p> <p>西原達哉, 野中洋, 山東信介, "がん関連酵素解析を指向した超偏極基質の開発", (2013.10.30-11.1, 山形)、第 1 回がんと代謝研究会</p> <p>秦龍ノ介, 堂浦智裕, 野中洋, 杉原文徳, 吉岡芳親, 山東信介, "生体物質への吸着を利用する OFF-ON 型 19F MRI 分子プローブ", (2013.9.27-9.29, 名古屋)、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>植木亮介, 山東信介, "核酸アプタマーによる細胞シグナリング制御", (2013.9.27-9.29, 名古屋)、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>西原達哉, 野中洋, 山東信介, "生体微小環境解析を目指した超高感度分子センサーの設計", (2013.9.27-9.29, 名古屋)、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>星加里奈, 土谷享, 山東信介, "ドラッグデリバリーシステムを指向した核酸アプタマー修飾ナノ構造体の設計", (2013.9.27-9.29, 名古屋)、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>桑畑耕平, 徳永 武士, 土谷 享, 山東 信介, "核酸アプタマーを用いた細胞間相互作用制御", (2013.9.27-9.29, 名古屋)、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>植木亮介, 山東信介, "核酸アプタマーによる細胞シグナリング制御", (2013.9.26, 名古屋)、第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム</p> <p>秦龍ノ介, 堂浦智裕, 野中洋, 杉原文徳, 吉岡芳親, 山東信介, "生体物質への吸着を利用する OFF-ON 型 19F MRI 分子プローブ", (2013.9.26, 名古屋)、第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム</p> <p>西原達哉, 野中洋, 山東信介, "生体微小環境解析を目指した超高感度分子センサーの設計", (2013.9.26, 名古屋)、第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム</p> <p>星加里奈, 土谷享, 山東信介, "ドラッグデリバリーシステムを指向した核酸アプタマー修飾ナノ構造体の設計", (2013.9.26, 名古屋)、第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム</p> <p>桑畑耕平, 徳永 武士, 土谷 享, 山東 信介, "核酸アプタマーを用いた細胞間相互作用制御", (2013.9.26, 名古屋)、第 1 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム</p> <p>Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Shinsuke Sando, "Design of a hyperpolarized molecular sensors using a long-lived hyperpolarization unit", (2013.8.28-8.31, Copenhagen, Denmark), 4th International DNP symposium</p> |
|----------------|--|

様式19 別紙1

|                           |  |
|---------------------------|--|
|                           | <p>Tatsuya Nishihara, Takahiro Imaishi, Hiroshi Nonaka, Shinsuke Sando, "Design of reporter protein using hyperpolarized substrate", (2013.8.28-8.31, Copenhagen, Denmark), 4th International DNP symposium</p> <p>土谷享、星加里奈、山東信介、"アプタマー修飾 dendリマーを用いた細胞ターゲティング", (2013.7.4-7.5, 京都)、第 29 回 DDS 学会学術集会</p> <p>徳永武士、野中洋、並木繁行、廣瀬謙造、山東信介、"表層細胞でのホスト・ゲスト化学を利用した化学伝達物質イメージング", (2013.5.25-5.26, 和歌山)、第 10 回 ホスト・ゲスト化学シンポジウム (HGCS2013)</p> <p>一般向け 計 0 件</p> |
| 図書<br>計 2 件               | <p>野中洋・山東信介、「月刊 化学」、最新のトピックス "革新的な核磁気共鳴イメージング"、2013年8月号、p. 66-67 (2ページ)</p> <p>山東信介、「高分子トピックス」、「アプタマーを用いた化学伝達物質イメージング」、2013年6月号、p. 319-320 (2ページ)</p>  |
| 産業財産権<br>出願・取得状況<br>計 1 件 | <p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件</p> <p>名称:核磁気共鳴分子センサー<br/>出願番号:2013-195928<br/>発明者:山東 信介、野中洋、西原達哉<br/>出願年月日:2013.9.20<br/>国内・外国の別:国内特許出願<br/>JST 外国出願支援に採択され、PCT 出願済み<br/>出願番号 PCT/JP2014/057652、出願日 2014-03-20</p>   |
| Webページ<br>(URL)           | <p>研究室ホームページ <a href="http://www.chembio.t.u-tokyo.ac.jp/labs/sando.html">http://www.chembio.t.u-tokyo.ac.jp/labs/sando.html</a></p>   |
| 国民との科学・技術対話の実施状況          | <p>九州大学 WEB サイトにおいて、「特色ある研究の取り組み」として本研究を紹介し、研究概要(背景、目的、特色、応用分野)など研究内容の情報発信を行った。</p>  |
| 新聞・一般雑誌等掲載<br>計 3 件       | <p>2013 年 9 月 12 日、西日本新聞朝刊 30 面、「感度 6000 倍の MRI 造影剤」</p> <p>2013年9月12日、日刊工業新聞 電子版、「九大、超高感度で長時間観測できるMRI造影剤を開発」<br/><a href="http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720130912eaav.html">http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720130912eaav.html</a></p> <p>2013 年 9 月 13 日、マイナビニュース、「九大など、水以外にも生体分子を高感度検出出来る MRI 造影剤を開発」<br/><a href="http://news.mynavi.jp/news/2013/09/13/093/">http://news.mynavi.jp/news/2013/09/13/093/</a></p>                               |
| その他                       |  |

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

## 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<br>(前年度迄の<br>累計) | ③当該年度受<br>領額 | ④(=①-②-<br>③)未受領額 | 既返還額(前<br>年度迄の累<br>計) |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 直接経費 | 119,000,000 | 99,000,000             | 20,000,000   | 0                 | 0                     |
| 間接経費 | 35,700,000  | 29,700,000             | 6,000,000    | 0                 | 0                     |
| 合計   | 154,700,000 | 128,700,000            | 26,000,000   | 0                 | 0                     |

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

|      | ①前年度未執<br>行額 | ②当該年度受<br>領額 | ③当該年度受<br>取利息等額<br>(未収利息を除<br>く) | ④(=①+②+<br>③)当該年度<br>合計収入 | ⑤当該年度執<br>行額 | ⑥(=④-⑤)当<br>該年度未執行<br>額 | 当該年度返還<br>額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| 直接経費 | 27,192,730   | 20,000,000   | 0                                | 47,192,730                | 47,192,730   | 0                       | 0           |
| 間接経費 | 2,952,602    | 6,000,000    | 0                                | 8,952,602                 | 8,952,602    | 0                       | 0           |
| 合計   | 30,145,332   | 26,000,000   | 0                                | 56,145,332                | 56,145,332   | 0                       | 0           |

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

|         | 金額         | 備考                  |
|---------|------------|---------------------|
| 物品費     | 44,321,832 | 実験試薬等の消耗品、実験装置      |
| 旅費      | 485,515    | 情報収集、研究成果発表等        |
| 謝金・人件費等 | 1,534,708  | 学術研究員人件費            |
| その他     | 850,675    | 英文校正、学会等参加費、分析設備利用等 |
| 直接経費計   | 47,192,730 |                     |
| 間接経費計   | 8,952,602  |                     |
| 合計      | 56,145,332 |                     |

## 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<br>等                           | 数量 | 単価<br>(単位:円) | 金額<br>(単位:円) | 納入<br>年月日  | 設置研究機関<br>名 |
|----------------------|--|----|--------------|--------------|------------|-------------|
| CO2インキュベーター          | パナソニックヘルスケア<br>(株)製<br>MCO-18AC        | 1  | 630,000      | 630,000      | 2013/8/6   | 九州大学        |
| イメージングシステム           | 日本レドックス(株)<br>製ワイドホア超伝導<br>マグネット用      | 1  | 27,027,000   | 27,027,000   | 2013/9/30  | 九州大学        |
| 超低温フリーザー             | パナソニックヘルスケア<br>(株)製-MDF-384-<br>PJ     | 1  | 984,375      | 984,375      | 2013/10/3  | 九州大学        |
| リアルタイムPCR            | サーモフィッシャーサイエン<br>ティフィック(株)<br>PikoReal | 1  | 1,383,375    | 1,383,375    | 2013/11/15 | 九州大学        |
| ロータリーエバポレーターシ<br>ステム | 東京理化器械(株)                              | 1  | 804,300      | 804,300      | 2013/11/15 | 九州大学        |
| 空冷ヘルチエ式恒温セ<br>ルホルダー  | 日本分光(株)製<br>EHC-573                    | 1  | 777,000      | 777,000      | 2013/11/26 | 九州大学        |