

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) 実績報告書

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	東京大学大学院・工学系研究科・教授
氏名	山東 信介

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	119,000,000	119,000,000	0	119,000,000	119,000,000	0	0
間接経費	35,700,000	35,700,000	0	35,700,000	35,700,000	0	0
合計	154,700,000	154,700,000	0	154,700,000	154,700,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	635,968	7,391,998	45,604,674	44,321,832	97,954,472
旅費		1,890,365	2,271,585	485,515	4,647,465
謝金・人件費等		7,199,642	5,491,347	1,534,708	14,225,697
その他		578,718	742,973	850,675	2,172,366
直接経費計	635,968	17,060,723	54,110,579	47,192,730	119,000,000
間接経費計	300,000	14,615,883	11,831,515	8,952,602	35,700,000
合計	935,968	31,676,606	65,942,094	56,145,332	154,700,000

4. 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
分子プローブ評価装置	日本レドックス(株)製 JXI-400Z型	1	29,988,000	29,988,000	2012/5/31	九州大学
微量高速遠心機	(株)トミー精工製 MX307	1	1,024,590	1,024,590	2012/6/29	九州大学
安全キャビネットBSC	サーモフィッシャーサイエンティフィック社製 1321MR	1	735,000	735,000	2012/7/30	九州大学
フロアサイト外リ	独国メルク社製 guava easyCyte8	1	4,990,000	4,990,000	2013/2/22	九州大学
CO2インキュベーター	パナソニックヘルスケア(株)製 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)製ワイトホア超伝導マグネット用	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(株)製-MDF-384-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ティフィック(株) 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
空冷ヘルペチ式恒温セルホルダー	日本分光(株)製EHC-573	1	777,000	777,000	2013/11/26	九州大学

5. 研究成果の概要

体内の分子の活動を計測する次世代分子イメージングの実現に向け、核磁気共鳴法(MRI/MRS)の大きな問題であった選択性・感度を飛躍的に向上させる分子プローブ・分子造影剤の開発を進めた。選択性の向上によって、生体分子や疾患に関係する代謝反応を細胞や組織破碎液など様々な分子が存在する系でも計測する事が可能になった。例えば、腫瘍で起こっているグルコース代謝や薬剤副作用に関係する代謝反応のEx Vivo計測を実現した。加えて、特定の酵素活性を狙った阻害剤・薬剤の探索にも応用可能である事を示した。また、数千倍の高感度化が可能な分子プローブ・分子造影剤の基本骨格を開発した。この骨格から、重要な生体分子や酵素、活性酸素種を高感度検出できる分子プローブ・分子造影剤を設計し、体外での実証実験に成功した。

課題番号	LR028
------	-------

**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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Super Molecular Probes for Next Generation Biomolecular Imaging
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学大学院・工学系研究科・教授
	Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Professor
氏名 (下段英語表記)	山東信介
	Shinsuke Sando

研究成果の概要

(和文):

体の中の分子を調べる次世代生体分子イメージング・診断の実現に向け、核磁気共鳴測定(MRI、NMR)の大きな課題である、高選択性、及び、高感度化を実現できる分子造影剤(分子プローブ)の開発を実施した。選択性については、様々な物質が存在する夾雑系においても選択的に検出できる分子プローブを設計し、薬剤代謝や疾病に関連する酵素反応などの計測が可能であることを示した。また、高感度化においては、数千倍の高感度化状態を長時間維持できる基本分子構造の開拓に成功し、高感度分子プローブの設計に道を開いた。これら分子プローブ開発で得られた知見は、様々な次世代型分子造影剤を開発する上で基本となるものであり、更なる発展が期待できる。

(英文):

Toward a next generation biomolecular imaging and diagnosis, we conducted a research for development of MRI/NMR-contrast agent (molecular probe) that realizes a selective or sensitive analysis of target molecules. Regarding selectivity, we successfully designed molecular probes for the selective measurement of targeted drug metabolism or disease-related enzymatic reaction. Regarding sensitivity, we developed a molecular platform that can retain highly sensitive state (several thousand-fold enhancement in NMR sensitivity) for a relatively long time. These results could be the basic concept for designing and developing various next generation MRI/NMR-molecular probes.

1. 執行金額 154,700,000 円
 (うち、直接経費 119,000,000 円、 間接経費 35,700,000 円)

2. 研究実施期間 平成 23 年 2 月 10 日～平成 26 年 3 月 31 日

3. 研究目的

細胞・生体・個体では種々の化学分子に基づく分子構造変化、濃度勾配、化学反応が複合的に引き起こされ、高次生命機能を発現している。物質変換に基づく代謝回路など分子化学に基づく理解は、生体機能や疾病機構の解明、また、分子の活動(代謝)に基づく疾病早期診断に向けた重要なテーマであるが、現状では実現されているとはいえない。これは、体の中で起こっている分子挙動をその場で解析する技術が欠如しているからに他ならない。

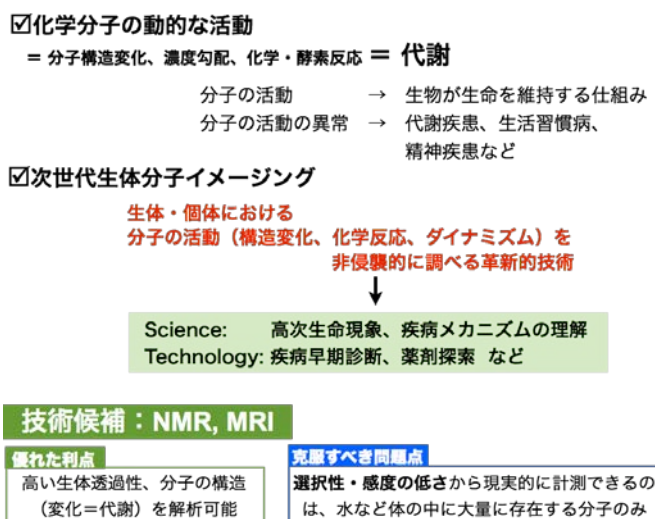
この目的の実現に向け、体の中の分子の”挙動”をみることが出来る分子イメージング・分子診断技術の構築を

実施する。特に、広範な応用が期待できる核磁気共鳴法(NMR, MRI)に着目し、最大の課題である[項目 1] 高選択性、及び、[項目 2] 高感度化に可能性を持つ分子プローブ(= 分子試薬、分子造影剤)開発に挑戦する。また、これら分子プローブを目的とする部位(疾患部位など)に選択的に届ける動態制御にむけた機能性材料開発も[項目 3(追加)] として平行して進める。

4. 研究計画・方法

本研究では、次世代生体分子イメージング・生体分子診断の候補技術である核磁気共鳴計測(NMR, MRI)に着目している。特に、課題となる「高選択的、高感度な生体分子計測」の実現に向け、[課題 1] 高選択性、及び、[課題 2] 高感度化に可能性を持つ多重共鳴、及び、核超偏極技術に基づく高選択的、高感度プローブ分子(分子造影剤)の開発を中心に研究を実施した。

それぞれ、設計原理の確立、実際の疾患関連代謝や生体分子を標的とする分子プローブ設計・合成、精製系・細胞・組織系での実証実験を計画した。



- ☑項目I:高選択性
 - 高選択的生体分子解析を実現する多重共鳴的分子プローブ
 - ☑項目II:高感度化
 - 高感度な生体分子解析を実現する核偏極分子プローブ
 - ☑項目III(追加):動態制御
 - 分子プローブの動態制御に向けた機能性材料
- 分子の活動を解析する次世代分子イメージングの実現

項目 1: 高選択的生体分子解析を実現する多重共鳴NMR分子プローブ

- 生体代謝反応や活性酸素種など疾病に関係する反応、分子種を高選択的に検出できる 1 次元多重共鳴 NMR 分子プローブを設計・合成し、予備・実証実験を実施。

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

- 高感度化を実現する核偏極法に着目し、分子プローブ設計指針の確立を進めた。またその結果をもとに、活性酸素種など疾病に関係する分子種、また、疾患に関連する代謝計測を目指した核偏極 NMR 分子プローブを設計・合成し、予備・実証実験を実施。

追加項目 3: 分子プローブ体内動態を実現する機能性材料

- 生体分子や疾患細胞(癌など)を精密に認識する機能性生体高分子材料の開発を実施。

5-1. 研究成果

次世代分子イメージングに向けて計画した各分子プローブ(項目 1: 高選択的な生体分子解析を実現する多重共鳴分子プローブ、及び、項目 2: 高感度な生体分子解析を実現する核偏極分子プローブ)それぞれに関し、実証も含めて当初予定の計画はクリアし、良い成果をあげることができた(*Chem. Commun.* **2012**, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *Chem. Sci.* **2012** など)。発展課題として、新たに見出した高感度分子プローブ骨格の開拓を進め、課題であった高感度化寿命の問題克服に繋がる成果に至っている(*Nat. Commun.* **2013**)。また、追加課題として項目 3: 「分子プローブ動態」に着目した研究を展開し、細胞を精密に認識する機能性分子の最適化を実現するだけでなく、細胞内シグナルを制御可能な機能性分子であることを示した。以下、項目毎に主要な研究成果を記載する。

項目 1: 高選択的生体分子解析を実現する多重共鳴NMR分子プローブ

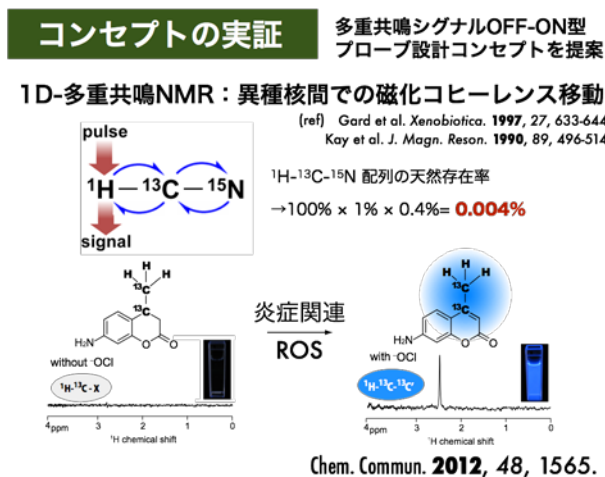
☑ **多重共鳴NMR分子プローブを用いた高精度生体分子解析の検証**

安定同位体標識分子プローブを合成し、 ^1H - ^{13}C - ^{13}C 、 ^1H - ^{13}C - ^{15}N などの多重共鳴NMRを用いて、混在系でも高選択的に検出できる事を検証。

☑ **シグナル発生型多重共鳴NMR分子プローブのコンセプトを提案**

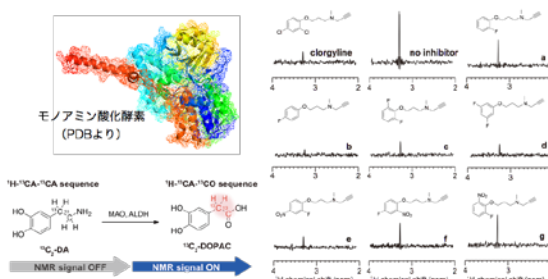
標的生体分子と反応して OFF-ON 型の NMR シグナルを発する多重共鳴 NMR 分子プローブの設計を提案。(*Chem. Commun.* **2012**)。

☑ **多重共鳴NMR分子プローブの設計・合成・評価と分子解析応用**



- ・ 炎症に関連する化学活性種「次亜塩素酸」を検出するジヒドロクマリン型多重共鳴 NMR 分子プローブを開発。
- ・ 脳機能関連代謝活性を解析する磁気共鳴 NMR 分子プローブの開発に成功し、組織破砕液中での薬剤・阻害剤スクリーニングが可能であることを示した (*J. Am. Chem. Soc.* **2011** [¹⁹Fを用いた分子設計・評価系の確立]、*J. Am. Chem. Soc.* **2012**)。
- ・ 抗がん剤副作用に関連する代謝活性を検出する多重共鳴 NMR 分子プローブの開発に成功し、薬効評価(個体投与後の Ex Vivo 評価)に応用可能であることを実証 (*ACS Chem. Biol.* **2012**)。
- ・ 多重共鳴 NMR 分子プローブを基質とする次世代レポータータンパク質を提案(論文投稿準備中)

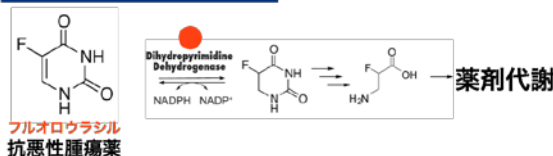
薬剤・阻害剤スクリーニング



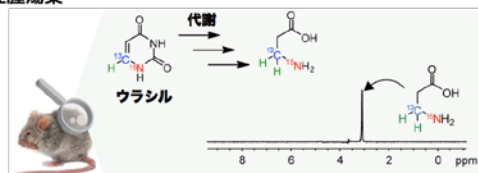
脳機能関連酵素反応の計測、阻害剤探索への応用

J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 14208.
J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 12398.

薬剤副作用関連代謝



フルオロウラシル
抗悪性腫瘍薬



副作用に関与する薬剤代謝計測

ACS Chem. Biol. **2012**, 7, 535.

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

☑ 安定同位体分子プローブの核偏極と高速計測系の構築

- ・ 数千～数万倍の感度上昇。高速に¹³C, ¹⁵N磁気共鳴スペクトルを計測。

☑ 核偏極 NMR 分子プローブ設計指針の確立と超高感度分子プローブ開発

- ・ 緩和理論をもとに、大きな問題であった高感度状態の短さを克服出来る基本分子構造を設計。極めて長い高感度化寿命を持つ¹⁵N-プラットフォーム分子構造を開発。当初計画を大幅に上回る 6000 倍の感度向上と 30 分以上の高感度化を実現 (*Nat. Commun.* **2013**)。
- ・ 様々な分子試薬に応用可能な高感度化¹³Cユニットを探索。炎症などの病態に関与する活性化学種「次亜塩素酸」に反応する高感度分子プローブを設計 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**)。
- ・ 天然分子を骨格とする¹³C-プラットフォーム分子構造を設計。癌などの疾患に関連する酵素反応や pH、金属イオンなどの生体環境計測など、様々な標的に対する高感度 NMR 分子プローブの設計が可能であることを実証。より安全性の高いプラットフォーム分子骨格を提案(論文投稿予定)。
- ・ 核偏極分子プローブを基質とする次世代レポータータンパク質を提案 (*Chem. Sci.* **2012**)。

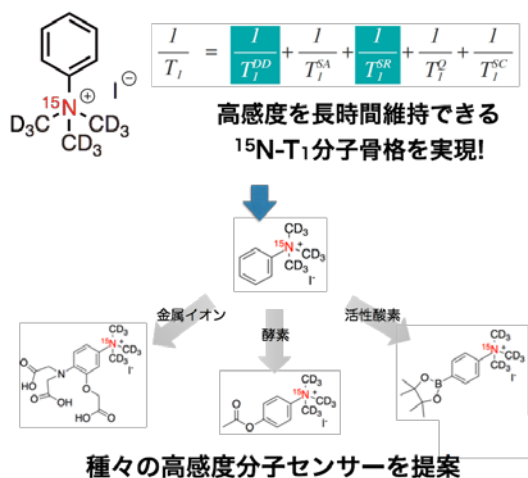
追加項目 3: 分子プローブ体内動態を実現する機能性材料

- ・ 疾患細胞・組織に高発現する膜受容体を精密認識する機能性核酸アプタマーを最適化(論文投稿準備中)。
- ・ 細胞内シグナルを制御可能な機能性分子であることを実証。癌増殖や転移に関する細胞運動が制御出来る事を示した(論文投稿準備中)。

5-2. 波及効果

核磁気共鳴(NMR, MRI)は、生体分子解析に向けて高い潜在力を持つ計測技術であるが、本質的問題である「低感度・低選択性」からその実応用が妨げられてきた。本課題では、磁気共鳴イメージングの [課題I] 高選択性、及び、[課題II] 高感度化を可能にする革新的プローブ分子を提案、コンセプトの実証、その原理検証実験に成功している。例えば、高感度化では、物理現象である緩和プロセスと化学分子の構造との相関をもとに、高感度化状態(偏極直後で約 6000 倍)を長く維持出来る分子を創製した。このような知見は、高感度・高選択的な生体分子計測を実現する上で指針となる研究であり、分子を対象とした新しいレベルでの疾病早期診断、疾病メカニズム解明に向けて期待できる成果である。

高感度化分子プローブ



Nat. Commun. 2013, Article No. 2411.
新聞等で紹介

6. 研究発表等

雑誌論文 計 11 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 11 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiroshi Nonaka, Ryunosuke Hata, Tomohiro Doura, Tatsuya Nishihara, Keiko Kumagai, Mai Akakabe, Masashi Tsuda, Kazuhiro Ichikawa, and Shinsuke Sando "A platform for designing hyperpolarized magnetic resonance chemical probes" <i>Nature Communications</i> 2013, <i>4</i>, Article Number: 2411, doi: 10.1038/ncomms3411. 2. Tomohiro Doura, Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Fuminori Sugihara, Yoshichika Yoshioka, and Shinsuke Sando "An adhesive ¹⁹F MRI chemical probe allows signal off-to-on-type molecular sensing in a biological environment." <i>Chemical Communications</i> 2013, <i>49</i>, 11421-11423. 3. Takeshi Tokunaga, Kohei Kuwahata, Shinsuke Sando "Systematic Exploration of Lipophilic Tags That Allow Efficient Anchoring of Aptamers to Live Cell Surfaces" <i>Chemistry Letters</i> 2013, <i>42</i>, 127-129. 4. Tomohiro Doura, Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Kazuhiro Ichikawa, and Shinsuke Sando "Design of a ¹³C Magnetic Resonance Probe Using a Deuterated Methoxy Group as a Long-Lived Hyperpolarization Unit" <i>Angewandte Chemie International Edition</i> 2012, <i>51</i>, 10114-10117. 5. Ryosuke Ueki, Koya Yamaguchi, Hiroshi Nonaka, and Shinsuke Sando "¹H-NMR Probe for In Situ Monitoring of Dopamine Metabolism and Its Application to Inhibitor Screening" <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2012, <i>134</i>, 12398-12401. 6. Takeshi Tokunaga, Shigeyuki Namiki, Katsuhiko Yamada, Takahiro Imaishi, Hiroshi Nonaka, Kenzo Hirose, and Shinsuke Sando "Cell Surface-Anchored Fluorescent Aptamer Sensor Enables Imaging of Chemical Transmitter Dynamics" <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2012, <i>134</i>, 9561-9564. 7. Hisatsugu Yamada, Keigo Mizusawa, Ryuji Igarashi, Hidehito Tochio, Masahiro Shirakawa, Yasuhiko Tabata, Yu Kimura, Teruyuki Kondo, Yasuhiro Aoyama, and 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. 8. Tatsuya Nishihara, Hiroshi Nonaka, Tatsuya Naganuma, Kazuhiro Ichikawa, and 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. 9. Tomohiro Doura, Hiroshi Nonaka, and 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>10. Tomohiro Doura, An Qi, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, and Shinsuke Sando "p-Aminophenyl Alkyl Ether-based ¹⁹F MRI Probe for Specific Detection and Imaging of Hypochlorite Ion" <i>Chem. Lett.</i> 2011, 12, 1357-1359.</p> <p>11. Koya Yamaguchi, Ryosuke Ueki, Hiroshi Nonaka, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, and 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, 133, 14208-14211.</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 計 79 件</p>	<p>専門家向け 計 78 件</p> <p>招待講演・依頼講演(山東信介)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 山東信介, "In Vivo 有機化学への挑戦", (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 2. 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", (2014.3.13, 埼玉)、第 9 回バイオものづくりシンポジウム 3. 山東信介, "In Vivo ケミカルバイオロジーに向けた試行錯誤", (2013.11.14, 埼玉)、理研第 3 回ケミカルバイオロジー勉強会 4. 山東信介, "Cell-Cell Adhesion Control by Nucleic Acid Aptamers", (2013.11.7-9, 愛媛)、7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2013) 5. 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", (2013.7.24-26, 愛媛)、第 15 回日本 RNA 学会年会シンポジウム 6. 山東信介, 徳永武士, "Cell Function Analysis and Control by On-Cell Supramolecular Chemistry", (2013.6.18-21, 京都)、Challenges in Organic Materials & Supramolecular Chemistry 7. 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", (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」 8. 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", (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」 9. 山東信介, "蛍光 RNA の創製に向けた試行錯誤", (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>10. 山東信介、"細胞表層核酸アプタマーによる細胞機能の拡張"、(2013.3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第93春期年会 特別企画「細胞機能を機動させる分子「核酸」の分野横断的最先端研究」</p> <p>11. 山東信介、"超高感度生体分子センサー"、(2013.3.2, 京都)、第1回ナノ・バイオシンポジウム</p> <p>12. 山東信介、"Cell Function Analysis and Control by Cell Surface-Anchored Aptamers"、(2012.10.26, Fukuoka Japan)、5th Japan-Korea Joint Symposium on Bio-microsensing Technology</p> <p>13. 山東信介、"機能性核酸アプタマーを利用した生体バイオセンサーの開発"、(2012.10.15, 東京)、第2回 CSJフェスタ 新化学技術推進協会奨励研究講演会 ~将来の化学産業を切り拓く先進技術~</p> <p>14. 山東信介、"長寿命DNP-NMR分子プローブの設計"、(2012.7.31-8.1, 大阪)、大阪大学蛋白研セミナー「磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開」</p> <p>15. 山東信介、"機能性核酸アプタマーを利用した情報シグナル分子の蛍光イメージング"、(2012.7.3-7.5, 札幌)、第28回 日本DDS学会</p> <p>16. 山東信介、"In Situ Biomolecular Analysis"、(2012.5.18-5.20, Pohang, Korea)、Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids</p> <p>17. 山東信介、"Chemical Probes for Imaging of Biological Molecular Systems"、(2011.12.20-12.21, Pusan, Korea)、The 4th Pusan National Univ. - Global COE Kyushu Univ. Joint Symposium on Molecular Science and Technology</p> <p>18. 山東信介、"生体分子解析を実現するケミカルプローブ"、(2011.12.2, 高知)、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</p> <p>19. 山東信介、"Chemical Probes for Imaging of Biological Molecular Systems"、(2011.11.25-11.26, 福岡)、The 2011 Global COE International Symposium on Future Molecular Systems</p> <p>20. 山東信介、"ChemBio Hybrid Technologies for In Cell and In Vivo Chemistry"、(2011.3.3-3.4, Tsukuba, NIMS)、International Symposium for Young Organic Chemist</p> <p>一般学会発表</p> <p>1. 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94春期年会</p> <p>2. 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>3. 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>
--	---

	<ol style="list-style-type: none"> 4. 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 5. 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 6. 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 7. 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 8. 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 9. 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 10. 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 11. 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 12. 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 13. 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 14. 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 15. 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 16. 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 17. 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 18. 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>19. 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>20. 土谷享、星加里奈、山東信介、"アプタマー修飾デンド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>21. 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>22. 徳永武士、桑畑耕平、山東信介、"アプタマーによる細胞機能解析と制御(1): 細胞間接着制御とその応用"、(2013.3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>23. 桑畑耕平、徳永武士、山東信介、"アプタマーによる細胞機能解析と制御(2): 細胞表層分子センシング"、(2013.3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>24. 星加里奈、土谷享、山東信介、"アプタマーによる細胞機能解析と制御(3): 細胞認識モチーフの設計"、(2013. 3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>25. 植木亮介、野中洋、山東信介、"多重共鳴核磁気共鳴プローブ分子による酵素阻害剤スクリーニング"、(2013. 3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>26. 西原達哉、野中洋、浦野泰照、山東 信介、"高感度生体分子センシングを可能にする超偏極核磁気共鳴分子プローブ (1): 疾病関連酵素の解析を指向した超偏極基質の開発"、(2013.3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>27. 野中洋、秦龍之介、亀山裕、山東信介、"高感度生体分子センシングを可能にする超偏極核磁気共鳴分子プローブ (2): 超偏極状態の分子特性の解析と長寿命化への挑戦"、(2013.3.22-3.25, 滋賀)、日本化学会第 93 春期年会</p> <p>28. 野中 洋、徳永 武士、並木 繁行、山田 雄大、今石 高寛、廣瀬 謙造、山東 信介、"核酸アプタマーセンサーによる細胞間情報伝達物質のリアルタイム蛍光イメージング"、(2012.12.14-12.16, 福岡)、第 85 回日本生化学会</p> <p>29. Takeshi Tokunaga, Shigeyuki Namiki, Katsuhiko Yamada, Takahiro Imaishi, Hiroshi Nonaka, Kenzo Hirose, Shinsuke Sando, "Cell Surface-Anchored Functional Nucleic Acids toward Cell Function Analysis and Control", (2012.11.15-11.17, Aichi Japan)、第 39回 国際核酸化学シンポジウム</p> <p>30. Ryunosuke Hata, Hiroshi Nonaka, Shinsuke Sando, "Design of hyperpolarized magnetic resonance agent using a long-lived hyperpolarization unit", (2012.10.26, Fukuoka Japan)、The Fifth Japan-Korea Joint Symposium on Bio-microsensing Technology</p> <p>31. Yutaka Kameyama, Hiroshi Nonaka, Shinsuke Sando, "Development of Ca²⁺ indicator for in vivo imaging", (2012.10.26, Fukuoka Japan)、The Fifth Japan-Korea Joint Symposium on Bio-microsensing Technology</p> <p>32. 秦龍ノ介、野中洋、山東信介、"個体応用を指向した超高感度核磁気共鳴分子プローブ: プラットフォーム構造の提案"、(2012.9.14, 福岡)、日本バイオマテリアル学会 第 2 回九州地区講演会</p>
--	--

	<p>33. 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、"細胞表層固定化核酸アプタマーを用いた細胞機能解析"、(2012.9.14, 福岡)、日本バイオマテリアル学会 第2回九州地区講演会</p> <p>34. 安 琪、土谷 享、杉原 文徳、山東 信介、"活性酸素種の生体イメージングを目指した¹⁹F NMR分子プローブ"、(2012.9.6-9.8, 北海道)、第6回 バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>35. 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、"細胞表層固定化核酸アプタマーを用いた細胞機能解析"、(2012. 9.6-9.8, 北海道)、第6回 バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>36. 秦龍ノ介、野中洋、山東信介、"個体応用を指向した超高感度核磁気共鳴分子プローブ:プラットフォーム構造の提案"、(2012. 9.6-9.8, 北海道)、第6回 バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>37. 西原達哉、野中洋、山東信介、"マウス乳酸脱水素酵素を利用した核磁気共鳴レポータータンパク質"、(2012. 9.6-9.8, 北海道)、第6回 バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>38. 安 琪、土谷 享、杉原 文徳、山東 信介、"活性酸素種の生体イメージングを目指した¹⁹F NMR分子プローブ"、(2012.9.5, 北海道)、 生体機能関連化学部会 第27回 若手フォーラム</p> <p>39. 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、"細胞表層固定化核酸アプタマーを用いた細胞機能解析"、(2012. 9.5, 北海道)、生体機能関連化学部会 第27回 若手フォーラム</p> <p>40. 秦龍ノ介、野中洋、山東信介、"個体応用を指向した超高感度核磁気共鳴分子プローブ:プラットフォーム構造の提案"、(2012. 9.5, 北海道)、生体機能関連化学部会 第27回 若手フォーラム</p> <p>41. 西原達哉、野中洋、山東信介、"マウス乳酸脱水素酵素を利用した核磁気共鳴レポータータンパク質"、(2012. 9.5, 北海道)、生体機能関連化学部会 第27回 若手フォーラム</p> <p>42. Yutaka Kameyama, Hiroshi Nonaka, Tatsuya Naganuma, Kazuhiro Ichikawa, Shinsuke Sando、 "Development of Ca²⁺ indicator for hyperpolarized ¹³C MRI"、(2012.8.19-8.24, Philadelphia, USA)、244th American Chemical Society National Meeting</p> <p>43. Tatsuya Nishihara, Hiroshi Nonaka, Tatsuya Naganuma, Kazuhiro Ichikawa, Shinsuke Sando、 "Mouse lactate dehydrogenase X: A new magnetic resonance reporter protein using hyperpolarized pyruvic acid derivative. "、(2012.8.19-8.24, Philadelphia, USA)、244th American Chemical Society National Meeting</p> <p>44. Hiroshi Nonaka, Ryunosuke Hata, Tatsuya Naganuma, Kazuhiro Ichikawa, Shinsuke Sando、"Exploration of molecular structures having a long hyperpolarization lifetime and its application for highly sensitive magnetic resonance probe"、(2012. 8.19-8.24, Philadelphia, USA)、244th American Chemical Society National Meeting</p> <p>45. Qi An, Tomohiro Doura, Fuminori Sugihara, Shinsuke Sando、"Design of Chemical Shift Switching ¹⁹F MRI probe for Imaging of Reactive Oxygen Species"、(2012. 8.19-8.24, Philadelphia, USA)、244th American Chemical Society National Meeting</p> <p>46. Shinsuke Sando、"Fluorescence Imaging of Extracellular Chemical Transmitter Dynamics Using Synthetic Aptamer Sensor"、(2012. 8.5-8.9, Canada, Montreal)、20th</p>
--	--

	<p>International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids</p> <p>47. 秦龍ノ介、堂浦智裕、野中洋、山東信介、"個体応用を指向した超偏極 NMR プローブの分子設計"、(2012.7.27-7.28, 福岡)、日本化学会生体機能関連化学部会若手の会 第24回サマースクール</p> <p>48. 亀山裕、野中洋、市川和洋、山東信介、"個体でのカルシウムイオン解析を目指した超偏極プローブ分子の開発"、(2012.7.27-7.28, 福岡)、日本化学会生体機能関連化学部会若手の会 第24回サマースクール</p> <p>49. 西原達哉、野中洋、山東信介、"マウス乳酸脱水素酵素を利用した新規核磁気共鳴レポーターアッセイ"、(2012.7.27-7.28, 福岡)、日本化学会生体機能関連化学部会若手の会 第24回サマースクール</p> <p>50. Hiroshi Nonaka, Takeshi Tokunaga, Shigeyuki Namiki, Katsuhiko Yamada, Takahiro Imaishi, Kenzo Hirose, Shinsuke Sando, "Realtime imaging of chemical transmitter dynamics on cell surface using fluorescent aptamer sensor"、(2012.6.4-6.6, Okinawa, Japan)、The Second Asian Chemical Biology Conference</p> <p>51. 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、"核酸アプターによる細胞表層伝達物質リアルタイムモニタリング"、(2012.3.25-3.28, 神奈川)、日本化学会第92春季年会</p> <p>52. 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"、(2012.3.25-3.28, 神奈川)、日本化学会第92春季年会</p> <p>53. 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"、(2012.3.25-3.28, 神奈川)、日本化学会第92春季年会</p> <p>54. 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"、(2012.3.25-3.28, 神奈川)、日本化学会第92春季年会</p> <p>55. 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"、(2011.11.9-11.11, Sapporo)、The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry</p> <p>56. 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"、(2011.9.12-9.14, 筑波)、第5回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>57. 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"、(2011.9.12-9.14, 筑波)、第5回バイオ関連化学シンポジウム</p> <p>58. 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"、(2011.9.7-9.10, San Diego)、World Molecular Imaging Congress 2011</p>
--	---

	<p>一般向け 計 1 件</p> <p>1. 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、(2012.2.28, 福岡)</p> <p><u>シンポジウム・講演会企画</u></p> <p>1. 第 85 回日本生化学会大会 シンポジウム企画「疾患克服を目指したケミカルバイオロジー」、(2012.12.14, 福岡)、研究代表者が共同オーガナイザー</p>
<p>図 書</p> <p>計 5 件</p>	<p>1. 野中洋・山東信介、「月刊 化学」、最新のトピックス、化学同人、2013年8月号、p. 66-67 (2ページ)</p> <p>2. 山東信介、「高分子 トピックス」、高分子学会、2013 年 6 月号、p. 319-320 (2 ページ)</p> <p>3. 山東信介・秦龍之介、「実験医学増刊：疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー」、羊土社、2012 年、第 4-4 章 p. 187-192 (6 ページ)</p> <p>4. 山東信介、「CSJ:核酸化学のニュートレンド」、化学同人、2011 年、第 II-12 章 p.131-137 (7 ページ)</p> <p>5. 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、2011 年、第 14 章 p.127-136 (10 ページ)</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 1 件</p>	<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 出願番号:2013-195928 発明者:山東 信介、野中洋、西原達哉 出願年月日:2013.9.20 国内・外国の別:国内特許出願 JST 外国出願支援に採択され、PCT 出願済み 出願番号 PCT/JP2014/057652、出願日 2014-03-20</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>研究室ホームページ http://www.chembio.t.u-tokyo.ac.jp/labs/sando.html</p>
<p>国民との科 学・技術対 話の実施状 況</p>	<p>1. 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> <p>2. 可也幼稚園(福岡県)見学会・実験、幼稚園生、約 85 名、2012.11.14、九州大学 稲盛財団記念館</p> <p>3. 金光学園中学高等学校(岡山県)見学会、中学・高校生、約 40 名、2012.8.3、九州大学 稲盛財団記念館</p> <p>4. 九州大学百周年記念事業「九大百年祭り」研究公開「君も『みらい博士』になろう、小・中・高</p>

様式21

	<p>校生・一般、約 200 名、2012.5.13、九州大学 稲盛財団記念館</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲載 計 3 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2013 年 9 月 12 日、西日本新聞朝刊 30 面、「感度 6000 倍の MRI 造影剤九大グループ開発 がんなど早期発見期待」 2. 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」http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720130912eaav.html 3. 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」http://news.mynavi.jp/news/2013/09/13/093/
<p>その他</p>	

7. その他特記事項