

**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	キラリティー磁気共鳴分子イメージング
研究機関・ 部局・職名	北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
氏名	平田 拓

1. 当該年度の研究目的

本年度は、以下の目標を実現し、プロジェクト全体の目標であるキラル分子の体内動態の差異を可視化する実験を目指した。

- (1) 生理活性のあるキラルな化合物(鏡像異性体のペア)をマウスに投与し、同時に可視化することにより、キラリティーによる生体内での薬物動態の差異を実験的に示す。
- (2) 動物実験及びin vitro実験、バインディングアッセイに用いる標的分子となるキラル分子の合成を引き続き進め、最終年度の実験に標的分子を供する。
- (3) マウスへ投与する標的分子の画像化を安定に行うために、標的分子をマウスに投与する方法を引き続き改良する。

2. 研究の実施状況

キラル分子を磁気共鳴イメージング法(電子常磁性共鳴(EPR)イメージング法)により同時に可視化する技術の開発に向けて、以下の計画を実施した。

- (1) 生理活性のあるキラルな化合物(鏡像異性体のペア)をマウスに投与し、同時に可視化することにより、キラリティーによる生体内での薬物動態の差異を実験的に示す。

キラルな化合物として、ニコチン類縁体やアミノ酸をラベル化した化合物の合成を行った。この化合物の合成は、東北大学・生命科学研究科・有本博一教授グループが担当した。さらに、ニコチン類縁体に結合するラベルの水素を重水素に置き換えた化合物を合成し、EPR分光の信号強度を溶液中で約3倍増加させることに成功した。また、鏡像異性体ペアとなる化合物をマウスに投与し、取り出した脳組織において化合物分布を比較する実験を行った。

- (2) 動物実験及びin vitro実験、バインディングアッセイに用いる標的分子となるキラル分子の合成を引き続き進め、最終年度の実験に標的分子を供する。

分子イメージングの標的となるラベル化されたキラル分子の合成が行われ、試験管による実験(in vitro実験)、動物実験、タンパク質との結合性に関する実験に供された。

(3) マウスへ投与する標的分子の画像化を安定に行うために、標的分子をマウスに投与する方法を引き続き改良する。

ニコチン類縁体は水への溶解性が低いため、マウスの静脈に投与し、EPR法により良好に画像化できる投与方法を探索した。溶解性が向上する溶液と分散方法を札幌医科大学・藤井博匡教授グループが見いだした。その結果、マウスへ投与する化合物の濃度を下げても、従来よりも信号対雑音比が改善された画像を得ることができた。なお、EPRイメージングで検出するラベルとなる部分の水素を重水素に置き換えたことも信号強度の改善に寄与している。

その他に、鏡像異性体のペアをイメージングした際に、画像のアーティファクト(偽像)が現れないようにする画像化技術を開発した。また、EPRイメージング法の応用に関する実験も実施した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計4件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計4件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. X. Wang, M. Emoto, A. Sugimoto, Y. Miyake, K. Itto, M. Amasaka, S. Xu, H. Hirata, H. Fujii, and H. Arimoto, Synthesis of 15N-labeled 4-oxo-2,2,6,6-tetraethylpiperidine nitroxide for EPR brain imaging, Tetrahedron Letters, Vol. 55, No. 13, pp. 2146-2149 (2014). 2. J. Goodwin, K. Yachi, M. Nagane, H. Yasui, Y. Miyake, O. Inanami, A. A. Bobko, V. V. Khramtsov, and H. Hirata, In vivo tumour extracellular pH monitoring using electron paramagnetic resonance: the effect of X-ray irradiation, NMR in Biomedicine, Vol. 27, No. 4, pp. 453-458 (2014). 3. A. Enomoto and H. Hirata, Parallel image-acquisition in continuous-wave electron paramagnetic resonance imaging with a surface coil array: Proof-of-concept experiments, Journal of Magnetic Resonance, Vol. 239, pp. 29-33 (2014). 4. A. Enomoto, M. Emoto, H. Fujii, and H. Hirata, Four-channel surface coil array for sequential CW-EPR image acquisition, Journal of Magnetic Resonance, Vol. 234, pp. 21-29 (2013). <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13件</p>	<p>専門家向け 計13件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A. Enomoto, H. Hirata, S. Matsumoto, K. Saito, S. Subramanian, M. C. Krishna, and N. Devasahayamu, Development of four-channel surface coil array for 300 MHz pulsed EPR imaging, No. Th03, 41th Annual ISOTT Conference and EPR 2013 Conference, 2013/6/22-28, Dartmouth College, Hanover, NH, USA. 2. Y. Miyake, X. Wang, M. Amasaka, K. Itto, S. Xu, H. Fujii, H. Arimoto, H. Hirata, Simultaneous imaging of an enantiomer pair by EPR using isotopic nitrogen labeling, No. Th06, 41th Annual ISOTT Conference and EPR 2013 Conference, 2013/6/22-28, Dartmouth College, Hanover, NH, USA. 3. Y. Miyake, X. Wang, M. Amasaka, K. Itto, S. Xu, H. Arimoto, H. Hirata, Structure and reactivity of nAChR ligand enantiomers labeled by 14N- or 15N-nitroxyl radicals for simultaneous EPR imaging, No. Th10, 41th Annual ISOTT Conference and EPR 2013 Conference, 2013/6/22-28, Dartmouth College, Hanover, NH, USA. 4. J. Goodwin, K. Yachi, M. Nagane, H. Yasui, Y. Miyake, O. Inanami, A. A. Bobko, V. V. Khramtsov,

様式19 別紙1

	<p>H. Hirata, In vivo tumor extracellular pH monitoring using electron paramagnetic resonance, Forth presentation in Session 12, 41th Annual ISOTT Conference and EPR 2013 Conference, 2013/6/22-28, Dartmouth College, Hanover, NH, USA.</p> <p>5. 榎本彩乃, 平田拓, CW-EPR イメージングのためのパラレルイメージング法の開発, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, 1J-07, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>6. J. Goodwin, 谷内勝哉, 永根大幹, 安井博宣, 三宅祐輔, 稲波修, A. Bobko, V. Khramtsov, 平田拓, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, 2S-03, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>7. 天坂光男, 三宅祐輔, 安井博宣, 稲波修, 王暁蕾, 一刀かおり, 許述, 有本博一, 平田拓, EPR 分光法による鏡像異性体のタンパク質結合性の観測, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, P-36, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>8. 島畑裕也, 三宅祐輔, A. Bobko, V. Khramtsov, 平田拓, 電極による pH 測定と EPR スペクトロスコピーの比較実験, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, P-37, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>9. 奥村大地, 平田拓, Single-point imaging による酸素分圧測定プログラムの開発, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, P-42, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>10. 石井達也, 平田拓, 300MHz パルス EPR 装置用クローズドループ共振器の開発, 第 52 回電子スピンサイエンス学会年会, P-43, 2013/10/24-26, 大宮ソニックシティ.</p> <p>11. 平田拓, 同位体でスピンラベルされたキラルなニトロキシルラジカルの EPR イメージング, 分子研研究会「先端スピン計測技術による分子性物質研究の現状と展望」, 2013/12/18-19, 分子科学研究所.</p> <p>12. 平田拓, 鏡像異性体の磁気共鳴分子イメージング, 物理化学講座セミナー, 2014/1/10, 神戸大学大学院理学研究科.</p> <p>13. H. Hirata, Imaging of chiral molecules using electron paramagnetic resonance, International Life-Science Symposium for Young Scientists, 2014/3/6, Hokkaido University.</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	<p>なし</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 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.bme.ist.hokudai.ac.jp/BPE/index-j.html http://or.research.hokudai.ac.jp/next/resercher/hirata/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>平成25年6月8日(土)、情報科学研究科の公開講座「情報科学から知る医療応用 ー大学研究の最前線ー」(会場:工学部B11教室)において、「見えない分子を見る」と題して講師を務めた。来場者(27名)に磁気共鳴分子イメージングの研究を分かりやすく説明し、科学・技術対話を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件</p>	<p>なし</p>
<p>その他</p>	<p>なし</p>

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す

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	112,000,000	80,098,000	31,902,000	0	0
間接経費	33,600,000	24,029,400	9,570,600	0	0
合計	145,600,000	104,127,400	41,472,600	0	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	178,342	31,902,000	0	32,080,342	31,965,012	115,330	0
間接経費	1,777,694	9,570,600	0	11,348,294	11,348,294	0	0
合計	1,956,036	41,472,600	0	43,428,636	43,313,306	115,330	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	19,761,170	誘電体共振器、マイクロ波シミュレータ、実験試薬等
旅費	2,200,021	研究成果発表(アメリカ、さいたま)等
謝金・人件費等	5,545,145	博士研究員人件費
その他	4,458,676	装置リース代金、大型計算機利用料、修理代等
直接経費計	31,965,012	
間接経費計	11,348,294	
合計	43,313,306	

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
XバンドEPR装置用 誘電体共振器	ブルカー・バイオ スピン社製 EMXplus用誘電 体共振器	1	2,513,700	2,513,700	2013/7/31	北海道大学
マイクロ波シミュ レータ	SPEAG software 社製 SEMCAD X Medical Solution	1	2,526,300	2,526,300	2013/9/30	北海道大学