

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

【研究目的】

生体では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。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解明・早期診断に向けた重要な挑戦であるが、現状ではほとんど進んでいない。これは、動的な分子挙動をその場解析する技術が欠如しているからに他ならない。

この中心的命題の実現に向け、体の中の分子の”動的挙動”を非侵襲的にみることが出来る次世代分子イメージング技術の構築を目指す。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 I] 超選択性、[項目 2] 超高感度化に可能性を持つ多重共鳴、及び、核偏極理論に基づく革新的プローブ分子 (=分子造影剤) に対するコンセプトを実証し、日本発の新技术を確立する。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は計画を前倒しにする形で順調に進捗しており、基礎化学の面からも応用面からも評価できる成果を上げている。理論的なプローブ設定がされたおかげで、対象となる生命現象とプローブ合成の両面で多様性が広がった。医学・薬学関係者の興味をひくスクリーニング系・生体内活性分子種の検出が達成された点は波及効果が大きく、学際分野の研究者が多く参画し、研究代表者自身も発展的なテーマを設定し優れた結果を得た。

今後、この技術が発展していくにつれて、医療関係者、機器開発者、一般市民といった核磁気共鳴スペクトル(NMR)の専門家以外の人に対するプレゼンテーションの機会が増えると思われるので、より分かりやすい説明が必要であろう。また、共同研究も少なく、実用化を考えたとき特許申請も少ない。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

NMR で特定の分子を検出するために、 ^{13}C や ^{15}N を連続して含むプローブ分子を合成し、そのシグナルだけを高選択的に検出する技術を確立した。酵素反応により初めてシグナルを発する多重共鳴分子プローブは、NMR によるモノアミン酸化酵素の活性測定を可能にし、NMR が薬剤スクリーニングに利用できることを示した。さらに、高感度・長寿命の分子プラットフォームを設計し、様々な化学構造を組み込むことで、活性酸素種、金属イオンなど様々な刺激に応答するプローブを開発した。予定よりも順調に推移したため、個体レベルへの応用に向けた取り組みが追加された。インパクトのある論文を発表し、学会発表も数多く実施されており優れた成果を挙げたと判断できる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

多重共鳴分子プローブ自体は新しい概念ではないが、生体内で酵素反応や活性酸素との反応によって生成することで初めてシグナルを検出できるような系ができたことで、S/N 比を向上させることに成功している。これにより、細胞培養系や組織ライセート中でも目的分子を検出することができるようになった。このプローブの選択性向上は世界で競合している分野であり、技術に優位性がありブレークスルーと言える。

核偏極分子プローブについても、1 scan (1 秒以下) で ^{13}C , ^{15}N -NMR スペクトルが得られるまで、数千~数万倍の感度上昇を実現させた。重水素化したメトキシ基 ($^{13}\text{CD}_3\text{O}$) をプローブとして見出し、p-anisidine が生体内で酸化されて $^{13}\text{CD}_3\text{OH}$ が遊離することを利用した次亜塩素酸検出プローブを開発している。次亜塩素酸は生体内の炎症反応に関与しており、病態をイメージングするプローブとして有用性がある。さらに汎用性のあるトリメチルアンモニウムプラットフォームを見出した。このプラットフォームは、現在欧米で開発中のピルビン酸をプローブとするものに比べて、寿命・応用性について優位性をもつ。

課題 1 (代謝反応解析プローブへの展開) については、ラベル化した抗がん剤が開環する代謝を利用し、in vitro での薬剤スクリーニングだけでなく、実際にマウス個体に投与し、その臓器からシグナルを検出して、薬物の代謝活性を追う多重共鳴分子プローブを開発した。夾雑系から目的分子だけを検出できるようになったことは大きな進歩である。

課題2（化学種解析プローブへの展開）のプローブデザインとしては、D化したトリメチルアンモニウム基が長寿命・高感度化を実現させることを見出し、これをプラットフォームとしたプローブを数種類デザインしている。これにより、これまでの核種に比べて6000倍の感度向上に成功し、寿命が30分に伸びたことで、複雑系の測定の実用化に向けて大きく進展した。分子内にこのユニットを含むことで、今回合成したプローブだけでなく、簡単に様々なプローブがデザインできるようになっており、応用が効く優れた発見となっている。種々の分子種（活性酸素、金属イオン、酵素等）の認識が可能になったことで、対象となる疾病や生命現象の多様性が広がり、多くの研究者がこの分野に参画できるようになると期待できる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

NMRの弱点であった感度の問題が克服できれば、生体内の微量の生理活性物質の検出が可能になる。現時点ではin vitroの測定であるが、将来的にはMRIのような画像解析にも発展すると期待できる。そうなれば、NMRの強みである分子種の同定も合わせ、代謝の追跡など他にはないイメージングが可能になる。

上述したように、核偏極の理論的なデザインから長寿命のプラットフォームを含むプローブが簡単にデザインできるようになっており、測定の対象となる生命現象が広がった。また、多重共鳴NMRについては、実際に細胞や組織破碎液からの検出に成功したことから、医学関係者からも興味を持ってもらえるようになるだろう。そうなれば、反応スクリーニングや代謝物の解析などについて、創薬開発の時間短縮を進める有用なツールと成り得る。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本研究課題は順調に成果を挙げており、適切にマネジメントされていると言える。博士研究員に生物系・医学系の研究者を加え、学際的な研究体制が取られている。

助成金で購入された機器は汎用性があり、以降の研究においても活用できる。人件費についても妥当な金額と考えられる。

指摘事項1：感度の低さを克服するブレークスルー

構造活性相関研究により、従来のプローブに比べて長寿命のプラットフォームを見出し、ブレークスルーを達成したと言える。

指摘事項2：成果を効率的にあげうる共同研究の推進

適切な共同研究体制が取られている。

指摘事項3：生体内での代謝時間と計測技術の時間分解能を考慮したプローブ設計
高感度・長寿命化できたことで適用できる対象が広がった。今後は、in vivo 実験

に向けて、狙った組織へのドラッグデリバリーや代謝安定性などを考慮した設計が必要になると思われる。

九州大学主催で、一般市民・企業研究者を対象として、最先端・次世代研究開発支援プログラムの研究発表会を実施している点が評価できる。

学生や市民が手に取りやすい図書（実験医学増刊）の形で研究紹介している。本誌は一般書店でも取り扱われており、分野外の人にも広く読まれたことと思う。また、日本生化学会の「疾患克服を目指したケミカルバイオロジー」シンポジウムをオーガナイザーとして企画し、関連分野について、化学の専門家だけでなく学際領域で広く研究をアピールできてい。

大学の取り組みとして「九大百年祭り」や中高生の見学会で、中高生に科学の魅力を語る企画も行っている。