

受賞講演・特別講演 | 受賞講演・特別講演：受賞講演・特別講演

2025年3月28日(金) 15:55 ~ 17:00 [F]4202(第4学舎 4号館 [2階] 4202)

[[F]4202-3vn] 受賞講演・特別講演

座長：村上 慧、大栗 博毅

◆ 日本語 ◆ 若い世代の特別講演

15:55 ~ 16:25

[[F]4202-3vn-01]

次世代生体分子イメージングのための分子プローブおよび方法論の開発

○齋藤 雄太郎¹ (1. 東大)

16:25 ~ 16:30

休憩

◆ 日本語 ◆ 若い世代の特別講演

16:30 ~ 17:00

[[F]4202-3vn-02]

天然のタンパク質から着想を得た機能性分子の開発

○佐藤 浩平¹ (1. 関西学院大学)

次世代生体分子イメージングのための分子プローブおよび方法論の開発

(東大院工) 齋藤 雄太朗

Development of molecular probes and methodologies for next-generation biomolecular imaging (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*) Yutaro Saito¹

Biomolecular imaging is a crucial technology in life science, with continuous advancements in techniques. However, the application of these methods remains constrained by the limited availability of suitable molecular probes and methodologies. This study establishes design guidelines for practical molecular probes and methodologies for hyperpolarized nuclear magnetic resonance imaging and tissue-clearing fluorescence imaging—two cutting-edge imaging techniques—through chemical approaches.

Keywords : *Hyperpolarized Nuclear Magnetic Resonance Imaging; Tissue-clearing Fluorescence Imaging; Molecular Probe*

生体分子イメージングは、生命科学研究における必須技術の一つであり、日々新しい技術の開発や改良が進められている。しかし、最新のイメージング手法では、適した分子プローブや方法論が不足しており応用が大きく制限されている。特に、物理学や医学などの分野で発展してきたイメージング手法は、化学の手の及んでいない領域が広く実用的なケミカルツールが不足している。本研究では、最新のイメージング技術として注目される超偏極核磁気共鳴イメージングおよび組織透明化蛍光イメージングについて、分子プローブの設計指針開拓や化学的アプローチによる方法論開発を行った。

1. 精密分子設計による超偏極核磁気共鳴イメージングのための分子プローブの開発

核磁気共鳴イメージング (MRI) は、非侵襲的に生体深部をリアルタイムに可視化できる画像化技術である。通常の MRI は感度が低いために、生体内に豊富に存在する水や脂質の ¹H 核シグナルを画像化する目的で主に用いられている。しかし、MRI 感度を劇的に向上させる超偏極技術と適切な分子プローブを用いることで、代謝や生体微小環境の情報を可視化することができる。超偏極技術の中でも最も実用化が進んでいる手法の一つに動的核偏極法 (DNP) ¹ が挙げられる。DNP-MRI は、[1-¹³C]ピルビン酸を分子プローブとして用いることで解糖系代謝イメージングを可能にし、米国では各種がんの早期診断法として臨床研究が進められている ²。一方、[1-¹³C]ピルビン酸のように生体応用可能な DNP-MRI 分子プローブは極めて少なく、実用的な分子プローブ開発が本分野の課題となっている。特に蛍光分子プローブのように長年積み重ねられてきた豊富な分子プローブ開発のノウハウがないため、生体内で機能する分子プローブの開発は極めて難しい。

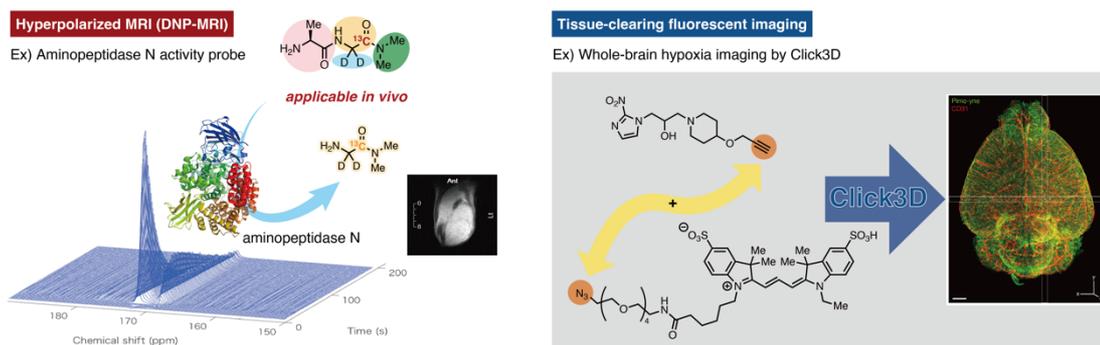
このような背景の下、本研究では生体内で機能する DNP-MRI 分子プローブの精密分子設計および開発に取り組んだ。具体的には、重要ながん関連酵素であるアミノペ

プチダーゼ N (APN) を標的とし、DNP-MRI 分子プローブが生体内で機能するために満たすべき要件を精査し、それらを満たすような分子設計を行うことで、腫瘍領域内の APN 活性の検出およびマッピングを可能にする分子プローブ Ala-[1- ^{13}C]Gly-*d*₂-NMe₂を開発した³。さらに、ここで得られた分子設計指針に則ってアミノペプチダーゼ A (APA)、アミノペプチダーゼ B (APB)、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) など様々なアミノペプチダーゼ活性を *in vivo* で検出する分子プローブの開発に成功した。また、DNP-MRI 分子プローブにおいて最も特徴的かつ重要な物性である高感度化寿命に関してペプチド骨格に着目し、その緩和要因を解析することによってグルタチオン代謝を *in vivo* で検出する分子プローブ ^{13}C -GSH やジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) によって代謝される分子プローブ ^{13}C -BCM-5 を開発した⁴。

2. 組織透明化蛍光イメージングのための分子プローブおよび方法論開発

蛍光イメージングは、高感度かつ高解像度に分子を可視化できるため、これまでに多くの細胞イメージングに応用され、様々な生命現象の解明に貢献してきた。一方で、光の透過性の問題から生体深部を可視化することは困難である。そこで、生物個体もしくは組織を特殊な溶媒で置換し、外部環境と屈折率を一致させることで透明化し、生体深部からの蛍光信号を観測する組織透明化イメージングが注目されている。通常は市販の蛍光色素や分子プローブ、一般的な抗体染色法などが用いられる。しかし、これらは水中でのイメージングに最適化されたものであるため、水溶液条件とは異なる組織透明化溶液中では蛍光が消失したり望みの対象が検出できなかつたりしてしまい、手探りで色素や条件の最適化が必要である。

本研究では、この問題を打破するため組織透明化イメージングに適用可能な蛍光色素を調査し、その物性について化学的に解釈を加えることで低酸素領域を可視化する分子プローブの開発に成功した⁵。さらに、クリック反応タグをもつプローブを生体内に投与し、組織透明化の過程においてクリック反応による蛍光標識を行い、組織を損なうことなく全組織イメージングを実現した⁶。



- 1) J. H. Ardenkjær-Larsen, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 10158–10163. 2) S. J. Nelson, *et al. Sci. Transl. Med.* **2013**, *5*, 198ra108. 3) Y. Saito, *et al. Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabj2667. 4) Y. Kondo, *et al. Sci. Adv.* **2024**, *10*, eadp2533. 5) D. M. Sakamoto, *et al. ACS Nano* **2024**, *18*, 5167–5179. 6) I. Tamura, *et al. Sci. Adv.* **2024**, *10*, eado8471.

天然のタンパク質から着想を得た機能性分子の開発

(関西学院大理¹) ○佐藤 浩平¹

Designing functional molecules inspired by natural proteins (¹*Department of Chemistry, School of Science, Kwansei Gakuin University*) ○Kohei Sato¹

The highly complex structures and sophisticated functions of natural proteins are the ultimate goal of synthetic chemistry. In particular, membrane proteins play a central role in intercellular communication by transporting specific molecules and ions across the cell membrane. As evidenced by the fact that more than 50% of modern drugs target membrane proteins, these proteins can be considered one of the most important targets for manipulation of biological events. Inspired by such natural membrane proteins, we have developed various functional molecules based on synthetic organic chemistry and supramolecular chemistry. We have reported that fluorinated amphiphilic molecules can self-assemble within lipid bilayer membranes to form artificial channels that can permeate ions in response to various external stimuli. In addition, we found that fluorinated nanochannels enable ultrafast selective water permeation. More recently, we have achieved permeation of multivalent anions across the membranes and dynamic control of ion permeation in response to chemical reactions.

Keywords : *Supramolecular Chemistry, Organic Chemistry, Biological Membrane, Channel Protein*

生体内に存在するタンパク質は複雑な構造と洗練された機能を併せ持っており、我々人類のものづくり技術が到達するべき究極の姿を示していると言える。この中でも特に、細胞膜を介して物質透過やシグナル伝達を行う膜タンパク質は、細胞間の情報伝達において中心的役割を担っている。現代の医薬品の実に 50%以上がこのような膜タンパク質を標的として作用することからも明らかのように、膜タンパク質は我々人類が生命現象にアプローチする上で最も重要なターゲットの一つと見なすことができる。我々はこのような天然の膜タンパク質から着想を得て、有機合成化学と超分子化学を武器に様々な機能性分子の開発に取り組んできた。これまでに、フッ素原子を導入した種々の両親媒性分子が脂質二重層の内部において自己集合し、多様な外部刺激に応答してイオンを透過する人工チャネルを構築できることを見出しているほか¹⁻³、超高速選択的水透過を実現するチャネルの開発にも成功している⁴。さらに近年では、生体膜を介した多価アニオンの透過や、化学反応に応答した動的なイオン透過の制御を実現する人工チャネルの開発にも成功した。

1) K. Sato, *Langmuir* **2024**, *40*, 2809.

2) R. Sasaki, K. Sato, K. V. Tabata, H. Noji, K. Kinbara, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1348.

3) K. Sato, R. Sasaki, R. Matsuda, M. Nakagawa, T. Ekimoto, T. Yamane, M. Ikeguchi, K. V. Tabata, H. Noji, K. Kinbara, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3127.

4) Y. Itoh, S. Chen, R. Hirahara, T. Konda, T. Aoki, T. Ueda, I. Shimada, J. J. Cannon, C. Shao, J. Shiomi, K. V. Tabata, H. Noji, K. Sato, T. Aida, *Science* **2022**, *376*, 738.