

アカデミックプログラム [A講演] | 17. 生体機能関連化学・バイオテクノロジー：口頭A講演

■ 2026年3月19日(木) 13:00 ~ 15:40 | ■ H934 (9号館 [3階] 934)

[H934-3pm] 口頭A講演

座長：岡田 智、林 剛介

◆ 日本語

13:00 ~ 13:10

[H934-3pm-01] 化学反応による過渡的な酸無水物の生成と機能開拓

○今田 涼介¹、佐藤 浩平¹ (1. 関西学院大学)

◆ 日本語

13:10 ~ 13:20

[H934-3pm-02] [S⁻-Fe-CO]構造を持つ水溶性ヘムP450モデルの合成○磯田 悠仁¹、當舎 武彦²、佐藤 航²、中上 敦貴¹、毛 斉悦¹、久保 稔²、小寺 政人¹、北岸 宏亮¹ (1. 同志社大理工、2. 兵庫県大理)

◆ 日本語

13:20 ~ 13:30

[H934-3pm-03] R8-Cysペプチド鎖を持つシクロデキストリンの特異な細胞毒性の発現

○中川 拓¹、中上 敦貴¹、毛 斉悦¹、小寺 政人¹、北岸 宏亮¹ (1. 同志社大学)

◆ 日本語

13:30 ~ 13:40

[H934-3pm-04] 環境中の微生物採取を志向した人工シデロフォアによる選択的な微生物捕集と培養

○後藤 健太¹、小澤 智弘¹、猪股 智彦¹ (1. 名工大理工)

◆ 日本語

13:40 ~ 13:50

[H934-3pm-05] 光解離反応に基づく組織転写TLCによる代謝物組成解析法の開発

○菅原 優美佳¹、鈴木 我空、西原 達哉¹、田邊 一仁¹ (1. 青山学院大学)

◆ 日本語

13:50 ~ 14:00

[H934-3pm-06] In situ クリックケミストリーを介した組織転写TLCによる代謝物組成解析法の開発

○永野 舜也¹、山口 翔吾¹、西原 達哉¹、田邊 一仁 (1. 青山学院大学)

◆ 日本語

14:00 ~ 14:10

[H934-3pm-07] アルキニル結合型BODIPY誘導体が見出す疎水性相互作用を利用したオリゴ糖の定量的検出

○弥代 暁¹、住田 真利奈²、土田 敦子³、日弁 隆雄⁴、北山 隆^{1,2} (1. 近畿大農、2. 近畿大院農、3. 埼玉医大、4. 福井県立大)

14:10 ~ 14:30

休憩

◆ 日本語

14:30 ~ 14:40

[H934-3pm-08] ダイヤモンド電極を用いた細胞外に放出されるウイルスおよび小胞の電気化学的検出

○細川 優作¹、松本 怜子¹、鶴谷 麻由²、瀬尾 尚宏²、一木 隆範²、山本 崇史¹、栄長 泰明¹、松原 輝彦¹ (1. 慶應義塾大学、2. 東京大学大学院 工学系研究科)

◆ 日本語

14:40 ~ 14:50

[H934-3pm-09] 細胞封入クリックゲルの作製と非連続的界面における細胞挙動の観察

○福江 玲菜¹、島田 和弥¹、角谷 綾夏¹、吉野 大輔¹、寺 正行¹ (1. 東京農工大学)

◆ 日本語

14:50 ~ 15:00

[H934-3pm-10] 脂質ナノディスクを用いた表面修飾可能な微小¹⁹F MRI造影剤

○福島 広大¹、山本 智也¹、菊地 和也^{1,2} (1. 大阪大学大学院工学研究科、2. 大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

◆ 日本語

15:00 ~ 15:10

[H934-3pm-11] シリカナノ粒子を起点とする重合反応を用いたポリマー修飾¹⁹F MRI造影剤の開発研究

○三浦 すずな¹、山本 智也^{1,2}、菊地 和也^{1,2} (1. 大阪大学大学院工学研究科、2. 大阪大学免疫学フロンティア研究センター)

◆ 日本語

15:10 ~ 15:20

[H934-3pm-12] 定量pHイメージングのためのレシオメトリック型MRIプローブの開発

○加藤 賢^{1,2,3}、加藤 晃一^{1,2,3,4}、菊地 和也^{1,2,5}、岡田 智⁶ (1. 自然科学研究機構 岡崎連携プラットフォーム、2. 生命創成探究センター、3. 分子科学研究所、4. 名古屋市立大学大学院 薬学研究科、5. 大阪大学大学院 工学研究科、6. 東京科学大学 総合研究院)

◆ 日本語

15:20 ~ 15:30

[H934-3pm-13] アルブミン結合性クマリンを有する鉄(III)錯体の開発と腫瘍MRイメージングへの応用

○大木 岳人¹、Martina Sanadar²、北原 舜也¹、飯山 恵³、住吉 晃³、Célia Bonnet²、中村 浩之^{1,4}、岡田 智^{1,4} (1. 東京科学大学生命理工学院、2. CNRS、3. 量子科学技術研究開発機構、4. 東京科学大学総合研究院化学生命科学研究所)

◆ 日本語

15:30 ~ 15:40

[H934-3pm-14] MASH診断を志向した新規ジペプチドバイオマーカーの探索と*in vivo*分子イメージングへの展開

○鈴木 麻友¹、有村 恵維¹、明田 悠希¹、Elhelaly Elsayed²、兵藤 文紀²、松尾 政之²、小松 徹³、浦野 泰照^{3,4}、齋藤 雄太郎¹、谷田部 浩行¹、山東 信介¹ (1. 東大院工、2. 岐阜大医、3. 東大院薬、4. 東大院医)

化学反応による過渡的な酸無水物の生成と機能開拓

(関西学院大院理工) ○今田涼介・佐藤浩平

Transient formation of functional acid anhydrides via chemical reaction cycle (*Graduate School of Science and Engineering, Kwansei Gakuin University*) ○Ryosuke Imada, Kohei Sato

Energy conversion systems in living organisms are highly sophisticated, with one of their central functions being the active transport of molecules and ions across cellular membranes using adenosine triphosphate (ATP) as an energy source. However, realizing active transport coupled with energy conversion using fully synthetic molecules has remained an outstanding challenge.

In recent years, several studies have reported artificial systems capable of molecular active transport driven by chemical reactions^{1,2)}. In these systems, the key feature is the transient formation of acid anhydrides through reactions between dicarboxylic acids and carbodiimides, accompanied by changes in partitioning behavior between aqueous and organic phases. Although these approaches successfully demonstrate chemically fueled transport, they have not been fully explored for their functionality.

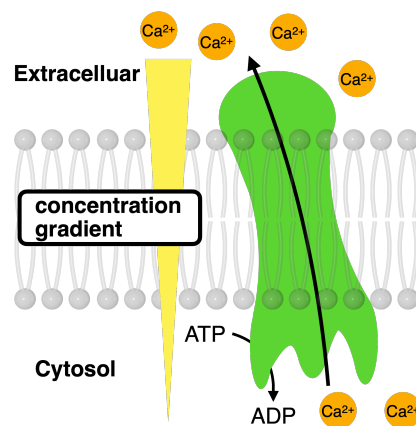
In this study, we report the design and synthesis of a new class of molecules in which carbodiimide-driven transient anhydride formation induces a marked enhancement in guest-binding ability compared to the corresponding dicarboxylic acids³⁾. The molecular design concept and initial exploration of the resulting functions will be discussed.

Keywords : *Systems Chemistry, Active Transport, Carbodiimide*

生体内のエネルギー変換システムは高度に洗練されている。その中心的役割を担うのが、アデノシン三リン酸 (ATP) をエネルギー源とする、細胞膜を介した分子・イオンの能動輸送である。しかし、このようなエネルギー変換を伴う能動輸送を人工分子によって実現することは、極めて困難であった。

これに対して近年、人工的な化学反応によって分子の能動輸送を実現した報告が相次いでなされている^{1,2)}。これらの系では、ジカルボン酸部位を有する分子とカルボジイミドとの反応による酸無水物の過渡的な生成と、それに伴う水相/有機相間の分配の変化が鍵となっている。しかし、このシステムを生体内に見られるような機能の発現に結びつけるには、未だに至っていない。

そこで本研究では、カルボジイミドによって過渡的に生成する酸無水物が、ジカルボン酸と比較して高い物質包接能を有する分子³⁾を新たに設計・合成し、その機能開拓を試みた。



Schematic illustration of ATP-driven active transport systems in living organisms.

1) S. Borsley, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, 64, e202421234.

2) J. Boekhoven, *et al.*, *Angew. Chem. Let. Ed.* **2025**, 64, e202500243.

3) Kariyawasam, L. S., Hartley, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11949–11955.

[S⁻-Fe-CO]構造を持つ水溶性ヘム P450 モデルの合成

(同志社大理工¹・兵庫県大理²) ○磯田 悠仁¹・當舎 武彦²・佐藤 航²・中上 敦貴¹・毛 齊悦¹・久保 稔²・小寺 政人¹・北岸 宏亮¹

Synthesis of an aqueous heme P450 model with a [S⁻-Fe-CO] structure (¹*Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*, ²*School of Science, University of Hyogo*) ○Yuto Isoda,¹ Takehiko Tosha,² Wataru Sato,² Atsuki Nakagami,¹ Qiyue Mao,¹ Minoru Kubo,² Masahito Kodera,¹ Hiroaki Kitagishi¹

Cytochrome P450 (P450) is a heme protein characterized by a unique active-site structure in which a thiolate anion is axially coordinated to the heme iron. Owing to the strong electron-donating nature of this axial ligand, carbon monoxide (CO) adducts of P450 exhibit distinctive spectroscopic properties and serve as probes of the heme coordination structure and electronic state. In this study, we synthesized an aqueous cytochrome P450 model complex by encapsulating a thiolate-coordinated iron porphyrin with methylated cyclodextrins. Then, we formed its CO-bound form ([S⁻-Fe-CO]) in NaOH aqueous solution at room temperature and evaluated it spectroscopically. The UV-vis spectrum showed an absorption maximum at around 450 nm, which is characteristic of native P450 (Fig. 1). Furthermore, resonance Raman spectrum with isotope shift analysis enabled assignment of the $\nu_{\text{Fe-CO}}$ (461 cm⁻¹) mode, yielding a value close to that of native P450 (Fig. 2). Notably, this is the first P450 model that retains a stable thiolate-coordinated structure in aqueous solution at room temperature.

Keywords : Porphyrin; Cyclodextrin; Supramolecular complex; Cytochrome P450; Biomimetics chemistry

シトクロム P450 (P450)は、チオラートアニオンがヘム鉄に軸配位した特徴的な活性中心構造を有するヘムタンパク質である。この強い電子供与性配位子により、P450 の一酸化炭素 (CO)錯体は特異な分光学的性質を示し、ヘムの配位構造や電子状態を反映するプローブとして機能する。本研究では、チオラート配位型鉄ポルフィリンをメチル化シクロデキストリンで包接した水溶性 P450 モデル錯体を合成し、その CO 錯体 ([S⁻-Fe-CO])を NaOH 水溶液中、室温条件下で形成し、分光学的に評価した。UV-vis スペクトルでは、天然 P450 に特徴的な 450 nm 付近の吸収極大が観測された (Fig. 1)。さらに、共鳴ラマンスペクトルでは、同位体シフト解析により $\nu_{\text{Fe-CO}}$ (461 cm⁻¹)が帰属でき、天然 P450 に近い値が得られた (Fig. 2)¹⁾。本系は、水中・[S⁻-Fe-CO]。室温において安定なチオラート配位構造を再現した初めての P450 モデルである。

シトクロム P450 (P450)は、チオラートアニオンがヘム鉄に軸配位した特徴的な活性中心構造を有するヘムタンパク質である。この強い電子供与性配位子により、P450 の一酸化炭素 (CO)錯体は特異な分光学的性質を示し、ヘムの配位構造や電子状態を反映するプローブとして機能する。本研究では、チオラート配位型鉄ポルフィリンをメチル化シクロデキストリンで包接した水溶性 P450 モデル錯体を合成し、その CO 錯体 ([S⁻-Fe-CO])を NaOH 水溶液中、室温条件下で形成し、分光学的に評価した。UV-vis スペクトルでは、天然 P450 に特徴的な 450 nm 付近の吸収極大が観測された (Fig. 1)。さらに、共鳴ラマンスペクトルでは、同位体シフト解析により $\nu_{\text{Fe-CO}}$ (461 cm⁻¹)が帰属でき、天然 P450 に近い値が得られた (Fig. 2)¹⁾。本系は、水中・[S⁻-Fe-CO]。室温において安定なチオラート配位構造を再現した初めての P450 モデルである。

1) Spiro, T.; Wasbotten, I. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99 (1), 34–44.

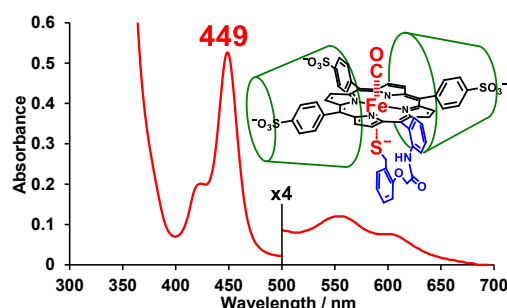


Fig. 1. UV-vis spectrum of [S⁻-Fe-CO] in water.

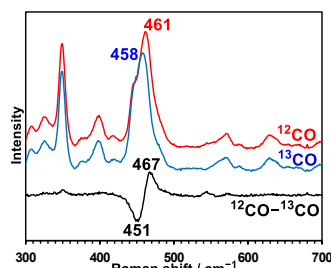


Fig. 2. RR spectrum of [S⁻-Fe-CO].

R8-Cys ペプチド鎖を持つシクロデキストリンの特異な細胞毒性の発現

(同志社大理工¹⁾) ○中川 拓¹・毛 齊悦¹・中上 敦貴¹・小寺 政人¹・北岸 宏亮¹

Specific cytotoxicity of cyclodextrin bearing R8-Cys peptide (¹*Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*) ○Taku Nakagawa,¹ Qiyue Mao,¹ Atsuki Nakagami,¹ Masahito Kodera,¹ Hiroaki Kitagishi¹

Cyclodextrin (CD) modified with the cell permeable peptide R8 (R8-CD) exhibits low cytotoxicity and efficient membrane permeability¹⁾. On the other hand, R8-Cys-CD, which incorporates cysteine, shows high cytotoxicity against HeLa cells ($IC_{50} = 49 \mu M$).

In this study, we synthesized new CD derivatives, including Cys-R8-CD with altered Cysteine modification sites and derivatives with other amino acids inserted, and investigated the mechanism about the unique cytotoxic expression of R8-Cys-CD. In the MTT assay for measuring survival rates, the three CD derivatives bearing the R8-Cys peptide chain exhibited higher cytotoxicity compared to R8-CD^{Me} (Fig. 1). The cytotoxicity of the three types of CDs varied depending on the position of the Cys residue introduction, and R8-Cys-CD, which has the structure where the Cys residue is closest to the CD, exhibited the highest toxicity. When the R8-Cys peptide chain alone and CD complexes formed with water-soluble porphyrin (TPPS), which is strongly incorporated into CD, similarly measured, their condition observed no cytotoxicity. These results suggest that the inclusion function of the CD cavity and the reactivity of the Cys residue cooperatively exhibit specific cytotoxicity.

Keywords : Cyclodextrin; Octa arginine; Cell permeable peptide; Cytotoxicity; Cysteine

シクロデキストリン(CD)に膜透過性ペプチド(R8)を修飾した R8-CD^{Me} は細胞毒性が低く、効率的な膜透過性を示す¹⁾。一方、システインを導入した R8-Cys-CD^{Me} は HeLa 細胞に対して高い細胞毒性を示す($IC_{50} = 49 \mu M$)。

本研究では、Cys の修飾位置を変えた Cys-R8-CD^{Me} や他のアミノ酸を挿入した CD 誘導体を新たに合成し、R8-Cys-CD^{Me} による特異な細胞毒性発現の機構について検討した。MTT assay による生存率測定では、R8-CD^{Me} と比較して R8-Cys ペプチド鎖を持つ 3 種の CD は高い細胞毒性を示した (Fig. 1)。細胞毒性は Cys の導入位置によって変化し、CD と近い位置に Cys を導入した R8-Cys-CD^{Me} の毒性が最も高かった。また、R8-Cys ペプチド鎖単体や CD に強く包接される水溶性ポルフィリン(TPPS)を共存させた条件下で細胞毒性を同様に測定したところ細胞毒性が見られなかったことから、CD 空洞への包接作用と Cys 残基の反応性が協同的に働くことにより、特異な細胞毒性を発現することが示唆された。

1) Nakagami, A.; Mao, Q.; Gouhier, G.; Arima, H.; Kitagishi, H. *ChemBioChem* 2021, 22, 2629–2635.

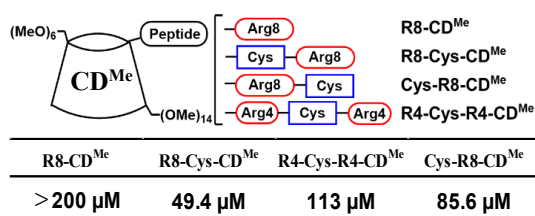


Fig. 1. IC_{50} values of R8-CD^{Me}, R8-Cys-CD^{Me}, R4-Cys-R4-CD^{Me} and Cys-R8-CD^{Me} to HeLa cells.

環境中の微生物採取を志向した人工シデロフォアによる選択的な微生物捕集と培養

(名工大院工) ○後藤健太、猪股 智彦、小澤 智宏

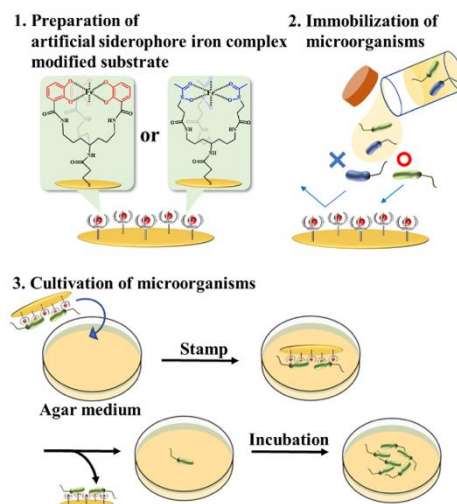
Selective microbial capture and cultivation using artificial siderophores for environmental microbial sampling (¹Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology)

○Kenta Goto¹, Tomohiko Inomata¹, Tomohiro Ozawa¹

Numerous beneficial microorganisms exist on Earth. Collecting and isolating them from the environment is crucial for effectively utilizing microbes in medical and industrial applications. We have developed a technology for microbial immobilization by synthesizing artificial siderophore molecules that function equivalently to natural siderophores – chelating compounds produced by microorganisms during iron uptake – and modifying substrates with their iron complexes. In this study, we applied this technology to the screening and isolation of useful microorganisms. We fabricated artificial siderophore-iron complex-modified substrates with various structures. Using *Escherichia coli* and *Edwardsiella tarda* as model microorganisms, we attempted selective immobilization onto each substrate and confirmed the presence of target microbes on the substrate surfaces. Furthermore, utilizing these microbial immobilization substrates for cultivation in both agar and liquid media, we successfully demonstrated selective microbial immobilization and proliferation. This technology is expected to become a useful tool for isolating unknown microorganisms from the environment and investigating their cultivation conditions.

Keywords : Artificial siderophore, substrates modified with siderophores, microorganisms

地球上には、人類にとって有用な微生物が多く存在する。それらを環境中から捕集し、分離することは重要である。我々は、微生物が鉄を摂取する際に産出するシデロフォアと同等の機能を示す人工シデロフォア分子を合成し、その鉄錯体を基板に修飾させることで、微生物を固定化する技術を開発してきた¹⁾。本研究では、この技術を有用微生物の選別・分離に応用するために、右図に示すように種々の構造を有する人工シデロフォア修飾基板を作製した。モデル微生物として大腸菌とエドワジエラ菌を用い、それぞれの基板への選択的固定化を試みたところ、基板表面上で目的の微生物の固定化が確認された。これらの微生物固定化基板を利用して寒天培地および液体培地での培養を行ったところ、選択的な微生物の固定化と増殖が確認された。



1) T. Inomata, S. Endo, H. Ido, M. Miyamoto, H. Ichikawa, R. Sugita, T. Ozawa, H. Masuda, *Langmuir*, **2024**, 40, 2632-2645.

光解離反応に基づく組織転写 TLC による代謝物組成解析法の開発

(青山学院大理工) ○菅原 優美佳・鈴木 我空・西原 達哉・田邊 一仁

Development of a Compositional Analysis Method for Tissue Metabolites Using Photodissociation-Mediated Tissue-Imprint TLC (*College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University*) ○Yumika Sugawara, Gaku Suzuki, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Although mass spectrometry imaging (MSI) is valuable for molecular distribution analysis, it is limited by high costs, time-consuming processes, and difficulty in detecting reactive molecules. To overcome these issues, we developed a rapid, accessible method for compositional thiol metabolite analysis using thin-layer chromatography (TLC). We designed a novel photo-cleavable fluorescent probe, ptFLAT, which had a hydroxycoumarin fluorophore, a maleimide reactive site, and an ortho-nitrobenzyl photocleavable group. In our method, frozen tissue sections are applied to ptFLAT-coated TLC plates, transferring and labeling thiols. Irradiation at the target area generates highly polar products. Subsequent solvent development separates these labeled metabolites in the low-R_f region. This approach enables the compositional analysis of thiol metabolites within specific tissue regions.

Keywords : Metabolite; Thin-Layer Chromatography; Photo Irradiation

近年、組織内小分子の分布解析において、質量分析イメージング (MSI) を用いた方法論に注目が集まっているものの、汎用的な利用には課題が残る。そこで、当研究室では、簡便かつ迅速な代謝物イメージングを実現するため、薄層クロマトグラフィー (TLC) を活用した組織内チオールの蛍光イメージング手法の開発を進めてきた¹⁾。本研究では、任意の領域における局所的なチオール組成解析を可能にすべく、高い空間分解能を有する光照射を活用した新たな分析手法の構築を目指した。新たに設計した蛍光ラベル化剤 ptFLAT は、プロパルギルグリシンを母核構造とし、蛍光団としてヒドロキシクマリン、チオール反応部位としてマレイミド、そして光解離性部位として、オルトニトロベンジルをもつ。本解析手法を Figure 1 に示す。ptFLAT を塗布した TLC プレートに凍結組織切片を貼り付け、組織内代謝物を TLC へと転写する。この際にチオール代謝物は

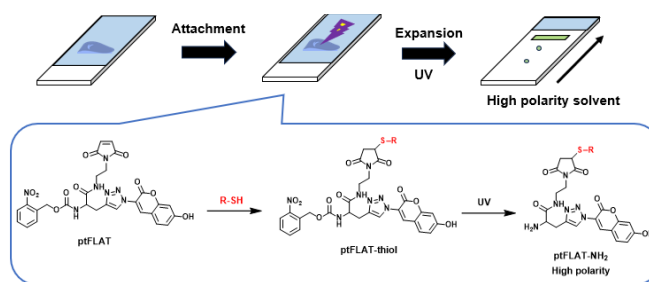


Figure 1. Thiol metabolites imaging and compositional analysis using ptFLAT coated TLC.

ptFLAT と反応し、蛍光標識される。その後、解析対象部位に対して光照射を行うと、光解離により高極性の生成物が生じる。これを適切な溶媒で展開することで、低 R_f 領域にチオール代謝物が分離され、目的とする組成解析が可能となった。

1) T. Nishihara, K. Nishida, R. Tsukame, Y. Sugawara, S. Nagano, K. Tanabe, *RSC Adv.* **2025**, *15*, 26302.

In situ クリックケミストリーを介した組織転写 TLC による代謝物組成解析法の開発

(青山学院大学理工) ○永野 舜也・山口 翔吾・西原 達哉・田邊 一仁

Development of a Compositional Analysis Method for Tissue Metabolites Using In Situ Click Chemistry-Mediated Tissue-Imprint TLC (*Graduate School of Engineering, Aoyama Gakuin University*) ○Shunya Nagano, Shogo Yamaguchi, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Although analyzing tissue metabolites is vital for diagnosis, current mass spectrometry imaging requires specialized expertise. We developed a simple, cost-effective method using functionalized thin-layer chromatography (TLC) to analyze tissue metabolites. We synthesized a labelling agent with a target-reactive site and an alkyne group. Tissue sections were applied to agent-coated TLC plates to capture metabolites, followed by an in situ click reaction with a fluorescent azide for visualization. Using a thiol-targeting agent (Alk-Mal), we successfully separated GSH and Cys. Additionally, thiol metabolites were detected in pork liver sections. This method offers a promising tool for accessible tissue metabolite analysis.

Keywords : Thin Layer Chromatography; Thiol Labelling Reagent; Click Chemistry

組織内代謝物の濃度変化は様々な疾患と密接に関連しており、これらの分布や組成を評価することは疾病診断において極めて重要である。現在、質量分析イメージング (MSI) が代謝物の可視化に用いられているが、専門知識が必要であり、汎用的な利用には課題が残る。

本研究では、薄層クロマトグラフィー (TLC) を利用し、組織内の対象領域内に含まれる代謝物組成情報を安価、かつ簡便に解析する新たな手法の構築を目的とした。本手法では、組織内の標的官能基と選択的に反応する反応部位と、クリック反応のためのアルキン部位を併せ持つラベル化剤を用いる。設計・合成したラベル化剤をコートした機能化 TLC に組織切片を直接貼付して代謝物を捕捉し、その場でアジドを有する蛍光色素とクリック反応を行うことで、非蛍光の代謝物付加体を可視化する手法を考案した。

検討の結果、チオール標的ラベル化剤 (Alk-Mal) を用い、アガロースゲル中の GSH および Cys を Rf 値の差により明確に分離検出することに成功した (Figure 1)。また、GSH 濃度に依存した蛍光強度の増加を確認し、定量的な解析への有用性が示された。さらに、豚レバー切片からチオール代謝物の検出にも成功しており、本手法は組織代謝物解析における簡便なツールとして期待される。

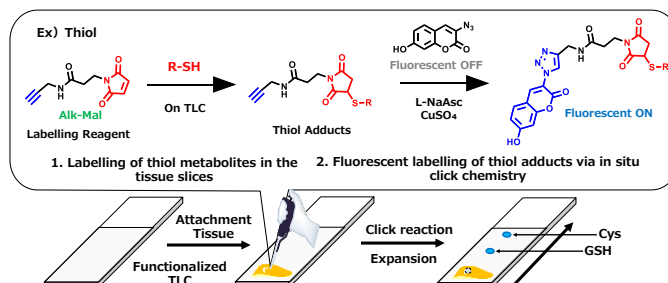


Figure 1 Schematic illustration of the thiol labelling and click reaction on functionalized TLC

アルキニル結合型 BODIPY 誘導体が示す疎水性相互作用を利用したオリゴ糖の定量的検出

(近畿大院農) ○弥代暁,¹ 住田真利奈,² 土田敦子,³ 日 弁隆雄,⁴ 北山隆^{1,2}

Quantitative detection of oligosaccharides utilizing hydrophobic interactions of alkynyl-linked BODIPY derivatives

(¹Department of Advanced Bioscience, Faculty of Agriculture, Kindai University, ²Major in Advanced Bioscience, Graduate School of Agriculture, Kindai University, ³Faculty of Medicine, Saitama Medical University, ⁴Fac. Biotech., Fukui Pref. Univ.)

○Akira Yashiro,¹ Marina Sumida,² Noriko Tsuchida,³ Takao Hibi,⁴ Takashi Kitayama,^{1,2}

Oligosaccharides are among the most challenging biomolecules to analyze due to their structural diversity and conformational flexibility. We developed a new class of saccharide-sensing fluorescent probes, BoliFluor, derived from the hydrophobic dye BODIPY, in which saccharide-recognition groups were introduced via click chemistry. BoliFluor **2**, bearing a phenyl substituent, showed an excellent linear fluorescence response (0.10–1.5 mM) toward cyclic and linear maltooligosaccharides with six to eight glucose units, whereas BoliFluor **1**, containing a heptyl group, exhibited no response to linear maltooligosaccharides.

In this research, further investigation into side-chain effects revealed that alkynyl, alkenyl, and alkyl substituents of comparable hydrophobicity exhibited opposite behaviors in aqueous media—either promoting or suppressing dimerization. The alkynyl group, in particular suppressed dimerization effectively, in contrast to the alkenyl and alkyl analogues. These findings suggest that noncovalent interactions among hydrocarbon chains are strongly influenced by hydration structures, and that rational modulation of these effects enables precise control over hydrophobic interaction-driven aggregation. This principle provides a versatile foundation for designing high-performance fluorescent probes capable of dynamic and selective saccharide recognition.

Keywords: BODIPY; fluorescent probe; alkyne

多種多様な構造をもつオリゴ糖は定量分析が一般に難しい。我々は、疎水性蛍光色素 BODIPY を基盤に、糖鎖親和性官能基をクリック反応で導入した新規蛍光プローブ BoliFluor を開発した。BoliFluor **2** は環状および直鎖マルトオリゴ糖に対し 0.10–1.5 mM で優れた直線的蛍光応答を示したが、BoliFluor **1** は直鎖マルトオリゴ糖に反応しなかった。本研究では、側鎖の構造を変化させた検討により、同等の疎水性をもつアルキン・アルケン・アルカン側鎖が水中で相反する二量体化挙動を示すことを見出した。特にアルキニル基は水溶液中の二量体化を抑制する特異な効果を示した。これらの知見は、非共有結合相互作用の精密制御に基づく分子設計指針を提示し、疎水性相互作用を駆動力とする高感度糖鎖認識プローブの新たな展開を可能にした。

ダイヤモンド電極を用いた細胞外に放出されるウイルスおよび小胞の電気化学的検出

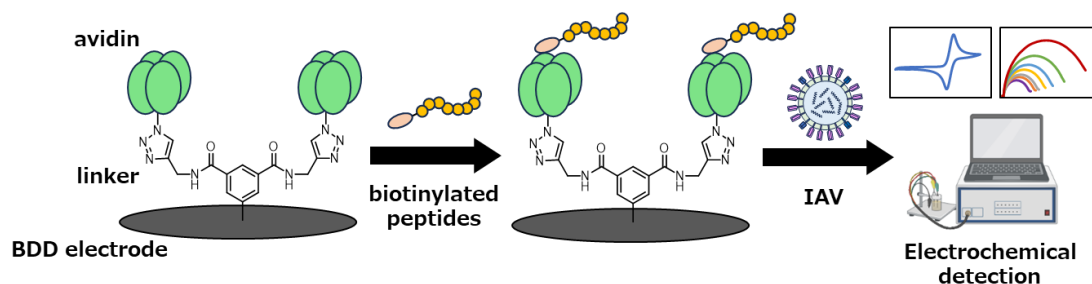
(慶應大理工¹・東大院工²) ○細川 優作¹・松本 怜子¹・鶴谷 麻由²・瀬尾 尚宏²・一木 隆範²・山本 崇史¹・栄長 泰明¹・松原 輝彦¹

Electrochemical detection of virus and extracellular vesicles using diamond electrodes (¹Faculty of Science and Technology, Keio University, ²Graduate School of Engineering, Tokyo University) ○Yusaku Hosokawa¹, Reiko Matsumoto¹, Mayu Tsurutani², Naohiro Seo², Takanori Ichiki², Takashi Yamamoto¹, Yasuaki Einaga¹, Teruhiko Matsubara¹

Easy and sensitive biosensor for detecting influenza A virus (IAV) and extracellular vesicles (EVs) have been required in clinical practice. In this study, IAV and EVs were detected electrochemically using a boron-doped diamond (BDD) electrode, which has excellent electrochemical properties. For IAV detection, hemagglutinin-binding peptides were biotinylated and immobilized on the BDD electrode through avidin. For EVs detection, antibodies were immobilized on the BDD electrode. Electrochemical impedance spectroscopy measurements showed that the charge transfer resistance increased depending on IAV and EVs particle concentration.

Keywords : Boron-doped diamond electrode; Electrochemical detection; Extracellular vesicles; Antibody; Virus

抗体を用いるイムノクロマトグラフィーによるインフルエンザA型ウイルス(IAV)の検出は、定量性や感度が不十分であり、簡便な操作で高感度な検出が期待出来るバイオセンサーが求められている。本研究では、優れた電気化学特性を持つホウ素ドーパダイヤモンド(BDD)電極を用いて、IAVや細胞外小胞(EV)の検出を行った。IAV検出には、ヘマグルチニン結合性ペプチドをビオチン修飾し、アビジンを介してBDD電極に固定化した(図)。一方、EVは抗体をBDD電極に固定化した。電気化学インピーダンス分光法測定を行ったところ、IAVとEVの両方において粒子濃度依存的な電荷移動抵抗の上昇が見られ、特異的な検出が出来ていることが示された。



細胞封入クリックゲルの作製と非連続的界面における細胞挙動の観察

(東農工大院工¹⁾) ○福江玲菜・島田和弥・角谷綾夏・吉野大輔・寺正行
 Cell-Laden Click Gel Construction and Cell Dynamics at Discontinuous Interfaces (*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*) ○Reina Fukue, Kazuya Shimada, Ayaka Kadotani, Daisuke Yoshino, Masayuki Tera

We developed a cell-laden click gel based on azide-modified hyaluronic acid (HA-N₃) and a water-soluble cyclooctadiyne (WS-CODY), which rapidly formed a 3D cell-compatible hydrogel under physiological conditions. Using this system, covalently bonded interfaces were constructed by directly adhering two compositionally distinct click gels. In this model, a C2C12 mouse myoblast-laden gel was connected to an RGD-functionalized gel, enabling cell migration across the interface. After 7 days, interfacial cell migration accompanied by myogenic differentiation was observed.

Keywords : click chemistry ; strain promoted azide-alkyne cycloaddition ; hyaluronic acids ; 3D culture

【目的】ハイドロゲルは細胞の三次元培養足場として広く用いられており、生理条件下で迅速にゲル化し低毒性である材料は、生体適合的な培養系構築に重要である。生体組織には異なる細胞や細胞外マトリックスが隣接する非連続的界面が存在し、これを模倣できる材料系は人工組織構築や細胞挙動解析に有用である。一方、当研究室では歪み促進型アジド-アルキン付加環化反応 (SPAAC) により水溶液中でアジド 2 分子を連結できる水溶性歪みジイン (WS-CODY) を開発している。そこで本研究では、アジド修飾ヒアルロン酸を WS-CODY により架橋して細胞封入クリックゲル (Figure 1a) を作製した。さらに、当該ゲルへの RGD ペプチドの化学修飾による接着性の制御、ゲル-ゲル間の共有結合による接着、および注入 (inject) による三次元的界面形成を組み合わせた。これにより、化学的に定義された非連続界面モデルを構築し、その界面における細胞挙動を観察した。

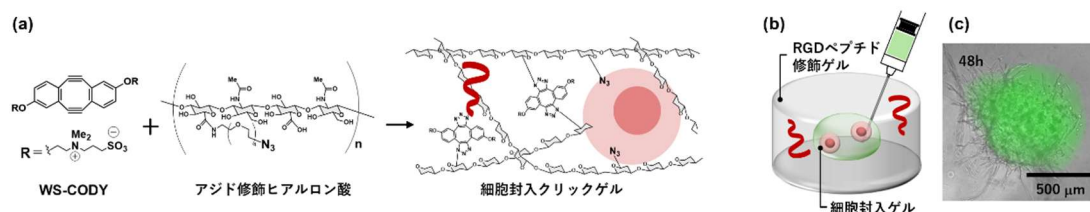


Figure 1 (a) 細胞封入クリックゲルの構造. (b) ゲル内部へゲルをインジェクトする模式図. (c) 細胞が初期位置 (緑色蛍光) を超えて外部のゲルへ侵入した.

【結果】アジド修飾 RGD ペプチドを共有結合により導入したクリックゲルにマウス筋芽 C2C12 細胞 を封入したところ、細胞はゲル内で接着・伸展し、筋分化に伴う形態変化を示した。次に、細胞封入ゲルと RGD ペプチド修飾ゲル接着した結果、化学組成の異なるゲル同士が共有結合によりゲル-ゲル接着し、1 週間の培養後も接着を維持した状態で界面における細胞挙動を観察できることを確認した。さらに、RGD ペプチド修飾ゲルをあらかじめ作製し、内部に細胞封入ゲルを注入して三次元的なゲル-ゲル界面を構築した (Figure 1b)。その結果、封入細胞が内部ゲルから界面を越えて RGD ペプチド修飾ゲル側へ進展した (Figure 1c)。以上より、当該クリックゲルによる細胞の三次元界面間の侵入モデルを確立した。

1) Kitagawa, Tera *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, **2023**, 34, 638–644.

脂質ナノディスクを用いた表面修飾可能な微小 ^{19}F MRI 造影剤

(大阪大学大学院工学研究科¹・大阪大学免疫学フロンティア研究センター²) ○福島 広大¹・山本 智也¹・菊地 和也^{1,2}

Surface modifiable small ^{19}F MRI contrast agent using lipid nanodisc (¹*Graduate School of Engineering, The University of Osaka*, ²*Immunology Frontier Research Center, The University of Osaka*) ○Kodai Fukushima,¹ Tomoya Yamamoto,¹ Kazuya Kikuchi^{1,2}

^{19}F Magnetic Resonance Imaging (^{19}F MRI) is an imaging technique that enables visualization of the contrast agents containing ^{19}F nuclei. To achieve sensitive detection *in vivo*, ^{19}F MRI probes based on silica- or polymer-coated nanoparticles encapsulating perfluorocarbons have been developed^[1,2]. These nanoparticles improve sensitivity by increasing the local ^{19}F concentration; however, their relatively large particle size (~100 nm) leads to long-term accumulation in the liver and short blood circulation time.

To address these problems, we developed ^{19}F MRI probes based on lipid nanodiscs incorporating ^{19}F -labeled phospholipids. Lipid nanodiscs are sub-20 nm nanoparticles composed of phospholipids and amphiphilic belt molecules. We hypothesized that their small size would reduce hepatic accumulation while maintaining high ^{19}F MRI sensitivity with ^{19}F -labeled mobile phospholipids. ^{19}F MRI experiments demonstrated reduced hepatic capture and enhanced renal clearance of the resulting probes. We further prepared PEGylated ^{19}F MRI probes by co-assembling PEGylated lipids. PEGylated probes exhibited slower signal buildup in the bladder region than unmodified probes, suggesting prolonged blood circulation.

Keywords : ^{19}F MRI; Nanodisc; Phospholipid; Imaging

^{19}F Magnetic Resonance Imaging (^{19}F MRI) は、 ^{19}F 核を含有する造影剤の所在を生体内で可視化する手法である。これまでに、 ^{19}F 核含有化合物をシリカやポリマーで内包したナノ粒子型造影剤が開発されてきた^[1,2]。これらの造影剤は、局所濃度を向上させることで高感度に ^{19}F MRI を検出できる一方、粒子径が 100 nm 前後と比較的大きく、肝臓への長期蓄積や血中滞留性に課題があった。

これらの課題を克服するために、本研究では、化学合成した ^{19}F 標識化リン脂質を脂質ナノディスクに導入することで微小 ^{19}F MRI 造影剤を開発した。脂質ナノディスクは、リン脂質と両親媒性分子から構成される約 10~20 nm のナノ粒子である。脂質ナノディスクを構成するリン脂質は高い運動性を有することから、リン脂質を ^{19}F 標識化することで、 ^{19}F MR シグナル強度を維持しつつ、微小な粒子径により肝臓への蓄積を低減できると考えた。本研究では ^{19}F MRI 測定に適した T_2 緩和時間を得るため、ナノディスクの調製法を最適化した。開発した造影剤は肝臓に蓄積しにくく、投与後 1 時間程度で腎排出されることを ^{19}F MRI 測定により確認した。

さらに、PEG 修飾リン脂質を混合してナノディスクを調製することで、表面を PEG 修飾した造影剤を開発した。PEG 化造影剤は約 13 nm の粒子径を示したほか、100 ms 以上の比較的長い T_2 緩和時間を示し、修飾していない造影剤と同様に、 ^{19}F MRI によってその所在を可視化できた。PEG 化造影剤を用いたマウス生体内での ^{19}F MRI 測定では、膀胱領域での ^{19}F MR シグナル増加が遅延し、血中滞留性の向上が示唆された。

[1] H. Matsushita, S. Mizukami, F. Sugihara, Y. Nakanishi, Y. Yoshioka, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1008–1011.

[2] Y. Konishi, M. Minoshima, K. Fujihara, T. Uchihashi, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202308565.

シリカナノ粒子を起点とする重合反応を用いたポリマー修飾 ^{19}F MRI 造影剤の開発研究

(阪大院工¹・阪大免フロ²) ○三浦すずな¹、山本智也^{1,2}、菊地和也^{1,2}

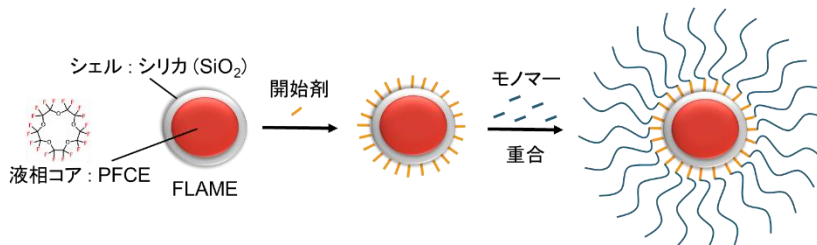
Development of Polymer-Grafted ^{19}F MRI Probes via Surface-Initiated Polymerization on Silica Nanoparticles (¹*Graduate School of Engineering, The University of Osaka,*

²*Immunology Frontier Research Center, The University of Osaka*) ○Suzuna Miura¹, Tomoya Yamamoto^{1,2}, Kazuya Kikuchi^{1,2}

^{19}F MRI is an imaging technique that enables high-contrast visualization of signals derived from ^{19}F -containing probes. Our laboratory has previously developed FLAME (Fluorine accumulated nanoparticle for MRI contrast enhancement), a highly sensitive ^{19}F MRI probes⁽¹⁾. In this study, we aimed to develop silica-nanoparticle-based ^{19}F MRI probes densely grafted with polymers from initiators introduced onto the nanoparticle surface. Firstly, we established methods to introduce ATRP and RAFT polymerization initiators onto the FLAME surface and examined polymerization reactions initiated from the particle surface. In addition, we investigated analytical methods to evaluate the extent and state of polymer modification on the FLAME surface. This approach is expected to enable the development of novel ^{19}F MRI probes with prolonged blood circulation time.

Keywords : ^{19}F MRI, silica nanoparticles, graft-from polymerization, polymer cleavage

^{19}F MRI (^{19}F Magnetic resonance imaging; ^{19}F 核磁気共鳴画像法) は ^{19}F 核を含有する造影剤由来のシグナルを高コントラストで可視化できる撮像法である。当研究室ではこれまでに高感度な ^{19}F MRI 造影剤である FLAME (Fluorine accumulated nanoparticle for MRI contrast enhancement) を開発した⁽¹⁾。FLAME は PFCE (Perfluoro-15-crown-5-ether) をコアに多量に内包し、シェルのシリカで被覆したコアシェル型の構造を有している。しかし、非修飾の FLAME は血中滞留性が低く、肝臓への蓄積が課題であった。本研究では、FLAME 表面に導入した開始剤を起点に重合を進行させることで、高密度にポリマー修飾した造影剤の開発し、血中滞留性の向上を目指した。まず、原子移動ラジカル重合 (Atom transfer radical polymerization; ATRP) および RAFT 重合 (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization) の開始剤を FLAME 表面に導入する手法を確立し、FLAME 表面を起点とする重合反応について検討した。また、FLAME 表面でのポリマー修飾状態を評価する手法についても検討を行った。



1) H. Matsushita *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1008.

定量 pH イメージングのためのレシオメトリック型 MRI プローブの開発

(自然科学研究機構 岡崎連携プラットフォーム¹、ExCELLS²、分子科学研究所³、名古屋市大院薬⁴、阪大院工⁵、科学大化生研⁶) ○加藤賢^{1,2,3}、加藤晃一^{1,2,3,4}、菊地和也^{1,2,5}、岡田智⁶

Development of ratiometric MRI probes for quantitative pH imaging (¹Okazaki Collaborative Platform, NINS, ²ExCELLS, ³Institute for Molecular Science, ⁴Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya City Univ., ⁵Graduate School of Engineering, The Univ. Osaka, ⁶CLS, Science Tokyo) ○Ken Kato^{1,2,3}, Koichi Kato^{1,2,3,4}, Kazuya Kikuchi^{1,2,5}, Satoshi Okada⁶

Normal tissue has a pH level of 7.2–7.4, whereas tumor tissue is slightly acidic with a pH level ranging from 6.5 to 6.8. Therefore, tissue pH may have potential as a biomarker for monitoring tumor treatment progression. Thus, our group has developed a ratiometric MRI probe to enable quantitative pH imaging of tumor tissue. Previous studies have demonstrated that core-shell nanoparticles incorporating gadolinium (Gd^{3+}) complex-modified silica nanoparticles within a pH-responsive polymer can function as probes for quantitative pH imaging by mapping the ratio of the longitudinal relaxivity r_1 to transverse relaxivity r_2 ¹⁾. However, the optimal pH range for this probe is 4 to 7, thus, a significant change in the r_2/r_1 ratio is required within the narrow pH range found in biological systems. In this study, we developed a novel ratiometric MRI probe that functions at biological pH levels with a pH-responsive polymer crosslinked with diethylene glycol dimethacrylate that induces volume changes near neutral pH²⁾.

Keywords : *ratiometry; MRI probes; quantitative pH imaging; core-shell nanoparticles*

正常組織の pH が 7.2~7.4 に保たれているのに対して、腫瘍組織の pH は 6.5~6.8 であり、わずかに酸性になっている。このため、組織 pH は腫瘍の治療経過観察のためのバイオマーカーとなる可能性がある。そこで我々のグループでは、腫瘍組織の定量 pH イメージングに資するレシオメトリック型 MRI プローブの開発に取り組んだ。先行研究では、ガドリニウム (Gd^{3+}) 錯体修飾シリカナノ粒子を pH 応答性ポリマーに内包したコア-シェルナノ粒子が、縦緩和能 r_1 と横緩和能 r_2 の比 (r_2/r_1) をマッピングすることで定量 pH イメージングができるプローブとして機能することを実証した¹⁾。一方、本プローブの至適 pH は 4~7 であり、生体内の微小な pH 範囲で r_2/r_1 が大きく変化する必要があった。そこで本研究では、シェルの pH 応答性ポリマーとして、ジエチレングリコールジメタクリレートで架橋した中性付近の pH に依存して体積変化を引き起こすポリマー²⁾を用いることで、生理的 pH で機能するレシオ型 MRI プローブを新たに開発した。

1) S. Okada, S. Mizukami, T. Sakata, Y. Matsumura, Y. Yoshioka, K. Kikuchi, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 2989.

2) S. Okada, S. Takayasu, S. Tomita, Y. Suzuki, S. Yamamoto. *Sensors* **2020**, *20*, 3367.

アルブミン結合性クマリンを有する鉄(III)錯体の開発と腫瘍 MR イメージングへの応用

(科学大生命理工¹・CNRS²・QST³・科学大化生研⁴) ○大木 岳人¹・Martina Sanadar²・北原 舜也¹・飯山 恵³・住吉 晃³・Célia Bonnet²・中村 浩之^{1,4}・岡田 智^{1,4}
Development of Iron(III) Complexes with Albumin-Binding Coumarin for MR Imaging of Tumors (¹*School of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo*, ²*Centre national de la recherche scientifique*, ³*National Institutes for Quantum Science and Technology*, ⁴*Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Science Tokyo*)
○Gakuto Oki¹, Martina Sanadar², Shunya Kitahara¹, Akira Sumiyoshi³, Célia Bonnet², Hiroyuki Nakamura^{1,4}, Satoshi Okada^{1,4}

To explore the application of paramagnetic iron(III) ions as low-toxicity MRI contrast agents, we synthesized two iron(III) complexes, **12a** and **12c**, in which an albumin-binding coumarin was conjugated to a 1,4,7-triazacyclononane via alkyl linkers with carbon chain length of one and five, respectively. The relaxivity of **12a** and **12c** were 1.0 and 2.4 mM⁻¹ s⁻¹, and that of **12c** increased to 5.0 mM⁻¹ s⁻¹ in the presence of albumin. Furthermore, Density Functional Theory calculations, ¹⁷O NMR, and NMRD measurements, suggested that different water coordination structures could contribute to the observed difference in r_1 values. MRI measurements of a tumor-bearing mouse model injected with the **12c** revealed that the change in R_1 values reached a maximum of approximately 10% at 3 h post-injection, and that the complexes were cleared by 16 h post-injection (Figure 1). This behavior is consistent with the biodistribution results obtained by ICP analysis. **Keywords** : MRI Contrast Agents; Iron(III) Complex; Coumarin; Albumin; Tumor Imaging

鉄(III)イオンは生体内に存在する常磁性イオンであり、毒性の低い MRI 造影剤としての応用が期待されるものの、研究がほとんど進んでいない。本研究では、鉄(III)イオンの MRI 造影剤としての応用を目指し、アルブミン結合性クマリンを炭素数 1 および 5 のアルキルリンカーを介し 1,4,7-triazacyclononane に結合した鉄(III)錯体 **12a** および **12c** をそれぞれ合成した。**12a** および **12c** の縦緩和能 r_1 は、それぞれ 1.0 mM⁻¹ s⁻¹ および 2.4 mM⁻¹ s⁻¹ であり、特に **12c** ではアルブミン存在下で 5.0 mM⁻¹ s⁻¹ まで増大した。密度汎関数理論計算、¹⁷O NMR および NMRD 測定の結果、水分子の配位構造の違いが、 r_1 の差に寄与していることが示唆された。さらに、錯体を投与した腫瘍マウスモデルの MRI 撮像を行ったところ、投与後 3 時間で腫瘍部の R_1 が約 10% の変化を示し、投与後 16 時間で排出されることが確認された(図 1)。この挙動は、ICP による体内動態追跡の結果と一致した。

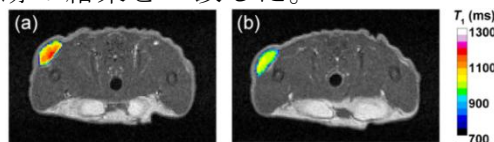


図 1. 錯体 **12c** を投与した CT26 細胞担がんマウスの解剖画像と腫瘍領域 T_1 カラーマップの重ね合わせ画像：(a)投与前、(b)投与 3 時間後。

MASH 診断を志向した新規ジペプチドバイオマーカーの探索と *in vivo* 分子イメージングへの展開

(東大院工¹・岐阜大医²・東大院薬³・東大院医⁴) ○鈴木麻友¹・有村恵維¹・明田悠希¹・Elhelaly Abdelazim Elsayed²・兵藤文紀²・松尾政之²・小松徹³・浦野泰照^{3,4}・齋藤雄太朗¹・谷田部浩行¹・山東信介¹

Exploration of dipeptide biomarkers for the diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and the application to *in vivo* molecular imaging. (¹*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*, ²*Graduate School of Medicine, Gifu University*, ³*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo*, ⁴*Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*) ○Mayu Suzuki,¹ Kei Arimura,¹ Yuki Aketa,¹ Elhelaly Abdelazim Elsayed,² Fuminori Hyodo,² Masayuki Matsuo,³ Toru Komatsu,³ Yasuteru Urano,^{3,4} Yutaro Saito,¹ Hiroyuki Yatabe,¹ Shinsuke Sando¹

Abnormal activity of metabolic enzymes *in vivo* is closely associated with various diseases, and detecting disease-specific enzyme activities using molecular probes enables precise disease diagnosis. However, for many diseases, there is still a lack of indicators that accurately reflect disease progression. This makes the development of new biomarkers essential. In this study, we screened a dipeptide library to study the metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). We identified a dipeptide with significantly high metabolic turnover in MASH model livers and determined the primary enzyme responsible for its metabolism. Furthermore, aiming for metabolic imaging-based diagnosis, we developed a hyperpolarized MRI molecular probe based on this dipeptide. *In vivo* imaging using this probe successfully revealed distinct metabolic differences between MASH model mice and healthy controls.

Keywords : Peptide biomarker; Library screening; *In vivo* imaging; Molecular probe; Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)

生体内における代謝酵素の活性異常は多くの疾患と密接に関連しており、分子プローブを用いて疾患特異的酵素活性を検出することで、疾患診断が可能になる。しかし、多くの疾患において病態の進行を正確に反映する指標は未だ乏しく、診断の決定打となる新たなバイオマーカーの開拓が不可欠である。本研究では、代謝異常関連脂肪肝炎 (MASH) を対象とし、ジペプチドライブラリーを用いたスクリーニングを実施した。その結果、疾患モデル肝臓において健常肝臓より代謝率が高いジペプチドを同定し、その代謝を担う主要な責任酵素を見出した。さらに、代謝イメージング診断を志向し、このジペプチドを基盤とした超偏極 MRI 分子プローブを開発した。本プローブを用いた *in vivo* イメージングでは、MASH モデルマウスの肝領域において、健常群と比較して代謝率の有意な上昇を捉えることに成功した。

