

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H02852

研究課題名(和文)多重共鳴MRI技術の拡張による双極性ポリマープローブの粒子径イメージング法の構築

研究課題名(英文)Basic studies on a particle size imaging method for zwitterionic polymer probes by a multiple resonance technique

研究代表者

山田 久嗣(YAMADA, Hisatsugu)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(生物資源産業学域)・准教授

研究者番号：80512764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内でポリマープローブの粒子径を適切に制御することは、腫瘍イメージングや薬物送達における共通の重要な課題である。本研究では、多重共鳴拡散NMRに焦点を当て、生体夾雑下における<sup>13</sup>C-ラベル化双極性ポリマープローブの粒子径解析に適用した。その結果、多重共鳴拡散NMRにより、生体夾雑下におけるプローブそのものの拡散係数と粒子径を選択的に解析できることを明らかにした。さらに、本手法を拡散強調多重共鳴MRIに応用したところ、<sup>13</sup>C-ラベル化ホスホリルコリンポリマーの拡散係数を選択的に画像化可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体適合性に優れた合成ポリマーは、腫瘍イメージングプローブや薬物送達キャリアの分子骨格として活発に研究されてきたが、生体適合性ポリマーの腫瘍指向性と生体内で誘起される粒子径変化との関係については、未だ不明な点が多い。生体適合性ポリマープローブ“そのもの”の粒子径変化を生体内で解析することができれば、腫瘍指向性の高いプローブの論理的かつ合理的な分子設計指針の確立に繋がる。本研究で開発した手法により、<sup>13</sup>C核でラベルした双極性ポリマープローブの拡散係数を選択的に解析して粒子径に換算することに成功し、生体夾雑物の中からプローブ自身の粒子径変化の解析が実現可能となった。

研究成果の概要(英文)：The size-control of a polymeric probe is a common issue for molecular imaging and drug delivery system in terms of its biodistribution, tissue penetration and retention, and in vivo tumor targeting. However, there is limited understanding how the size of polymeric probes dramatically changes in a biological system and correlates with their in vivo performance, in particular the tumor accumulation of a polymer probe.

In this study, we focused on the applicability of multiple resonance diffusion NMR to characterization of particle size of a polymeric nanoprobe in a living system and paid particular attention to <sup>13</sup>C-labeled zwitterionic polymer probes. Our NMR experiments revealed that the diffusion coefficient and particle size of the probes can be selectively estimated under a bio-complex system. When applied to diffusion-weighted multiple resonance MRI, the diffusion coefficient of <sup>13</sup>C-labeled zwitterionic phosphorylcholine polymer have been selectively imaged in water.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：分子イメージング 双極性ポリマープローブ 多重共鳴NMR MRI EPR効果

## 1. 研究開始当初の背景

生体適合性に優れた合成ポリマーは、腫瘍イメージングプローブや薬物送達キャリアの分子骨格として非常に有用である。EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果を利用して腫瘍選択性を高めるには、生体適合性ポリマープローブの粒子径を適切に制御する必要がある。しかし、血中タンパク質などの影響で粒子径が生体内で劇的に変化した場合は、腫瘍以外の臓器に蓄積し、腫瘍選択性が著しく低下する。この現象をポリマー構造的に予測することは困難であり、ポリマープローブの設計には未だ経験則に頼る部分が多い。生体内でポリマープローブ“そのもの”の粒子径変化を解析することができれば、腫瘍指向性の高いポリマーの合理的な分子設計指針の確立に繋がることが期待される。

ポリマープローブの動態や腫瘍指向性と生体内で誘起される粒子径変化との関係については、未だ不明な点が多い。それは、そもそも生体系でポリマー自身の粒子径を追跡する手段がないからである。生体外でポリマーの粒子径を解析するには、動的光散乱法 (DLS: Dynamic Light Scattering)、ナノ粒子トラッキング解析法、透過型電子顕微鏡 (TEM: Transmission Electron Microscopy)、蛍光相関分光法 (FCS: Fluorescence Correlation Spectroscopy) などの従来法が利用できる。しかし、これらの手法は、(1) 生体のような夾雑系には全く適用できない、(2) 導入した蛍光分子によりポリマーの粒径および体内動態が変化する、などの大きな問題点が考えられる。

一方、ポリマー分子の粒子径を測定する新しい方法として、拡散 NMR 法が注目されてきたが、根本的な問題点があった。拡散 NMR 法では、 $^1\text{H}$  シグナルの拡散係数 ( $D$ ) を解析し、ストークス・アインシュタインの式を用いてポリマーの粒子径を算出することができる (Grubbs, R. H. *et al. Macromolecules* 2012)。しかし、これを生体系に応用する際にはシグナルの選択性に重大な欠点があり、多くの生体物質の中からプローブの粒子径のみを解析することは困難な状況であった。すなわち、従来法では、生体内の全ての  $^1\text{H}$  シグナル (主に水の  $^1\text{H}$  シグナル) を基に解析するが、これが致命的な欠点でもあり、多数の内在性夾雑物 (水や脂質) がバックグラウンドノイズとして観測されてしまうためである。

現在もなお、生体夾雑下におけるポリマープローブ “そのもの” の粒子径を適切に解析できる新たな手法の開発は、腫瘍イメージング分野や薬物送達分野における共通の重要な課題であった。

## 2. 研究の目的

我々の研究グループでは、これまでに、安定同位元素でラベルした分子プローブ由来の  $^1\text{H}$  核 ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  または  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  の  $^1\text{H}$  核) のみを高選択的に画像化できる「多重共鳴 NMR/MRI 法」の開発に成功してきた (Yamada, H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2015 など)。その過程で、細胞膜脂質の一部であるホスホリルコリン骨格を  $^{13}\text{C}$  および  $^{15}\text{N}$  でラベルした双極性ホスホリルコリンポリマー ( $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -PMPC) プローブの開発に成功し、本プローブが腫瘍に極めて効率よく集積 (ca. 30% I.D.) することを多重共鳴 MRI 画像化により明らかにしている。しかし、この手法だけでは生体内でのプローブの粒子径機能を解析することはできなかった。

本研究課題では、「多重共鳴 NMR/MRI 法」と分子の拡散挙動 (粒子径) を解析可能な「拡散 NMR/MRI 法」を融合して、双極性ポリマープローブの粒子径を選択的に解析できる「多重共鳴拡散 NMR/MRI 法」の基礎技術を開発し研究基盤を確立する。さらに、 $^{13}\text{C}$  核を集積した新規双極性ポリマープローブを創製し、多重共鳴拡散 NMR/MRI 法を用いて、生体夾雑下でのポリマープローブの粒子径解析の実証を進めた。

## 3. 研究の方法

本研究では、(1) 従来の拡散 NMR 測定法 (DOSY: Diffusion-Ordered Spectroscopy) と異種核相関 ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) 二重共鳴 NMR 測定法 (HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence / HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence) を改変・融合したパルスシーケンスを用いた多重共鳴拡散 NMR 測定法を開発を進め、プローブ分子自身の拡散係数を選択的に算出して粒子径を解析する実証実験を進めた。さらに、(2)  $^{13}\text{C}$ -ラベル化 PMPC のホスホリルコリン (リン酸-アンモニウムベタイン) 構造を変更した  $^{13}\text{C}$ -ラベル化双極性ポリマーを新たに設計・合成し、多重共鳴拡散 NMR 法を用いて、生体夾雑下における  $^{13}\text{C}$ -ラベル化双極性ポリマーの粒子径変化を解析した。(3) 多重共鳴拡散 NMR 法のパルスシーケンスを基に、多重共鳴拡散 MRI 法への展開

を進めた。具体的な研究実施内容は、項目 4 研究成果の項に記載した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 粒子径変化追跡系としての多重共鳴拡散 NMR 法の有効性の実証

まず、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  配列の  $^1\text{H}$  シグナルのみの拡散係数 ( $D$ ) を算出するため、通常の  $^1\text{H}$  DOSY (BPP-STE-DOSY: Bipolar Pulse Pair-Stimulated Echo-DOSY) のパルスシーケンスの後に、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  二重共鳴 NMR ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC) のパルスシーケンスを加え、磁場勾配強度 ( $G$ ) と  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  相関 ( $^1J_{\text{CH}}$ ) のパラメータを適切に設定した多重共鳴拡散 NMR (DOSY-HSQC) のパルスシーケンスを用いた。

本手法では、従来の拡散 NMR と同様、以下に示す式 (1) の通り、磁場勾配パルス強度  $G$  を変化させて測定し、得られた  $^1\text{H}$ - $\{^{13}\text{C}\}$  NMR シグナルの減衰から拡散係数  $D$  ( $\text{m}^2/\text{s}$ ) を算出した。

$$S = -S_0 \exp[\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D] \quad (1)$$

ここで、 $\gamma$  は  $^1\text{H}$  核の磁気回転比 ( $\text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ )、 $G$  は磁場勾配パルス強度 ( $\text{mT}/\text{m}$ )、 $\delta$  は磁場勾配パルス幅 ( $\text{ms}$ )、 $\Delta$  は拡散時間 ( $\text{ms}$ )、 $S$  は NMR シグナル強度、 $S_0$  は  $G = 0$  ( $\text{mT}/\text{m}$ ) の時のシグナル強度を示す。 $b \text{ value} = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$  と定義して、測定解析した。(1) 式で得られた拡散係数  $D$  と Stokes-Einstein の式 (2) からポリマーの粒子径を見積もることが可能である。

$$D = \frac{K_B T}{6\pi\mu r} \quad (2)$$

$K_B$  はボルツマン定数 ( $1.38 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg}/\text{s}^2 \cdot \text{K}^{-1}$ )、 $T$  は温度 ( $\text{K}$ )、 $\mu$  は溶媒の粘度 ( $\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}$ )、 $r$  は粒子半径 ( $\text{m}$ ) を示す。

以上の多重共鳴拡散 NMR (DOSY-HSQC) を用いて、重水中における  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブの拡散係数 ( $D$ ) を評価した。 $^{13}\text{C}$ -PMPC ( $50 \mu\text{M}$ ) の DOSY-HSQC スペクトルを測定した結果、メチル基の  $^1\text{H}$  シグナル ( $3.17 \text{ ppm}$ ) のみが選択的に観測された。DOSY-HSQC を用いて、分子量の異なる  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブ ( $M_n = 15 \text{ kDa}$ ,  $55 \text{ kDa}$ ) の  $D$  を測定した結果、分子量の増大とともに  $D$  が減少し、 $D_{15\text{kDa}} = 10.1 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $D_{55\text{kDa}} = 5.9 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$  であった。拡散係数から粒子径へと変換するために、溶媒 (重水) の拡散係数 ( $D_{\text{H}_2\text{O}}$ ) と van der Waals 半径 ( $0.14 \text{ nm}$ ) を基準とし、DOSY-HSQC から得られた  $D$  と Stokes-Einstein の式を用いてポリマープロブの粒子径を算出した。その結果、粒子径は、 $8.5 \text{ nm}$  ( $M_n = 15 \text{ kDa}$ )、 $14.4 \text{ nm}$  ( $M_n = 55 \text{ kDa}$ ) と算出され、動的光散乱 (DLS) 測定の結果 ( $8.6 \text{ nm}$  ( $M_n = 15 \text{ kDa}$ )、 $11.4 \text{ nm}$  ( $M_n = 55 \text{ kDa}$ )) と同程度の値を示した。以上より、DOSY-HSQC は、水溶液中における  $^{13}\text{C}$ -ラベル化双極性ポリマープロブの拡散係数および粒子径解析に極めて有効であることが明らかとなった (図 1)。

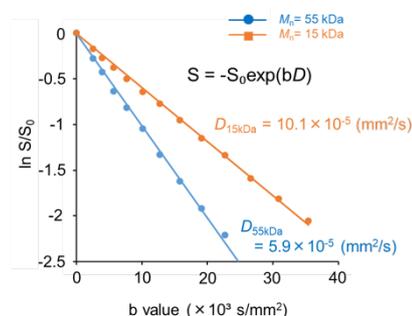


図 1  $^{13}\text{C}$ -PMPC の多重共鳴拡散 NMR 解析。

##### (2) $^{13}\text{C}$ -ラベル化双極性ポリマープロブの創製と多重共鳴拡散 NMR 法による粒子径解析

双極性 (ベタイン) 側鎖構造が生体夾雑下における粒子径変化に与える影響を明らかにすることを大きな目的とし、 $^{13}\text{C}$ -PMPC のホスホリルコリン基の替わりに側鎖にアンモニウム-カルボキシレート基を有する  $^{13}\text{C}$ -ラベル化カルボキシベタインポリマー ( $^{13}\text{C}$ -PMCB) プロブおよび側鎖にアンモニウム-スルフォネート基を有する  $^{13}\text{C}$ -ラベル化スルホベタインポリマー ( $^{13}\text{C}$ -PMSB) プロブの合成に成功した。

一例として、 $^{13}\text{C}$ -PMCB の具体的な合成を記す。4-ブロモ-*n*-酪酸と *tert*-ブチルアルコールを酸性条件下で縮合し 4-ブロモ酪酸 *tert*-ブチルエステルを合成した後、エタノールアミンを用いて末端に水酸基をもつ 2 級アミン誘導体を得た。2 級アミンの  $^{13}\text{C}$  メチル化は、 $^{13}\text{C}$ -ヨウ化メチルを用いた。得られた 4 級アンモニウム塩誘導体の水酸基とメタクリル酸無水物とのエステル縮合により、*tert*-ブチル基で保護した  $^{13}\text{C}$  ラベル化カルボキシベタイン ( $^{13}\text{C}$ -*tert*-Bu-MCB) モノマーを合成した。続いて、銅/ビピリジン触媒系を用いる ATRP 法により、マレイミド基をフランで保護した開始剤から  $^{13}\text{C}$ -*tert*-Bu-MCB の重合を行い、トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いて *tert*-ブチル基を除去し、目的とする  $^{13}\text{C}$ -PMCB プローブ ( $M_n = 23$  kDa) の合成に成功した。

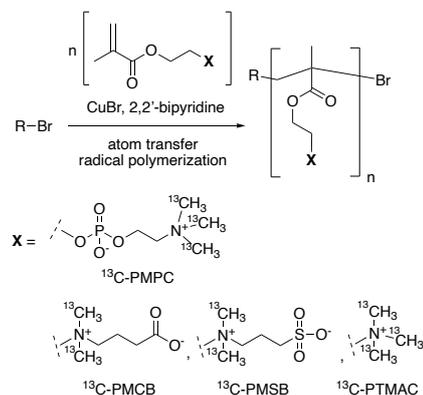


図 2  $^{13}\text{C}$ -ラベル化双極性ポリマーの構造。

加えて、参照化合物として、双性イオンをもたないカチオン性コリンポリマー ( $^{13}\text{C}$ -PMTAC) プローブを  $^{13}\text{C}$  核でラベル化した塩化 2-メタクリロイルエチルトリメチルアンモニウム ( $^{13}\text{C}$ -MTAC) モノマーから同様の ATRP 法を用いて合成に成功した (図 2)。

生体内での  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  DOSY-HSQC の有効性を明らかにするために、生体夾雑系のモデルであるウシ胎児血清 (FBS) 中において、双極性  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブおよびカチオン性  $^{13}\text{C}$ -PMTAC プローブの粒子径を評価した。その結果、 $^{13}\text{C}$ -PMTAC プローブは、FBS 中における粒子径 (31.9 nm) が水溶液中での粒子径 (19.9 nm) に比べて 1.6 倍に増大し、タンパク質の吸着による集合体を形成していることが示唆された。これは、水晶発振子マイクロバランス (QCM) 法を用いた  $^{13}\text{C}$ -PMTAC プローブとウシ血清アルブミン (BSA) との結合能を評価した結果とも一致していた。一方、 $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブは、FBS 中においても粒子径 (14.7 nm ( $M_n = 55$  kDa)) が維持され、受動的腫瘍ターゲティングに必要な不可欠である EPR 効果に適切なコンパクトな単量体として存在していることが明らかとなった。従って、双性イオンであるホスホベタイン骨格を有する  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブは、静電相互作用を駆動力とするタンパク質への吸着が大幅に抑制され、高い生体適合性を示すことが明らかとなった。これらの結果から、PMPC のリン酸アニオン-アンモニウムカチオン基が PMPC プローブの特徴的な利点 (EPR 効果を発現する生体内でのコンパクトな粒子径、高い生体適合性および高い腫瘍集積性と選択性) に重要な役割を果たしていることが示唆された (図 3)。

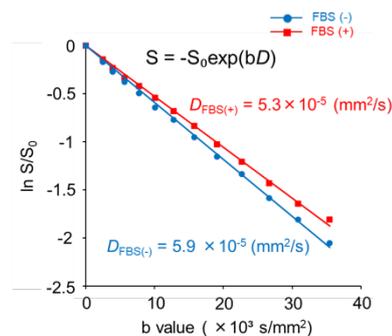


図 3 FBS 中における  $^{13}\text{C}$ -PMPC (55 kDa) の多重共鳴拡散 NMR 解析。

ここから得られた知見は、下記の研究成果に繋がった。我々の研究グループは、腫瘍集積性と腫瘍選択性の高い PMPC と親水性に優れた近赤外蛍光色素とを複合化した新しい PA プローブの設計と合成を行い、本プローブを投与した担癌マウスの皮下 6 mm に存在する腫瘍 ( $6 \times 3 \times 3$  mm<sup>3</sup>) の「大きさ」・「形状」・「位置」・「表面」を三次元的に PA イメージングすることに成功した。この成果は、有機化学を駆使して設計・合成した分子プローブによる癌の光音響画像診断へ新たな局面を拓くものと考えられる。

さらに、ホスホベタイン (リン酸アニオン-アンモニウムカチオン) 骨格をもつ  $^{13}\text{C}$ -PMPC とカルボキシベタイン骨格をもつ  $^{13}\text{C}$ -PMCB の生体夾雑下における粒子径を多重共鳴拡散 NMR 法によって解析し、側鎖ベタイン構造と腫瘍選択性との相関関係を明らかにすることに挑戦した。同様に、重水中における  $^{13}\text{C}$ -PMCB プローブ ( $M_n = 23$  kDa) の  $D$  を  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  DOSY-HSQC を用いて評価した。その結果、2 mg/mL の濃度において  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  DOSY-HSQC スペクトルから得られた拡散係数は、 $D_{\text{PMCB}} = 5.65 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/s であった。得られた拡散係数から Stokes-Einstein の式を用いて、上記と同様に粒子径を算出した。その結果、 $^{13}\text{C}$ -PMCB の粒子径は 11.4 nm と算出された。次に、 $^{13}\text{C}$ -PMCB の生体夾雑下における粒子径の変化を調べるため、FBS 中における  $^{13}\text{C}$ -PMCB プローブ粒子径を評価した。その結果、その拡散係数は  $D_{\text{PMCB}} = 7.58 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/s であり、算出された粒子径は 8.5 nm ( $^{13}\text{C}$ -PMCB) となった。この拡散係数の変化挙動は、上記のホスホベタイン骨格をもつ双性イオン  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブの挙動 (重水中:  $D_{\text{PMPC}} = 5.25 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/s, FBS 中:  $D_{\text{PMPC}} = 5.23 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/s) を同様であった。すなわち、カルボキシベタイン  $^{13}\text{C}$ -PMCB はホスホベタイン  $^{13}\text{C}$ -PMPC と同様に FBS 中においてもコンパクトな粒子径を維持していることを明らかとした。今後は、 $^{13}\text{C}$ -PMCB プローブを担癌マウスに投与し、腫瘍集積性

を多重共鳴 MRI 法によって評価し、 $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブと比較検討することにより、さらに詳細な腫瘍集積性の要因について明らかにしていく必要がある。

### (3) 多重共鳴拡散 MRI 法への展開

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  DOSY-HSQC 法の NMR パルスシーケンス技術を応用することにより、我々が要素技術開発に成功していた多重共鳴 MRI 測定法と既存の拡散 MRI 測定法を改変・融合した多重共鳴拡散 MRI 撮像シーケンス ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  Diffusion-HMQC MRI) を作成し、水溶液中において  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブ ”そのもの” の拡散係数 ( $D$ ) を MR 画像化可能であることを実証した (未発表データのため、画像は割愛)。今後、この拡散係数を粒子径に換算した画像を作成すれば、原理的に、プローブの粒子径を MR 画像解析可能である。

一方、腫瘍移植発育鶏卵をモデル実験動物として用いて、*in vivo* での多重共鳴拡散 MRI 法の評価を試みたが、画像化に至らなかった。当初、腫瘍移植発育鶏卵はマウスと異なり吸入麻酔が不要であり、体動が少ないことが長時間の MR 撮像に大きな利点であると考えられた。鶏卵漿尿膜上に腫瘍を移植した発育鶏卵は、我々の研究グループで確立された手法を用いて作成した。鶏卵漿尿膜上に移植した腫瘍部位は、T2 強調  $^1\text{H}$  MRI を用いて位置と大きさを確認できた。 $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブを静脈投与した腫瘍移植発育鶏卵を用いて、鶏卵漿尿膜上に存在する腫瘍に集積したプローブを多重共鳴 MRI 法でイメージング解析を試みたが、鶏卵全体からの大きなバックグラウンドノイズにより  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブが集積した腫瘍から選択的な画像シグナルは得られなかった。総合的に考察した結果、 $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブが集積した腫瘍移植鶏卵の腫瘍は、多重共鳴 MRI 法を用いて選択的に画像化できる「選択的」検出限界以下であったことが考えられる。ここから、分子プローブの MR 造影実験の実証に際し、マウスのような哺乳類動物モデルと発育鶏卵モデル動物とではプローブの体内動態、特に体内クリアランス機構が大きく異なる問題点が明らかとなった。多重共鳴 MR 撮像条件の厳しさはあるが、マウスをモデル実験動物として用いることがより適切と考えられる。本研究課題において解決すべき点が未だ残されているが、本研究期間の大半は新型コロナウイルス感染症が蔓延している時期と重なったため、担癌鶏卵への投与量の最適化実験およびマウスを用いた多重共鳴 MRI や多重共鳴拡散 MRI の撮像最適化実験まで至らなかったのが残念である。今後、多重共鳴拡散 MRI 法を *in vivo* に適用するためには、モデル実験動物の再選定も含めて、撮像感度や撮像時間の短縮などの高速化検討が必要不可欠になると考えられる。

以上の一連の成果から、「多重共鳴 NMR/MRI 技術」と分子の拡散挙動を解析可能な「拡散 NMR/MRI 法」を融合することにより、生体適合性ポリマー材料の粒子径を解析できる「多重共鳴拡散 NMR/MRI 法」の基礎技術を構築することに成功した。さらに、カルボキシベタイン構造を有する  $^{13}\text{C}$ -PMCB プローブは ホスホベタイン側鎖をもつ  $^{13}\text{C}$ -PMPC プローブと同様に、生体夾雑下でコンパクトな粒子径を維持することがわかった。一方、カチオン性  $^{13}\text{C}$ -PMTAC プローブは、タンパク質の吸着による集合体を形成し粒子径が著しく増大することが明らかとなった。これらの知見から、双極性 (ベタイン) 構造をもつポリマープローブが生体内においても EPR 効果の発現に適切なコンパクトな粒子径を維持し、腫瘍集積性に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

本研究で開発した安定同位元素 ( $^{13}\text{C}$  核) を集積した双極性ポリマープローブは、粒径や体内動態に関して通常のポリマーと同一である。従って、本研究から得られた知見を新しい双極性ポリマーの分子設計指針に制限無く適用できることは大きな意義となるだろう。本研究課題から得られた基礎知見は、腫瘍指向性の高い生体適合性ポリマーの包括的な分子設計戦略を打ち出す一歩を促すことに寄与できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yusei Shinohara, Yuki Komiya, Kashin Morimoto, Yoshio Endo, Minoru Terashima, Takeshi Suzuki, Takahisa Takino, Itasu Ninomiya, Hisatsugu Yamada, and Yoshihiro Uto	4. 巻 99
2. 論文標題 Development of UTX-143, a Selective Sodium-hydrogen Exchange Subtype 5 inhibitor, Using Amiloride as a Lead Compound	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 117603-117603
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirari Yamahana, Yuki Komiya, Takahisa Takino, Yoshio Endo, Hisatsugu Yamada, Chikako Asada, and Yoshihiro Uto	4. 巻 69
2. 論文標題 Structure-activity Relationships of UTX-121 Derivatives for the Development of Novel Matrix Metalloproteinase-2/9 Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1017-1028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisatsugu Yamada, Natsuki Matsumoto, Takanori Komaki, Hiroaki Konishi, Yu Kimura, Aoi Son, Hirohiko Imai, Tetsuya Matsuda, Yasuhiro Aoyama, and Teruyuki Kondo	4. 巻 10
2. 論文標題 Photoacoustic In Vivo 3D Imaging of Tumor Using a Highly Tumor-Targeting Probe under High-Threshold Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 19363-19363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirari Yamahana, Yukari Kunieda, Masahide Tominaga, Hisatsugu Yamada, and Yoshihiro Uto	4. 巻 29
2. 論文標題 Development of a Novel Acetyl Glucose-Modified Gefitinib Derivative to Enhance the Radiosensitizing Effect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 115889-115889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirari Yamahana, Takahisa Takino, Yoshio Endo, Hisatsugu Yamada, Takeshi Suzuki, and Yoshihiro Uto	4. 巻 521
2. 論文標題 A Novel Celecoxib Analog UTX-121 Inhibits HT1080 Cell Invasion by Modulating Membrane-type 1 Matrix Metalloproteinase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 137-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 神埜大軌・杉本大知・合田萌々花・宇都義浩・山田久嗣
2. 発表標題 安定同位元素ラベル化ホスホリルコリンポリマーと2-ニトロイミダゾールを複合化した新規放射線増感剤の創製
3. 学会等名 第103回日本化学会春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山寛樹・三浦理紗子・山田久嗣・今井宏彦・木村祐・青山安宏・古矢修一・近藤輝幸
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法に有効な新規ホウ素薬剤送達システムの解析と11B MRIによる生体内ホウ素分布の可視化
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第17回若手研究発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上優季菜・山田久嗣・木村祐・青山安宏・三浦理紗子・近藤輝幸
2. 発表標題 アミロイド 凝集体存在下におけるシアニン系近赤外蛍光色素の光音響特性
3. 学会等名 第16回日本分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuya Fujita, Hisatsugu Yamada, Takanori Komaki, Yu Kimura, Yasuhiro Aoyama, and Teruyuki Kondo
2. 発表標題 In Vivo 3D Photoacoustic Imaging of Tumor Using a Near-infrared Dye-conjugated Polymer Probe under Hemoglobin-suppressing Conditions
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田淳一・岸田理沙・神埜大軌・宇都義浩・山田久嗣
2. 発表標題 多重共鳴拡散NMRを利用した双性イオンポリマーの生体内分子サイズ解析
3. 学会等名 第102回日本化学会春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田展也・山田久嗣・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 近赤外蛍光色素を導入した双極性ホスホリルコリンポリマープローブを用いた腫瘍の3次元光音響イメージング
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上知広・山田久嗣・今井宏彦・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 化学交換飽和移動 (CEST) MRIに有効な新規ホスホリルセリンポリマープローブ
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田展也・山田久嗣・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 近赤外蛍光色素を導入した双極性ポリマープローブを用いる腫瘍の3次元光音響イメージング
3. 学会等名 第101回日本化学会春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上知広・山田久嗣・今井宏彦・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 化学交換飽和移動 (CEST) MRI に有効なホスホリルセリンポリマープローブ：側鎖ホスホリル基がCEST効果に及ぼす影響
3. 学会等名 第100回日本化学会春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田久嗣
2. 発表標題 生体NMRイメージングの新展開：分子プローブ設計からのアプローチ
3. 学会等名 (公社)高分子学会 19-2 NMR 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田理沙・嶋田宏輝・山田久嗣・今井宏彦・宇都義浩
2. 発表標題 双極性ポリマープローブの生体内粒子径解析に向けた多重共鳴拡散NMRの利用
3. 学会等名 2019年 日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上知広・山田久嗣・今井宏彦・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 化学交換飽和移動 (CEST) MRI プローブとしての新規ホスホリルセリンポリマーの合成と機能評価
3. 学会等名 第58回 NMR討論会 (2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上知広・山田久嗣・今井宏彦・青山安宏・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 新規ホスホリルセリンポリマープローブの合成と化学交換飽和移動 (CEST) MRI による機能評価
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田理沙・嶋田宏輝・山田久嗣・今井宏彦・宇都義浩
2. 発表標題 生体内における双極性ポリマープローブの粒子径解析に向けた多重共鳴拡散NMRの利用
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松居悠太・小巻尚紀・山田久嗣・青山安宏・今井宏彦・木村祐・近藤輝幸
2. 発表標題 近赤外色素を導入した <sup>13</sup> C-標識ポリマープローブによる腫瘍内活性酸素種のイメージング
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yoshihiro Uto, Chiaki Abe, Mana Futawaka, Hisatsugu Yamada, Masahide Tominaga, and Yoshio Endo	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 14
3. 書名 In Vivo Drug Screening Method of Radiosensitizers Using Tumor-bearing Chick Embryo	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	今井 宏彦  (IMAI Hirohiko)  (40506466)	京都大学・情報学研究所・助教    (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------