

平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 in vivo イメージングプローブのデザイン・合成・生物応用

大阪大学・大学院工学研究科・教授 **きくち かずや**
菊地 和也

研究分野: 生体分子科学、ケミカルバイオロジー

キーワード: 分子イメージング、in vivo イメージング

【研究の背景・目的】

本研究では機能性小分子プローブをデザイン・合成し、生きた状態での生体内分子が有する生理機能の直接観測を行う。この目的のため、in vivo (動物個体)における可視化解析のための化学原理を精査し、生命科学に適用可能なスペックにみあう分子プローブ開発を行う。具体的には、(1) 高感度 ^{19}F MRI プローブの開発、(2) 蛋白質の機能性分子ラベル化技術の開発を行う。この展開を行うことで、有機合成が得意とする多様な標的への分子設計と、分子生物学技術を融合させることができ、これまでにない機能性小分子デザイン法が確立される。この結果、生物個体内の分子動態解析や蛋白質の生体内ラベル化法が可能となり、化学を用いた生命科学を展開する。

【研究の方法】

申請者はこれまでに、蛍光プローブの開発し、さらにスイッチング機能を有する MRI プローブを開発し生体深部での酵素活性を可視化することに成功し、他の技術では見えない分子機能を可視化してきた。この過程で、実際の生物試料において汎用的に使用できるプローブ開発の重要性を実感し、応用範囲の広い蛋白質ラベル化と高感度 MRI プローブ作成に着手した。その発展として今回、本研究によってはじめて可能となる in vivo 可視化解析法を企画した。すなわち本研究は、新規原理に基づいて化学プローブ

をデザイン・合成、in vivo 応用し、生物学における新たな知見を見出すことを目標としている。

本研究では、細胞内生体分子と個体内細胞動態を時間と空間を制御して可視化し、細胞レベルあるいは個体レベルで機能解明を行う。これらの機能解析手段は超分解顕微鏡等、近年急速に発達してきた。しかし、実際に使用されている化学プローブは蛍光蛋白質を用いる場合が殆どであった。このため、詳細な時間と局在解明に対応した技術を創り出す研究は皆無であった。この状況下、研究代表者は測定したい分子との反応に着目して化学プローブをデザインするという発想を基に、時間を特定して標的蛋白質に蛍光団を導入する原理を開発し、分子認識あるいは酵素反応を分光情報(蛍光特性変化・NMR 緩和時間変化)へと変換できるプローブをデザイン・合成し、生物応用に成功してきた。本研究ではさらに、動物個体(in vivo)への応用を可能とするよう化学プローブの機能を向上させ、出口の見える基礎研究を推進する。

【期待される成果と意義】

本研究の成果によってこれまでの課題であった in vivo イメージングへの化学プローブ応用が可能となり、これまで不可能であった測定対象の挙動を初めて可視化できることが期待され、融合研究の重要性を示す意義があると考えている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa & K. Kikuchi, "Paramagnetic Relaxation-based ^{19}F MRI Probe to Detect Protease Activity", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 794-795 (2008).
- S. Mizukami, S. Watanabe, Y. Akimoto & K. Kikuchi, "No-Wash Protein Labeling with Designed Fluorogenic Probes and Application to Real-Time Pulse-Chase Analysis", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 1623-1629 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
168,400 千円

【ホームページ等】

<http://www-molpro.mls.eng.osaka-u.ac.jp/>
kkikuchi@mls.eng.osaka-u.ac.jp



図. 生きた状態のイメージング解析