

山東 信介氏 (東京大学大学院工学系研究科・教授)

Shinsuke Sando



### (業績)「核スピン物性制御を実現する機能性分子材料の創製と次世代超高感度 MRI への展開」

Development of functional molecular materials with controlled nuclear spin properties and their application toward next-generation ultra-sensitive MRI

磁気共鳴画像法(MRI)は、分子を非侵襲的に観測できる技術として広く臨床に用いられている。しかし、その最大の制約は「感度の低さ」であり、観測対象は、主として体内に大量に存在する水や脂質分子に限られてきた。もし、これら以外の分子の変化、すなわち代謝過程を直接観測することができれば、疾患の早期診断や治療法の評価に向けて極めて有用となる。しかし、こうした生体内代謝のその場計測は、長年にわたり実現が困難であった。

この限界を突破する技術が、核スピン偏極(以下、核偏極)法である。 $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  などの安定同位体を含む分子を特殊な「核偏極状態」に導き投与することで、MRI による検出感度を数千~数万倍に高められる画期的な量子スピン操作技術である。この技術を使えば、生体代謝に伴う分子変換を直接可視化でき、次世代の生体イメージングとして大きな注目を集めている。しかし、核偏極状態がごく短時間(通常は数秒)で失われるため、実用可能な分子は  $^{13}\text{C}$ -ピルビン酸などに限られており、臨床試験の対象疾患も限定的である。したがって、多様な生体標的に適用可能な核偏極分子材料の開発、すなわち核スピン物性を自在に制御できる分子材料・分子センサー設計指針の確立は、世界的に未解決の課題であった。

山東氏はこの本質的課題に取り組み、核偏極緩和理論に基づく分子材料設計を体系化した。その結果、核偏極状態を長時間保持可能な「核偏極分子材料群」を世界に先駆けて創出した。さらに、開発した分子センサーをもとに、疾患関連代謝を高感度に捉えることに成功した。以下に、同氏の代表的な研究業績を紹介する。

#### 1. 長寿命核偏極分子材料の創出

一般に核偏極寿命は計測核の NMR 縦緩和時間( $T_1$ )に依存する。分子の  $T_1$  を伸ばすことができれば、核偏極寿命、つまり高感度観測が可能となる時間を伸ばすことができる。同氏は、設計・合成した多様な分子材料群

の実験的な  $T_1$  緩和時間計測と理論的解釈から、長い  $T_1$  緩和を実現する分子設計指針の構築に取り組んできた。実際に、極めて長い  $T_1$  を示す水溶性有機分子構造  $^{15}\text{N}$ -TMPA(trimethylphenylammonium)の創製に成功している。さらに、 $^{15}\text{N}$ -TMPA をプラットフォーム構造とし、金属イオン、活性酸素種、生体酵素を検出する超高感度核偏極分子センサーが設計できることを実証した。また、 $^{13}\text{C}$  核においても長寿命核偏極分子骨格の探索を進め、核偏極分子センサー開発へと応用できることを示した。

#### 2. 核偏極分子センサーの実現と疾患代謝イメージング応用

開拓した分子設計指針に基づき、生体代謝計測に向けた核偏極分子センサーを開発し、動物個体内における計測に成功した。例えば、生体レドックスに関連する代謝酵素  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼに応答する核偏極分子センサーを開発し、代謝反応をリアルタイムに計測できることを実証した。また、実用的な核偏極分子材料の開発に向けた設計指針の提案にも成功している。具体的には、 $T_1$  や化学シフト変化など計測核の磁気化学特性、酵素反応パラメーター  $k_{\text{cat}}$  だけでなく、*in vivo* 計測においては  $K_m$  の最適化が重要であることを示した。この知見に基づき、血管新生に関連し腫瘍増殖のバイオマーカーであるアミノペプチダーゼ N を標的とする核偏極分子センサーを創製し、その酵素活性を高感度に検出できることを実証した。

以上のように山東氏は、核偏極緩和メカニズムの理解に基づき、核偏極寿命の飛躍的延長を実現する分子設計指針を体系化した。これにより、極めて長い核偏極寿命を有する分子材料群と超高感度分子センサーを創出し、次世代超高感度 MRI を可能にするための基盤を築いた。以上の研究成果は、有機合成化学協会の富士フイルム・機能性材料化学賞に値すると認め、ここに選定する。