

審査の結果の要旨

氏名 近藤 洋平

本学位請求論文「縦緩和機構の理解に基づくペプチド型超偏極分子プローブの開発」では、核スピン超偏極技術を用いた核磁気共鳴イメージング (NMR/MRI) のための分子プローブ開発に関する研究内容が記載されている。本論文では特に、アミノ酸およびペプチドに着目し、超偏極寿命に関わる核スピン縦緩和機構と分子構造の相関の理解、およびペプチド型超偏極分子プローブ開発に関する研究内容が述べられている。

第一章では、早期診断や疾患メカニズム解明において重要な生体分子イメージング技術の現状を概説し、現行の技術が抱えている問題を解決し得る次世代イメージング技術として、超偏極技術を用いた核磁気共鳴イメージングを紹介している。また、超偏極の中でも動的核偏極法 (DNP) に注目し、DNP-NMR 分子プローブ開発における大きな課題として超偏極寿命の短さとそれに関する縦緩和時間について述べている。一般的に、小・中分子においては、分子量が大きいほど縦緩和時間が短くなり、生体応用には不利になると理解されている。本章では、重要な生体分子としてペプチドを取り上げ、その核スピン縦緩和機構の理解とペプチド型分子プローブ開発の重要性を主張し、本研究の目的として設定している。

第二章では、生体での代謝応用が実現されている DNP-NMR 分子プローブである γ -Glu-[1- ^{13}C]Gly に着目し、なぜこの分子プローブが生体応用可能であったのかを分子構造に基づく酵素反応特性および磁氣的物性から解明している。特に、本プローブの観測核であるカルボニル ^{13}C の縦緩和に大きく寄与すると考えられる双極子-双極子 (DD) 相互作用と化学シフト異方性 (CSA) 相互作用について、詳細な解析を行っている。その結果、同じ分子であっても観測核となる ^{13}C の位置によって縦緩和時間が大きく異なることを示し、「分子量」という分子全体に関わるパラメータに比べて、観測核周りの局所的環境がより縦緩和に重要であることを示唆として得ている。

第三章では、前章で得た示唆を元に、ペプチドの構造が核スピン緩和に及ぼす影響について検討を行っている。モデル分子としてオリゴグリシンを用い、主

鎖長と緩和の相関を検討している。その結果、C末端カルボン酸の ^{13}C 核の縦緩和時間は、主鎖の伸長に伴って単調に短くなっていくのではなく、徐々に減少が抑制されていくことを見出している。また、各種アミノ酸、ジペプチドの縦緩和時間とDD相互作用およびCSA相互作用を実験と計算シミュレーションの両面から算出し、観測核近傍の分子構造が縦緩和時間に大きな影響をもたらすことを明らかにしている。特に、C末端グリシンの場合、隣接アミノ酸残基の側鎖の影響が比較的小さいことを示している。さらに、DD緩和を最小にするため α 位を重水素化した $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$ を、ペプチド型分子プローブの基本標識構造として提案している。

第四章では、これまでに得た知見を用いて、2つのペプチド型DNP-NMR分子プローブの開発を行っている。 β -Casomorphin-5 (BCM-5) はペンタペプチドである。上述の $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$ をC末端に導入したBCM-5 (Tyr-Pro-Phe-Pro- $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$) をDNP-NMR分子プローブとして設計し、合成している。BCM-5の代謝酵素であるDPP-IVによる加水分解反応、および超偏極化した本プローブによる生体内代謝の観測に成功している。続いて、生体内の酸化還元状態を司る重要な生体分子であるグルタチオン (GSH) のC末端を $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$ としたDNP-NMR分子プローブ(γ -Glu-Cys- $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$) を設計し、合成している。本分子プローブを用いた超偏極 *in vivo* 実験において、GSHの生体内代謝を観測することに成功している。このように本章では、第三章で得た知見から $[1-^{13}\text{C}]\text{Gly-}d_2$ をペプチド型分子プローブの基本標識構造として用い、*in vivo* で機能する2つのDNP-NMR分子プローブの開発に成功している。

第五章では、本研究のまとめとして、分子の局所構造に注目した縦緩和機構の理解によって、今まで限界と考えられてきた分子量を超え、生体応用可能なオリゴペプチド型DNP-NMR分子プローブの開発に成功したことが述べられている。さらに、今後の展望と課題について述べられている。

上記の通り、本学位論文では、次世代生体分子イメージングとして注目されるDNP-NMR/MRIに用いるための分子プローブ開発を目的として、分子の局所的な構造や運動性に着目して緩和機構を理解することの重要性と、その実証がまとめられている。これまで考えられてきた分子全体を表す「分子量」という物性だけでなく、「分子の局所的な構造・運動性」が核スピン縦緩和において重要であることを示している。さらなるDNP-NMR分子プローブの開発に向けた指標を提示する研究であり、本分野にとって非常に価値が高い。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。