

Title	疾患バイオマーカー選択的光音響イメージングプローブの開発
Sub Title	Development of disease biomarker-selective photoacoustic imaging probes
Author	蛭田, 勇樹(Hiruta, Yuki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、カリフォルニア大学サンディエゴ校のJesse V. Jokerst教授のもとで、疾患バイオマーカー選択的光音響イメージングプローブの開発を行った。まず、市販の蛍光プローブを用いて、ターゲット濃度に応じた光音響シグナルを得られるのか予備的な実験を行った。CRANAD-2はアルツハイマー病の原因となるアミロイドβの凝集体と強い相互作用を示し、近赤外光領域で蛍光強度を増大させる蛍光プローブである。このような近赤外蛍光プローブがターゲット濃度に応じて光音響シグナルを変化させるのが評価した。680 nmの近赤外レーザーを利用した際に、アミロイドβ42の濃度が増大 (0–10 μM) することで、光音響シグナルが6倍増大した。光音響イメージング装置により近赤外プローブを用いたターゲット分子のイメージングに応用できることが示された。続いて、歯周病菌の中でも非常に高い病原性を有するグラム陰性嫌気性細菌、ポルフィロモナス・ジンジバリスが分泌するプロテアーゼ、ジンジパインを選択的に検出するペプチドセンサーを開発した。ジンジパインは歯周病のみならず、アルツハイマー病の原因となることも報告されており口腔ケアが歯の健康のみならず、アルツハイマー病のリスクを軽減できることを意味している。ジンジパインによって切断されるペプチド末端に水溶性色素をラベル化し、これをポリマーに修飾した。ポリマーに修飾することで、末端の色素が近傍に存在することで、2量体の吸収を示すが、ジンジパインによって切断された遊離色素は単量体を示した。検出限界は、1nM以下であり、同様にペプチドの切断反応による蛍光法によるセンサーよりも低濃度で応答を示した。さらに歯周病患者から得られた臨床サンプルにおいても応答を示し、ポルフィロモナス・ジンジバリスの簡易分析法への応用可能性が示された。 In this research, I have developed a disease biomarker-selective photoacoustic imaging probe with Prof. Jesse V. Jokerst at University of California, San Diego. First, I did preliminary experiments using a commercially available fluorescent probe, CRANAD-2 to obtain a photoacoustic signal in response to target concentration. CRANAD-2 is a fluorescent probe that exhibits strong interaction with aggregates of amyloid-β, which is the cause of Alzheimer's disease, and increases fluorescence intensity in the near-infrared (NIR) region. The photoacoustic signal depending on target concentration of this NIR fluorescent probe was evaluated. When using a NIR laser at 680 nm, the photoacoustic signal increased sixfold as the concentration of amyloid-β42 increased (0–10 μM). This result demonstrated that this NIR fluorescent probes could be applied to the imaging of target molecules using photoacoustic imaging systems. Next, I have developed a peptide-based sensor that selectively detects gingipains, proteases secreted by Porphyromonas gingivalis, a gram-negative, anaerobic bacterium with high pathogenicity, particularly in periodontitis. It has been reported that P. gingivalis is associated not only with periodontitis but also as a potential cause of Alzheimer's disease, suggesting that oral care could reduce the risk of Alzheimer's disease in addition to maintaining dental health. A water-soluble dye was labeled at the terminal end of a peptide that is selectively cleaved by gingipain and modified it onto a polymer. By modifying it onto a polymer, the dye at the terminal exhibited dimer absorption when in close proximity. On the other hand, the free peptide-dye conjugation cleaved by gingipains showed monomer absorption. The detection limit was below 1 nM, and the sensor demonstrated a response at lower concentrations compared to a fluorescent-based sensor that detects gingipain. Furthermore, the sensor also responded to clinical samples obtained from periodontitis patients, demonstrating its potential for application as a simple detection method for P. gingivalis.
Notes	申請種類：福澤基金国外留学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230002-0001

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 福澤基金国外留学研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	専任講師	補助額	3,000千円
	氏名	蛭田 勇樹	氏名（英語）	Yuki Hiruta		
研究課題（日本語）						
疾患バイオマーカー選択的光音響イメージングプローブの開発						
研究課題（英訳）						
Development of disease biomarker-selective photoacoustic imaging probes						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
1. 研究成果実績の概要						
本研究では、カリフォルニア大学サンディエゴ校のJesse V. Jokerst教授のもとで、疾患バイオマーカー選択的光音響イメージングプローブの開発を行った。まず、市販の蛍光プローブを用いて、ターゲット濃度に応じた光音響シグナルを得られるのか予備的な実験を行った。CRANAD-2はアルツハイマー病の原因となるアミロイドβの凝集体と強い相互作用を示し、近赤外光領域で蛍光強度を増大させる蛍光プローブである。このような近赤外蛍光プローブがターゲット濃度に応じて光音響シグナルを変化させるのか評価した。680 nmの近赤外レーザーを利用した際に、アミロイドβ42の濃度が増大（0-10 μM）することで、光音響シグナルが6倍増大した。光音響イメージング装置により近赤外プローブを用いたターゲット分子のイメージングに応用できることが示された。続いて、歯周病菌の中でも非常に高い病原性を有するグラム陰性嫌気性細菌、ポルフィロモナス・ジンジバリスが分泌するプロテアーゼ、ジンジパインを選択的に検出するペプチドセンサーを開発した。ジンジバリスは歯周病のみならず、アルツハイマー病の原因となることも報告されており口腔ケアが歯の健康のみならず、アルツハイマー病のリスクを軽減できることを意味している。ジンジパインによって選択的に切断されるペプチド末端に水溶性色素をラベル化し、これをポリマーに修飾した。ポリマーに修飾することで、末端の色素が近傍に存在することで、2量体の吸収を示すが、ジンジパインによって切断された遊離色素は単量体を示した。検出限界は、1nM以下であり、同様にペプチドの切断反応による蛍光法によるセンサーよりも低濃度で応答を示した。さらに歯周病患者から得られた臨床サンプルにおいても応答を示し、ポルフィロモナス・ジンジバリスの簡易分析法への応用可能性が示された。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
In this research, I have developed a disease biomarker-selective photoacoustic imaging probe with Prof. Jesse V. Jokerst at University of California, San Diego. First, I did preliminary experiments using a commercially available fluorescent probe, CRANAD-2 to obtain a photoacoustic signal in response to target concentration. CRANAD-2 is a fluorescent probe that exhibits strong interaction with aggregates of amyloid-β, which is the cause of Alzheimer's disease, and increases fluorescence intensity in the near-infrared (NIR) region. The photoacoustic signal depending on target concentration of this NIR fluorescent probe was evaluated. When using a NIR laser at 680 nm, the photoacoustic signal increased sixfold as the concentration of amyloid-β 42 increased (0-10 μM). This result demonstrated that this NIR fluorescent probes could be applied to the imaging of target molecules using photoacoustic imaging systems. Next, I have developed a peptide-based sensor that selectively detects gingipains, proteases secreted by Porphyromonas gingivalis, a gram-negative, anaerobic bacterium with high pathogenicity, particularly in periodontitis. It has been reported that P. gingivalis is associated not only with periodontitis but also as a potential cause of Alzheimer's disease, suggesting that oral care could reduce the risk of Alzheimer's disease in addition to maintaining dental health. A water-soluble dye was labeled at the terminal end of a peptide that is selectively cleaved by gingipain and modified it onto a polymer. By modifying it onto a polymer, the dye at the terminal exhibited dimer absorption when in close proximity. On the other hand, the free peptide-dye conjugation cleaved by gingipains showed monomer absorption. The detection limit was below 1 nM, and the sensor demonstrated a response at lower concentrations compared to a fluorescent-based sensor that detects gingipain. Furthermore, the sensor also responded to clinical samples obtained from periodontitis patients, demonstrating its potential for application as a simple detection method for P. gingivalis.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）		発表課題名 （著書名・演題）		発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）		学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）