

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05724

研究課題名（和文）革新的多重イメージングに資する機能性ラマンプローブの開発

研究課題名（英文）Development of functional Raman probes for innovative multiplex imaging

研究代表者

神谷 真子 (Kamiya, Mako)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：90596462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 53,800,000円

研究成果の概要（和文）：本計画研究では、分子の吸収波長の変化に伴う共鳴ラマン効果に基づいてラマン信号制御原理を確立し、さらに原理に基づき機能性を有するラマンプローブを開発した。具体的には、アミノペプチダーゼ、グリコシダーゼなどの細胞内の酵素活性に応じてラマン信号が増強するプローブや、光照射に応じてラマン信号が増強またはスイッチングするプローブの開発を行った。さらに開発したラマンプローブを生体試料に適用し、その有効性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で確立した機能性ラマンプローブの分子設計をさらに拡張することで、生きた生物試料中における生体分子の機能や構造を従来法を凌駕する性能で可視化・検出するラマンイメージング技法が確立できると期待される。従って、生体解析ツールとしてのラマンイメージングの性能を飛躍的に拡張するとともに、医学・薬学・生物学に画期的な進展をもたらすと考えられ、それ故に学術的・社会的意義が極めて大きい成果といえる。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we established the principle for controlling Raman signal based on the resonance Raman effect accompanied by changes in molecular absorption, and developed several functional Raman probes based on the principle. Specifically, we developed not only Raman probes whose Raman signals are activated upon reaction with enzymes such as aminopeptidases and glycosidases, but also Raman probes whose Raman signals are activated or switched in response to light irradiation. Furthermore, we applied the developed Raman probes to live cells and tissues to demonstrate the utility of these probes.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ラマンプローブ 多重検出

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体は、多種多様な分子が各々の役割を果たすことで機能しているため、生命現象を包括的に理解するためには、複数の分子を同時に観察し、それぞれの動態や機能がどのように関連・相互作用しているかを調べる必要がある。蛍光イメージング法は、生きた生物試料における様々な生体分子の動態や機能をリアルタイムに観測することができるため、生命科学研究に欠かせない研究ツールとして汎用されているが、蛍光色素の吸収・蛍光スペクトルに一定の幅があるため、同時に検出できる標的分子数が4-5種類程度に限定される。これに対し近年、蛍光イメージングの「色数の壁」を打破し、生きた細胞における多数の標的分子を同時検出する手法として、アルキン・ニトリル・ポリインなどの官能基を有するラマンプローブを用いた多重検出法が注目を集めている。これらのラマンプローブは生体分子のラマン信号が生じない silent region (1800-2800 cm^{-1}) にシャープなラマン信号を示し、同位体ラベルや誘導体展開によりラマンシフト値の微調整が可能であることから、10種類以上の細胞内標的構造を同時にライブ検出できることが示されてきた。また、分子の吸収波長に対してやや長波長の励起光を用いることによりラマン散乱信号強度が上昇する前期共鳴ラマン効果 (EPR 効果) と、非線形ラマン効果を用いた誘導ラマン散乱 (SRS) 顕微鏡を組み合わせることで、数 μM オーダーという高い感度での観察が可能であることも示されてきた。しかしながら、既存のラマンプローブの殆どは常に同じラマンシフト値・信号強度を示す「always-on 型のプローブ」であり、標的分子との反応によりラマン信号強度が変化する機能性を有したラマンプローブは多く報告されていなかった。特に、ラマン信号は分子の振動に由来するため、その信号の off/on を制御することは難しいと考えられてきたが、このような背景の中研究代表者らは、前期共鳴ラマン (EPR) 効果をラマン信号制御原理として用いることで、activatable な特性を有するラマンプローブが開発できることが強く示唆される予備検討の結果を得ていた。

2. 研究の目的

本計画研究では、EPR-SRS 検出系において分子の吸収波長の変化に基づいてラマン信号を off/on 制御する原理を確立するとともに、確立した原理に基づき、細胞内の生体分子と反応してラマン信号が変化する機能性ラマンプローブを開発し、その有効性を実証することを目的とした。つまり、生きた生物試料中における生体分子の機能や構造を、従来法を凌駕する性能で検出するラマンイメージング法を世界に先駆けて確立することで、生体解析ツールとしてのラマンイメージングの性能を飛躍的に拡張することを目指した。

3. 研究の方法

分子の吸収波長の変化に基づいてラマン信号を off/on 制御する原理を確立するべく、9位にニトリルを導入した一連の新規キサンテン誘導体を合成し、キサンテン環3,6位のアミノ基上の置換基、10位元素の置換、3,6位の元素置換により、吸収波長・ラマン信号強度・ラマンシフト値がどのように変化するかを評価した。本検討で見出した色素骨格を母核として、酵素などの生体内分子や光によりラマン信号が変化するラマンプローブの開発が可能か検討した。また、ラマン信号の検出感度および細胞内滞留性を向上させるべく、生体分子との反応により凝集性が高まるプローブの開発にも取り組んだ。さらに、ラマンプローブ母核を拡張するべく、代表的なフォトクロミック化合物である diarylethene を母核として、光照射によってラマン信号強度が変化する光スイッチングラマンプローブの開発にも取り組んだ。SRS スペクトル測定・イメージングに際しては、東京大学大学院工学系研究科の小関泰之教授と、ショウジョウバエ組織を用いたイメージングに際しては、理化学研究所の小幡史明チームリーダーと共同し、小関研究室で構築された高速 SRS 顕微鏡を用いて観察・評価した。

4. 研究成果

< 研究成果 >

研究開始までの事前検討として、9位にニトリル基、3位にアミノ基を有する一ピロニン誘導体を合成し、吸収スペクトルと誘導ラマン散乱信号 (SRS 信号) および安定性を評価したところ、十分に高い SRS 信号強度を示し、生理的条件下で安定に存在できる有望なプローブ母核として 9CN-JCP を見出した。さらに、3位のアミノ基をアミド化した誘導体では吸収波長が短波長化して SRS 信号強度が低く抑えたことから、このアミノ基にアミド結合を介してアミノペプチダーゼの基質部位を導入することで、activatable 型ラマンプローブが開発可能であることが示唆される結果が得られていた。そこで本計画研究においてはまず、9CN-JCP のニトリル基を同位体置換することでラマンシフトが異なる4つのプローブ母核を合成し、これらのアミノ基にアミノペプチダーゼやグリコシダーゼの基質部位を導入することで、4つの酵素を標的とした activatable 型ラマンプローブを開発した。これらのプローブはいずれも、酵素反応前は波長が短く非共鳴条件となるため SRS 信号が低く抑えられているが、それぞれの標的酵素との反応によって長波長化して前期共鳴 (EPR) 条件となることで SRS 信号が増強し、さらにこれらの SRS 信号が同時に分離検出可能な異なるラマンシフト値で得られることを確認した。さらに、

開発した4つのラマンプローブを酵素活性パターンが異なる細胞に同時に適用したところ、4つの標的酵素の活性を同時検出でき、異なる酵素活性パターンをSRS画像として描出できることを示した。つまり、分子の吸収波長変化によりラマン信号をon/offする原理を確立するとともに、activatableな機能性を有するラマンプローブを設計できることを示した。本成果は、*J. Am. Chem. Soc.* 誌に掲載された (*J. Am. Chem. Soc.* 142, 20701–20707 (2020))。

一方で、上記で開発したプローブは細胞内滞留性が低く、生体組織の標的酵素発現領域を特異的に検出することは困難であることが明らかとなった。そこで次に、色素母核の凝集性を活用することで、組織中の標的酵素を発現する領域を特異的に検出可能な新規ラマンプローブの開発を目指した。具体的には、9CN-pyronin 誘導体の3位のアミノ基をヒドロキシ基に置換した9CN-rhodol 誘導体では、中性条件下での凝集性が高くなることに着目し、この性質を活用して、酵素反応後に生成する色素が凝集体を形成することで細胞外への漏出が低減でき、標的酵素が発現する細胞領域のみを選択的に検出することを考えた。最適な9CN-rhodol骨格を探索するべく複数の候補誘導体を合成し、分光特性・安定性・凝集性を評価した結果、9CN-JCRを最適なプローブ母核として選定した。さらに、同位体標識した9CN-JCRを母核として、異なるグリコシダーゼやアミノペプチダーゼを標的とした3種類のラマンプローブを開発し、生きた細胞における3種類の酵素活性の同時検出に成功した。特に、開発した $9C^{15}N$ -JCR-Bn- β Galは、酵素反応によって生成した色素母核が標的細胞内で凝集体を形成するため、組織においても β -galactosidase発現領域を特異的に検出することが可能であり、凝集体形成によって分子の局所濃度が高くなるため検出感度が上昇することも確認した。本成果は、*J. Am. Chem. Soc.* 誌に掲載された (*J. Am. Chem. Soc.* 2023 in press)。

また上述の設計では、キサンテン環3位のアミノ基が吸収波長変化を誘起する反応点であったが、この反応点を拡張することができれば、吸収波長の変化を活用した機能性ラマンプローブの分子設計の幅が広がると考えた。そこで、キサンテン環10位元素を反応点とした新たな分子設計として、赤色光照射でSRS信号が増大するラマンプローブの開発を行った。具体的には、10位にテルル(Te)を導入したローダミン誘導体はTeの光酸化にともなって吸収スペクトルが60nm以上長波長化することが知られている。そこで、10位にTeを導入した5種類の9CN-テルルピロニン誘導体を開発し、Teの酸化に伴う吸収スペクトル変化、SRS信号強度変化を評価した。その結果、9CN-diMeJTePが酸化後も高い安定性を有し、赤色光(650nm)照射によって水溶液中で光酸化されて吸収スペクトルが長波長化し、SRS信号強度が増強することを確認した。つまり、赤色光でSRS信号が増強するactivatable型ラマンプローブが設計可能であることが示された。本成果は、*Chem. Asian J.* 誌に掲載された (*Chem. Asian J.*, 18, e202201086 (2023))。

次に、確立したEPR-SRS法に基づくラマン信号制御原理に則り、光照射によってラマン信号強度が変化する光スイッチング特性を有するラマンプローブの開発を行った。具体的には、代表的なフォトクロミック化合物であるdiaryletheneを母核として、閉環体がEPR条件を満たす波長領域に吸収を持つよう、thiophene環とindole環からなる非対称構造を有するDAE620を設計・合成した。DAE620の光学特性を評価したところ、紫外光照射によりEPR条件となる長波長吸収を示す閉環体に変換され、可視光照射により短波長吸収を示す開環体に戻り、それに伴いSRS信号がスイッチングすることを確認した。特に、閉環体時には、fingerprint regionにおいてC=C伸縮振動に由来する強いSRS信号を示し、高いS/N比での光スイッチングが観察された。そこで、超解像蛍光イメージング法のひとつであるRESOLFT法を参考に、東京大学工学系研究科・小関泰之教授らにより構築された新たな超解像ラマン顕微鏡法Reversible Saturable Optical Raman Transitions (RESORT)と組み合わせることで、空間分解能が向上するか検討した。具体的には、ミトコンドリア局在リガンドを導入したDAE620 (DAE620-Mito)を合成し、固定細胞・生細胞におけるミトコンドリアを観察したところ、RESORT法では通常のSRS画像よりも高い空間分解能でイメージングが可能であることが示された。本成果は、現在論文投稿中である (bioRxiv, 2022.08.28.505494)。

<今後の展望>

本研究で開発したラマンプローブ母核の同位体標識や置換基修飾を行い、ラマンシフト値が異なる誘導体を開発し、多重検出能に秀でたラマンイメージングの利点を生かした応用を進めていく。例えば、酵素活性検出ラマンプローブの標的酵素を拡充したプローブ群を開発し、細胞や組織における標的酵素の活性パターン検出が可能か検証していく。また光スイッチングラマンプローブの多重化を行い、多重超解像イメージングが可能か検討していく。

<得られた成果の位置づけとインパクト>

研究代表者がこれまでに培ってきた蛍光プローブの設計原理をラマンプローブの分子設計に展開することで、観測標的分子との反応前後でラマン信号強度が変化する機能性ラマンプローブの設計原理を確立し、さらに確立した原理に基づき複数の機能性ラマンプローブの開発に成功した。今後本成果により得られた分子設計をさらに拡張することで、全く新たなラマンイメージングプローブの開発が進み、医学・薬学・生物学に画期的な進展をもたらすと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujioka Hiroyoshi, Kawatani Minoru, Spratt Spencer John, Komazawa Ayumi, Misawa Yoshihiro, Shou Jingwen, Mizuguchi Takaha, Kosakamoto Hina, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru, Obata Fumiaki, Ozeki Yasuyuki, Kamiya Mako	4. 巻 145
2. 論文標題 Activatable Raman Probes Utilizing Enzyme-Induced Aggregate Formation for Selective Ex Vivo Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c12381	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 Sawama Yoshinari, Matsuda Takumi, Moriyama Shogo, Ban Kazuho, Fujioka Hiroyoshi, Kamiya Mako, Shou Jingwen, Ozeki Yasuyuki, Akai Shuji, Sajiki Hironao	4. 巻 12
2. 論文標題 Unprecedented Regioselective Deuterium Incorporation of Alkyltrimethylammonium Chlorides and Raman Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200710	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 Kawatani Minoru, Spratt Spencer J., Fujioka Hiroyoshi, Shou Jingwen, Misawa Yoshihiro, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru, Ozeki Yasuyuki, Kamiya Mako	4. 巻 18
2. 論文標題 9 Cyano 10 telluriumpyronin Derivatives as Red light activatable Raman Probes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202201086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202201086	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 Imai Keisuke, Tomita Naohito, Fujioka Hiroyoshi, Kamiya Mako, Ogasahara Riku, Ban Kazuho, Shimizu Hyoga, Ishimoto Takayoshi, Sajiki Hironao, Akai Shuji, Sawama Yoshinari	4. 巻 12
2. 論文標題 Homemade Solution of NaOD in D2O: Applications in the Field of Stilbene d1 Synthesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200690	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 Kashima Hiroki, Kamiya Mako, Obata Fumiaki, Kojima Ryosuke, Nakano Shotaro, Miura Masayuki, Urano Yasuteru	4. 巻 57
2. 論文標題 Photoactivatable fluorophores for durable labelling of individual cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5802 ~ 5805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc01488a	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 藤岡 礼任, 神谷 真子	4. 巻 57
2. 論文標題 複数の酵素活性を同時に可視化できるActivatable型ラマンプローブの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 480 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.6_480	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 Fujioka Hiroyoshi, Shou Jingwen, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru, Ozeki Yasuyuki, Kamiya Mako	4. 巻 142
2. 論文標題 Multicolor Activatable Raman Probes for Simultaneous Detection of Plural Enzyme Activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 20701 ~ 20707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09200	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 Takahashi Hironori, Kamiya Mako, Kawatani Minoru, Umezawa Keitaro, Ukita Yoshiaki, Niwa Shinsuke, Oda Toshiyuki, Urano Yasuteru	4. 巻 118
2. 論文標題 Neural and behavioral control in Caenorhabditis elegans by a yellow-light activatable caged compound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2009634118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2009634118	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 Iwaki Hirohisa, Kamiya Mako, Kawatani Minoru, Kojima Ryosuke, Yamasoba Tatsuya, Urano Yasuteru	4. 巻 93
2. 論文標題 Fluorescence Probes for Imaging Basic Carboxypeptidase Activity in Living Cells with High Intracellular Retention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 3470 ~ 3476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c04793	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30件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 化学プローブの精密設計によるバイオイメーjing
3. 学会等名 神戸大学次世代光散乱イメージング科学研究センターキックオフシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 化学プローブの精密設計に基づく生体分子イメージjing
3. 学会等名 第5回Deut-Switchセミナー・SPIRITSセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 Activatable型ラマンプローブの精密設計による生体分子イメージjing
3. 学会等名 タタバイオ分子クラブ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 機能性ラマンプローブの開発によるバイオイメージング
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Activatable Raman probes for multiplexed imaging of enzyme activities in tissues
3. 学会等名 The Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 機能性ラマンプローブの開発による生体多重イメージング
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 (MBSJ2022) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Activatable Raman probes for multiplexed imaging of enzyme activities in tissues
3. 学会等名 SPIE BiOS 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 オリジナルラマンプローブによる高精度・多重イメージング
3. 学会等名 日本薬学会物性FGセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Activatable Raman probes for multiplexed imaging of enzyme activities in tissues
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 凝集体形成を利用したActivatable型ラマンプローブによる酵素活性イメージング
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 光スイッチングラマンプローブの開発 による高精度イメージング
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 オリジナル化学プローブの開発による生体分子イメージング
3. 学会等名 Qコロキウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 酵素活性の多重検出に資するactivatable型ラマンプローブの開発
3. 学会等名 FIBER核酸化学若手フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Multicolor Activatable Raman Probes for Simultaneous Detection of Plural Enzyme Activities
3. 学会等名 IUPAC2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 酵素活性を標的としたオリジナル化学プローブの創製による生体分子イメージング
3. 学会等名 酵素工学研究会第86回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 オリジナル化学プローブの創製による生体分子イメージング
3. 学会等名 第38回医用高分子講座（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Multicolor activatable Raman probes for simultaneous detection of plural enzyme activities
3. 学会等名 PacifiChem2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Activatable Chemical Probes for Fluorescence Imaging of Cancer and Multicolor Raman Imaging of Plural Enzyme Activities
3. 学会等名 SPIRITSymposium2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Multicolor activatable Raman probes for simultaneous detection of plural enzyme activities
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 アジア国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 酵素活性の多重検出に資するactivatable型ラマンプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡礼任, 寿景文, 浦野泰照, 小関泰之, 神谷真子
2. 発表標題 糖加水分解酵素を検出する0-function型activatableラマンプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 駒沢 歩弥、寿 景文、浦野 泰照、小関 泰之、神谷 真子
2. 発表標題 多重検出に資する新規photoswitchable型ラマンプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H.Kashima, M.Kamiya, Y.Urano
2. 発表標題 Photoactivatable fluorophores for durable labelling of individual cells
3. 学会等名 Pacifichem 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河谷稔、神谷真子、岩城弘尚、山本恭子、浦野泰照
2. 発表標題 がんのカルボキシペプチダーゼ活性を検出するactivatable型蛍光プローブ
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minoru Kawatani, Mako Kamiya, Hirohisa Iwaki, Kyoko Yamamoto, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of activatable fluorescence probe for carboxypeptidase activity to visualize cancer
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Activatable Chemical Probes for Fluorescence Imaging of Cancer and Multicolor Raman Imaging of Plural Enzyme Activities
3. 学会等名 Focus on Microscopy 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷 真子
2. 発表標題 オリジナル化学プローブの開発による生体分子イメージング
3. 学会等名 第12回光塾 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡 礼任, 神谷 真子, 寿 景文, 飯野 敬矩, 小関泰之, 浦野 泰照
2. 発表標題 酵素活性を標的としたactivatable型ラマンプローブの開発
3. 学会等名 第20回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡 礼任, 神谷 真子, 寿 景文, 小関泰之, 浦野 泰照
2. 発表標題 複数酵素活性の同時検出が可能なactivatable型ラマンプローブ
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 鹿島大幹, 神谷真子, 浦野泰照
2. 発表標題 単一細胞標識を目指した新規細胞内滞留性ケージド蛍光団の開発
3. 学会等名 第20回生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 - S H基含有化合物検出型ラマンプローブ	発明者 神谷真子, 村尾侑大, 藤岡礼任, 河谷稔	権利者 国立大学法人東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-34848	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 凝集誘起増強型ラマンプローブ又は蛍光プローブ	発明者 浦野泰照, 沖中桃子, 藤岡礼任, 河谷稔, 神谷真子ら	権利者 国立大学法人東京大学、国立大学法人東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023- 32292	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 DEVELOPMENT OF O - FUNCTIONAL ACTIVATABLE RAMAN IMAGING PROBE	発明者 浦野泰照, 神谷真子, 藤岡礼任, 駒沢歩弥, 小関泰之, 寿	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、63/315766	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Activatable型ラマンプローブ	発明者 浦野 泰照, 神谷 真子, 藤岡 礼任, 小関 泰之, 寿 景文	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/006189	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

領域HP (革新ラマン) https://sites.google.com/view/i-raman/ ファルマシア (研究紹介記事) https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/57/6/57_480/_article/-char/ja/ 学術変革領域研究(B)「機能性ラマンプローブによる革新的多重イメージング」ホームページ https://sites.google.com/view/i-raman/

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	小嶋 良輔 (Kojima Ryosuke) (10808059)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・助教 (12601)	追加: 2021年7月30日

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
---------	---------