

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H05099

研究課題名(和文)創薬・医学研究への応用を目指した蛍光プローブのデザイン・合成・応用

研究課題名(英文) Design, synthesis and application of fluorescent probes for the studies of drug discovery and medicine

研究代表者

花岡 健二郎 (Hanaoka, kenjiro)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・准教授

研究者番号：70451854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまでに研究代表者らが独自に確立してきた蛍光プローブの開発技術を生命科学研究に留まらず、創薬・臨床医学へと応用することを目指して研究を行った。具体的には、低酸素環境を検出する蛍光プローブazoSiR640の開発に成功した。GLUTを介して細胞内に取り込まれるactivatableな蛍光プローブの基礎骨格を開発することに成功した。硫化水素(H₂S)及び活性硫黄分子の産生酵素である3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST)の選択的阻害剤の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

目で直接見ることができる蛍光を用いることで、簡便に体の中の状態および分子の挙動を可視化することができる。そのため、体の中および細胞内の状態および分子に反応して蛍光を発する蛍光色素を開発することは、生命科学研究における研究ツールへと、または臨床医学における疾患の診断ツールへと繋がると期待される。本研究においては、このような機能性の蛍光色素の開発を通して、生命科学研究や臨床医療に大きく貢献することができる。

研究成果の概要(英文)：In this research, we tried to apply the unique technology for the development of fluorescent probes, which has been established by our group, to not only life sciences but also drug discovery and clinical medicine. In particular, 1) We successfully developed a fluorescent probe for hypoxia, azoSiR640, 2) We have successfully developed a basic scaffold for an activatable fluorescent probe, which can be internalized into the cells through the glucose transporter (GLUT), 3) We have successfully developed a selective inhibitor for hydrogen sulfide (H₂S) and reactive sulfur species-producing enzyme, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST).

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：薬学 分析科学 生体分子 分子認識 有機化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命現象を理解する上で、生きている状態の生体サンプルでリアルタイムかつ高い時空間分解能で生命現象を可視化することは、それら理解のために極めて重要である。このような観察を可能にするバイオイメージング技術として、簡便性や高い感度、高い時空間分解能という観点から生命科学研究において蛍光イメージングが汎用されている。さらに、このような蛍光イメージング技術において、蛍光プローブの開発は信頼性のある蛍光イメージングを達成する上で必要不可欠である。蛍光プローブは細胞外から細胞内へと導入可能であり、高い感度と高い特異性を有すると同時に細胞障害性も低く、極めて有用な手法であるといえる。細胞内カルシウムイオンの濃度変化を可視化する蛍光プローブ Fura-2 が開発されて以来、様々な生体分子を標的とした有機化学的に合成された蛍光プローブが開発されてきた。これらプローブを用いることで、近年、生物・医学領域において優れた成果が数多く挙げられている。

これまでの蛍光プローブの開発研究は、如何にして発蛍光を off/on 制御するかが主として中心になっており、研究代表者もこれまでに多くの実用的な蛍光プローブの開発を行ってきた。近年、研究代表者は本研究分野への新たな切り口の提案を目指し、「汎用性の高い新たな蛍光団」を創製することで蛍光イメージングの分野を大きく進展させることを目指している。また、従来汎用されている緑色波長領域の蛍光に留まらず、赤色から近赤外波長領域に至るさらに長い蛍光波長を有する新規蛍光団の創製を行うことで、より *in vivo* に近い生体サンプルでの蛍光イメージング、すなわち、高い組織透過性や低いバックグラウンド蛍光、低い細胞毒性を達成する蛍光イメージング及び、多色蛍光色素を同時に用いたマルチカラーイメージング技術の充実を目指している。以下に、これまでに研究代表者によって開発された蛍光プローブについて具体的に幾つか紹介させて頂く。

緑色蛍光団である「フルオレセイン」はこれまでに蛍光プローブの母核として汎用され、それら蛍光プローブは生物学研究に大きく貢献してきた。そこで、フルオレセインの蛍光プローブの母核としての優れた特性を保持したまま、更に長い蛍光波長を有する新規蛍光団の開発を目指し、フルオレセインのキサンテン環 10 位の酸素(O)原子をケイ素(Si)原子に置換した、新たな赤色蛍光団 TokyoMagenta 類の開発に成功した。さらに、本蛍光団を母核とした細胞内カルシウムイオンの濃度変化を検出する赤色蛍光プローブの開発及び市販化や、フルオレセイン類と同じキサンテン蛍光色素であるローダミン蛍光色素のキサンテン環上の酸素原子を同様にケイ素原子に置換した赤色から近赤外蛍光を有する新規蛍光団(2-Me SiR600 や SiR700 など)を用いた、プロテアーゼ活性を検出する赤色蛍光プローブや細胞内カルシウムイオン濃度を検出する近赤外蛍光プローブ、低酸素環境を検出する蛍光プローブなど多数の蛍光プローブの開発に成功している。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに研究代表者が独自に確立してきた蛍光プローブのデザイン・合成に関する技術を生命科学研究に留まらず、創薬・臨床医学へと応用することを目指し、疾患に関わる生命現象(生体分子)を標的とした蛍光プローブ群の創製及び、それらを用いた疾患の蛍光イメージング及び創薬スクリーニングを目的とした。

具体的には、研究代表者がこれまでに確立してきた蛍光プローブのデザイン・合成の技術を「創薬・臨床医学の研究分野」を出口として応用することを目指し、低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発とその応用、グルコーストランスポーター(GLUT)を介して細胞内に取り込まれる蛍光プローブの開発と応用、硫化水素(H₂S)及びサルフェン硫黄の産生酵素に対する阻害剤の探索、の 3 つの研究項目を行った。これによって、疾患の蛍光イメージングの研究分野及び、蛍光プローブを用いた疾患関連酵素の阻害剤ハイスルーブットスクリーニング(HTS)の研究分野を大きく進展させる。最終的には、各々の研究項目に対して真に有用となる蛍光プローブを創製し、それら蛍光プローブを創薬・臨床医学の研究分野へと応用していく。

3. 研究の方法

本研究において、研究代表者がこれまでに開発してきた「新規蛍光団」と、分子軌道計算を活用した「蛍光 off/on スイッチ」を適切に組み合わせることで、「疾患の蛍光イメージング」及び「疾患関連酵素の阻害剤スクリーニング」への応用を目指した、以下の 3 つの研究項目の蛍光プローブの創製を行った。

低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発とその応用

グルコーストランスポーター(GLUT)を介して細胞内に取り込まれる蛍光プローブの開発と応用

硫化水素(H₂S)及びサルフェン硫黄の産生酵素に対する阻害剤の探索

以下にそれらの詳細を記す。

低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発とその応用

低酸素環境とは、生体内において血流の遮断やエネルギー代謝の異常により酸素濃度が低下した環境のことであり、低酸素と関連した数多くの疾患が報告されている。1990年代初めに低酸素環境下において活性化される転写因子 HIF(hypoxia inducible factor)が報告されて以来、低酸素ストレスは盛んに研究されてきた。本研究においては、簡便かつリアルタイムに低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発を目指した。

これまでに研究代表者は、低酸素環境の感受性部位として芳香族アゾ基に着目し、低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発に以下のように成功している¹⁾。芳香族アゾ基は低酸素環境下において生体内の還元酵素群により一級アミンへと還元的開裂を受け、またアゾベンゼンに代表される芳香族アゾ化合物は一般的に無蛍光性である。ローダミン蛍光色素のキサンテン環上に存在するアミノ基の一つをアゾ基へと変換させた誘導体である MAR 及び MASR をデザイン・合成した。これら蛍光プローブは、期待通りに無蛍光性の色素であり、*in vitro* 及び *in vivo* での検討の結果、低酸素環境下でのみ生体内の還元酵素により還元されて強い蛍光を示した。しかしながら、これら蛍光プローブの蛍光波長は 500~600 nm であり、実際の動物個体への応用を考えた場合、更に吸収・蛍光波長が長い 650~900 nm の「生体の窓」と呼ばれる近赤外光領域に対応した蛍光プローブが望ましい。この波長領域の光は自家蛍光が低く、組織透過性に優れているため、生きたままの動物個体での蛍光イメージングに適している。本研究において、低酸素環境を検出する近赤外蛍光プローブの開発及び応用を行った。このような生体内の低酸素組織を簡便に検出する技術は、疾患の基礎研究さらには早期診断法にも繋がると期待される。

グルコーストランスポーター (GLUT) を介して細胞内に取り込まれる蛍光プローブの開発と応用

グルコースは哺乳類にとって重要なエネルギー源であり、膜蛋白質である GLUT はこのグルコースを細胞内へと輸送する重要な役割を担うトランスポーターである。GLUT は 14 種類のサブタイプを持ち、様々ながん細胞に高発現している。例えば、GLUT1 は肝臓がんや食道がんなどに、GLUT2 は胃がんや肝臓がんなどで発現している。そのため、GLUT を介して選択的に細胞内に取り込まれる蛍光基質は、がんの可視化や生物学研究における有用なケミカルツールとなりうる。このような蛍光基質として、「2-NBDG」が汎用されている。しかしながら、2-NBDG は蛍光量子収率が低いことや常に蛍光を発しているため、生体サンプルへと応用した際に余剰な 2-NBDG を洗い流す洗浄操作を必要とする問題点がある。そこで本研究においては、GLUT により細胞内に取り込まれて初めて蛍光を発する新たな off/on 型蛍光プローブの開発を行った。

臨床医療においてがん部位を検出する診断法として、GLUT を介して細胞内に取り込まれる放射性グルコース誘導体である ¹⁸F-FDG を用いた PET(positron emission tomography)イメージングが汎用されている。しかしながら、PET イメージング法は空間分解能の低さから小さながんの識別は困難であり、また装置の複雑さなどから、本法を手術中のがん診断に用いることは難しい。一方、蛍光イメージング法は高い感度、高い時空間分解能を有し操作が簡便であるため、GLUT を介して選択的に細胞内に取り込まれる蛍光基質はより小さいがんを可視化できる。

硫化水素 (H₂S) 及びサルフェン硫黄の産生酵素に対する阻害剤の探索

H₂S は腐卵臭を有するガス性分子であり、近年生体内での H₂S の存在及び、その生理作用が報告されて以来、一酸化窒素 (NO) や一酸化炭素 (CO) に次ぐ、第三のガス性シグナル伝達物質として注目されてきた。例えば、H₂S は血管平滑筋や腸管平滑筋などの弛緩を起こすことが報告されている。さらに近年、H₂S に加えて、0 価の硫黄 (S) 原子 (S⁰; サルフェン硫黄) が注目を集めている。サルフェン硫黄は 6 つの価電子からなる 0 価の S 原子のことであり、他の S 原子に可逆的に結合し、これによって elemental sulfur (S₈)、persulfide (R-S-SH)、polysulfides (R-S-S_n-S-R)、thiosulfate (S₂O₃²⁻)、polythionates (-SO₃-S_n-SO₃⁻) などを生じる。サルフェン硫黄は抗炎症・細胞保護作用を示し、神経細胞を酸化ストレスから保護する働きが報告されている。一方、哺乳類の H₂S を産生する生体内酵素として、cystathionine β -synthase (CBS)、cystathionine γ -lyase (CSE)、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) が報告されている。例えば、CSE は、サルフェン硫黄の一つである cysteine persulfide や H₂S を産生することが報告されている。そのため、CSE の酵素活性を制御する阻害剤はサルフェン硫黄や H₂S の生理機能の解明に有用な研究用ツールとなる。しかしながら、現在 CSE の阻害剤として用いられている PAG(D,L-propargylglycine) は選択性に乏しいという問題点がある。そこで本研究において、これまでに研究代表者によって開発された H₂S 選択的な蛍光プローブ・HSip-1 (JACS, 133, 18003 (2011)) を用いて、これら生体内酵素に選択的な阻害剤の探索を東京大学創薬機構の有する化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングによって行う。

4. 研究成果

当初掲げていた 3 つの研究について、全て達成することに成功している。具体的には、¹ については低酸素近赤外蛍光プローブ azoSiR640 を完成させた (Chem. Commun., 54, 6939 (2018))。

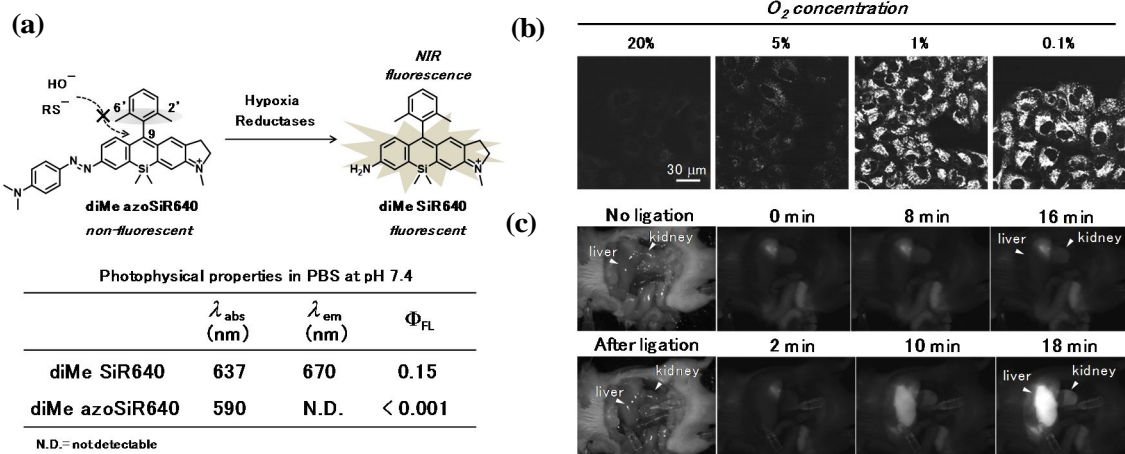
については、GLUT を介して細胞内に取り込まれる activatable な蛍光プローブの基礎骨格を開発することに成功した (Bioorg. Med. Chem., 27, 2122 (2019))。については、硫化水素 (H₂S) 及び活性硫黄分子の産生酵素である 3MST の選択的阻害剤の開発に成功した (Sci. Rep., 7:40227 (2017))。さらに、CSE の選択的な阻害剤の開発にも取り組み、化合物ライブラリーからのハイスループットスクリーニングから選択的阻害剤の開発にも成功した。また、開発した蛍光プローブ及び選択的阻害剤を大量合成し、それを用いて活発に国内外の研究者らと共同研究

に取り組んだ。以下に ~ の研究成果について詳細に記す。

低酸素環境を検出する蛍光プローブの開発とその応用

研究代表者は、これまでに上記のように、ローダミン系蛍光色素のキサンテン環にアゾ基を導入したアゾローダミン類 (MAR 及び MASR) をデザイン・合成した。さらに、これまでにアゾローダミン類が低酸素環境を認識し蛍光を発する低酸素プローブとして有用であることが分かっている。しかし、MAR に比べて MASR の酸素濃度感受性は低く、0.1% 程度の厳しい低酸素環境にのみ応答した。そこで、この低い酸素濃度感受性に関して吸光スペクトル測定及び NMR 解析などを行った結果、キサンテン環における酸素原子をケイ素原子へと置換したことによる色素の LUMO エネルギーレベルの低下によって、キサンテン環 9 位が生体分子による求核付加攻撃を受けやすくなったことに起因すると考えられた。そこで、立体的障害によって 9 位に対する求核付加攻撃を抑制することを試みた。すなわち、ベンゼン環部位の 2', 6' 位にメチル基を導入した diMe MASR をデザイン・合成し評価したところ、生細胞イメージングにおいて、MASR と比べて大きな蛍光上昇を示し、MAR と同等の酸素濃度感受性を有することが分かった。

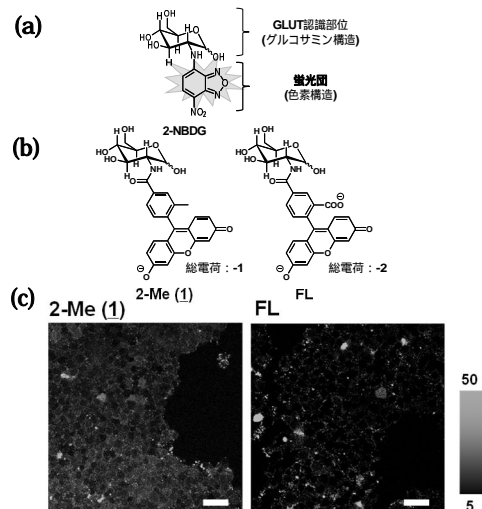
以上の知見を近赤外蛍光プローブの開発へと応用した。近赤外領域 (650 - 900 nm) は、組織透過性の高さ及び自家蛍光の低さから動物個体でのイメージングに適した波長領域である。しかしながら、近赤外蛍光色素に対する蛍光制御原理は限られており、そのため可視光領域の蛍光プローブに比べてそのプローブ開発は十分ではない。そこで、アゾ基を利用した分子デザインを基に、近赤外領域に吸収・蛍光極大を持つ diMe SiR640 を母核とした diMe azoSiR640 を開発した (下図)。diMe azoSiR640 は水中において蛍光量子収率が 0.1% 以下と無蛍光性であった。また、生細胞における低酸素応答性も高く、1 - 5% のマイルドな低酸素環境に対しても顕著な蛍光上昇が見られた。さらに、diMe azoSiR640 をマウスに静脈内投与し、門脈及び腎静脈・腎動脈の結紮により肝臓と腎臓の虚血モデルを作製したところ、結紮により蛍光の上昇が観察され、20 分後には肝臓及び腎臓において、それぞれ 10 倍及び 3 倍の蛍光増大を示した。このように、新たに開発した近赤外蛍光プローブを用いることで、生きた動物個体内での虚血・低酸素状態を感度良く検出することに成功した。



グルコーストランスポーター (GLUT) を介して細胞内に取り込まれる蛍光プローブの開発と応用

術中診断技術として蛍光イメージング手法は簡便かつ有用であり、近年その技術開発が盛んになっている。通常は蛍光を示さず、がん細胞の特徴的な環境下でのみ蛍光性を示す activatable 蛍光プローブを開発することで、余剰な蛍光プローブを洗浄することなく迅速にがん細胞を観察できることが期待される。そこで、本研究では GLUT を介して細胞内に取り込まれて初めて蛍光を示す蛍光プローブの開発を目指した。

細胞アッセイ系として GLUT1 および GLUT2 を発現しているマウス膵臓腫瘍細胞 (MIN6) を用いて、蛍光グルコサミン誘導体の GLUT を介した細胞内への取り込みを評価した。これまで、2-NBDG (右図 a) が GLUT を介して取り込まれることが報告されているが、本研究ではより長波長光で機能し、かつ蛍光制御の観点から有用なフルオレセインと TokyoGreen をグルコサミンに結合させた化合物群を合成し、その機能を評価した。右図 b に代表的な 2 つの誘導体を記載した。まず生理的条件下での総電荷に着目すると、1 が -1 であるのに対し、FL は -2 であり、総電荷が 0 に近い方が GLUT



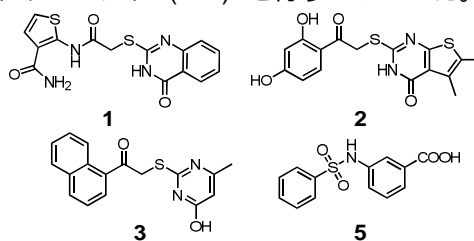
に対する親和性が高いと考えられていることから、**1** がより GLUT への親和性が高い誘導体と予想された。実際に細胞への取り込みを観察したところ、予想通り **1** の方が GLUT への親和性が高いことが明らかとなったため(上図 c)、**1** を構造展開することでプローブの開発を目指すこととした。

TokyoGreen は、PeT(Photoinduced electron Transfer)によって精密にその蛍光強度を制御可能であるため、分子軌道計算によってグルコサミン誘導体を設計・合成した結果、構造変化によって容易に大きな蛍光量子収率変化を示す activatable 蛍光色素母核を見出すことに成功した。さらに、その蛍光色素母核に細胞内在性酵素で切断される官能基を導入した結果、予想通り各誘導体の蛍光量子収率は十分に低かったため、これらを MIN6 細胞に適用してその取り込み挙動を観察した。その結果、 α -galactosidase の基質部位を導入した分子は GLUT 阻害剤(phloretin) 存在下において取り込みが抑えられたのに対し、その他の酵素基質を結合させた誘導体では phloretin 存在下でも細胞内への取り込みが見られた。この性質の違いの原因を探るため、各誘導体の水溶性を逆相 HPLC を用いて評価した結果、各誘導体の水溶性は大きく異なり、脂溶性が高い化合物は細胞膜を容易に透過するため非特異的な取り込みが見られたものと考えられた。この結果から、化合物の水溶性はトランスポーター特異的な取り込みの観察のために重要な要素であることが明らかとなった。実際に α -galactosidase の基質部位を導入した分子を MIN6 細胞へ用いると、GLUT を介して細胞内に取り込まれるプローブとして機能することが分かった。通常に取り込み実験条件である 100 μ M という高濃度では background 蛍光が観察され、洗浄操作が必要であったが、濃度を 1 μ M とすることで洗浄操作なしで明瞭に MIN6 細胞からの蛍光を可視化することに成功した。

硫化水素(H₂S)及びサルフェン硫黄の産生酵素に対する阻害剤の探索

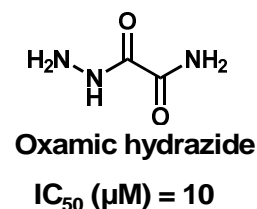
哺乳類の生体内での H₂S 産生酵素としては、cystathionine β -synthase (CBS) や cystathionine β -lyase (CSE)、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) が報告されている。また、CBS の選択的阻害剤として aminooxyacetic acid (AOAA) が、CSE の選択的阻害剤として propargylglycine (PAG) が報告されている。一方、3MST の選択的阻害剤はこれまで報告されていない。そのため、3MST の選択的阻害剤の開発は、3MST の生理機能の解明に大きく貢献できると考えた。そこで、HSip-1 の持つ H₂S に対する感度と選択性、水溶性の高さに着目して、HSip-1 を用いた 3MST 阻害剤のハイスループットスクリーニング (HTS) を行うこととした。

はじめに、マウス 3MST の大量発現・精製方法の確立、および基質である 3-mercaptopyruvate (3MP) と DTT から産生される H₂S の *in vitro*での検出系の構築を行った。さらに、本系を用いて大規模 HTS (約 17 万化合物) を行った。その結果、10 μ M の化合物濃度で HSip-1 の蛍光強度上昇を 80-100%阻害する化合物を 4 つ得ることに成功した。そのうち、3 つの化合物は Ar-COCH₂S-pyrimidone の共通骨格を有しており(右図)、この構造が 3MST 阻害に重要であると考えられた。



次に、ガスクロマトグラフィーを用いて本アッセイ系における H₂S 産生量を評価した結果、これらの化合物の添加によって 3MST からの H₂S 産生が 90-100%低下しており、HSip-1 を用いた蛍光測定の結果と一致していた。また、マウス 3MST を発現させた HEK293 細胞のセルライゼートを用いて、H₂S 産生の阻害活性を評価した結果、セルライゼート中においても H₂S 産生を 85-100%抑制しており、他の夾雑タンパク質存在下においても 3MST の活性を選択的に阻害できることを明らかにした。さらにオフターゲットとして、他の H₂S 産生酵素 (CBS や CSE) 、また、3MST と構造類似性 (アミノ酸配列の相同性 57.6%) を有する thiosulfate sulfurtransferase への阻害活性を評価した。その結果、化合物 **3** は、3MST 選択的な阻害剤であることが示された。3MST の選択的阻害剤は、これまでに報告されていない。さらに共結晶を X 線結晶解析することで、阻害剤と 3MST との結合様式を明らかにすることにも成功し、これまでに報告のない、パーサルファー化したシステイン残基と阻害剤との新しい相互作用を見出すことに成功した。

さらに、CSE に対して高い選択性を示す新たな阻害剤の開発に取り組んだ。H₂S を選択的に検出する蛍光プローブ HSip-1 を用いて、約 17 万化合物に対する阻害剤スクリーニングの結果、CSE に対して高い選択性で阻害作用を示す化合物 (IC₅₀ = 11 μ M) を得ることに成功した。さらに、SPR 測定の結果から CSE と化合物は不可逆的な結合を形成すること、X 線結晶構造解析から化合物は活性中心にある補酵素 pyridoxal 5' -phosphate (PLP) とシッフ塩基を形成していることが分かった。



<引用文献>

- 1) W. Piao, S. Tsuda, Y. Tanaka, S. Maeda, F. Liu, S. Takahashi, Y. Kushida, T. Komatsu, T. Ueno, T. Terai, T. Nakazawa, M. Uchivama, K. Morokuma, T. Nagano, K. Hanaoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 13028-13032 (2013).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計44件（うち査読付論文 44件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kitajima Nami, Takikawa Kenji, Sekiya Hiroshi, Satoh Kaname, Asanuma Daisuke, Sakamoto Hirokazu, Takahashi Shodai, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru, Namiki Shigeyuki, Iino Masamitsu, Hirose Kenzo	4. 巻 9
2. 論文標題 Real-time in vivo imaging of extracellular ATP in the brain with a hybrid-type fluorescent sensor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e57544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.57544	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 Komatsu Toru, Kyo Etsu, Ishii Haruki, Tsuchikama Kyoji, Yamaguchi Aiko, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 142
2. 論文標題 Antibody Clicking as a Strategy to Modify Antibody Functionalities on the Surface of Targeted Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15644 ~ 15648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c05331	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 Numasawa Koji, Hanaoka Kenjiro, Ikeno Takayuki, Echizen Honami, Ishikawa Tomoe, Morimoto Masakazu, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Ikegaya Yuji, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 145
2. 論文標題 A cytosolically localized far-red to near-infrared rhodamine-based fluorescent probe for calcium ions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 7736 ~ 7740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0AN01739F	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 Nishi Naoya, Yamazawa Takashi, Sakka Tetsuo, Hotta Hiroki, Ikeno Takayuki, Hanaoka Kenjiro, Takahashi Hiromi	4. 巻 36
2. 論文標題 How Viscous Is the Solidlike Structure at the Interface of Ionic Liquids? A Study Using Total Internal Reflection Fluorescence Spectroscopy with a Fluorescent Molecular Probe Sensitive to High Viscosity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10397 ~ 10403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c01528	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 Echizen Honami, Hanaoka Kenjiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Recent advances in probe design to detect reactive sulfur species and in the chemical reactions employed for fluorescence switching	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 9~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-18	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 Kunishige Rina, Mizoguchi Mai, Tsubouchi Asako, Hanaoka Kenjiro, Miura Yutaka, Kurosu Hiroshi, Urano Yasuteru, Kuro-o Makoto, Murata Masayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Calciprotein particle-induced cytotoxicity via lysosomal dysfunction and altered cholesterol distribution in renal epithelial HK-2 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77308-3	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 Jenni Sebastien, Ponsot Flavien, Baroux Pierre, Collard Lucile, Ikeno Takayuki, Hanaoka Kenjiro, Quesneau Valentin, Renault K?vin, Romieu Anthony	4. 巻 248
2. 論文標題 Design, synthesis and evaluation of enzyme-responsive fluorogenic probes based on pyridine-flanked diketopyrrolopyrrole dyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	6. 最初と最後の頁 119179 ~ 119179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2020.119179	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 該当する

1. 著者名 Numasawa Koji, Hanaoka Kenjiro, Saito Naoko, Yamaguchi Yoshifumi, Ikeno Takayuki, Echizen Honami, Yasunaga Masahiro, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Miura Masayuki, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 59
2. 論文標題 A Fluorescent Probe for Rapid, High Contrast Visualization of Folate Receptor Expressing Tumors In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6015 ~ 6020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201914826	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 Okada Keita, Mori Daisuke, Makii Yuma, Nakamoto Hideki, Murahashi Yasutaka, Yano Fumiko, Chang Song Ho, Taniguchi Yuki, Kobayashi Hiroshi, Semba Hiroaki, Takeda Norihiko, Piao Wen, Hanaoka Kenjiro, Nagano Tetsuo, Tanaka Sakae, Saito Taku	4. 巻 10
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62463-4	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 Shodai, Hanaoka Kenjiro, Okubo Yohei, Echizen Honami, Ikeno Takayuki, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hirose Kenzo, Iino Masamitsu, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 15
2. 論文標題 Rational Design of a Near infrared Fluorescence Probe for Ca ²⁺ Based on Phosphorus substituted Rhodamines Utilizing Photoinduced Electron Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry -An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 524 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901689	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 Cheruthu Nusaiba Madappuram, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 29
2. 論文標題 Development of ratiometric carbohydrate sensor based on boron dipyrromethene (BODIPY) scaffold	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126684 ~ 126684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126684	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 Ichihashi Yuki, Komatsu Toru, Kyo Etsu, Matsuzaki Hiroyuki, Hata Keisuke, Watanabe Toshiaki, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 91
2. 論文標題 Separation-Based Enzymomics Assay for the Discovery of Altered Peptide-Metabolizing Enzymatic Activities in Biosamples	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 11497 ~ 11501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b03016	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 Koide Yuichiro, Kojima Ryosuke, Hanaoka Kenjiro, Numasawa Koji, Komatsu Toru, Nagano Tetsuo, Kobayashi Hisataka, Urano Yasuteru	4. 巻 2
2. 論文標題 Design strategy for germanium-rhodamine based pH-activatable near-infrared fluorescence probes suitable for biological applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-019-0194-4	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 Ikeno Takayuki, Hanaoka Kenjiro, Iwaki Shimpei, Myochin Takuya, Murayama Yoshiaki, Ohde Hisashi, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 91
2. 論文標題 Design and Synthesis of an Activatable Photoacoustic Probe for Hypochlorous Acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 9086 ~ 9092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b01529	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 Toriumi Naoyuki, Asano Norihito, Ikeno Takayuki, Muranaka Atsuya, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru, Uchiyama Masanobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Design of Photostable, Activatable Near Infrared Photoacoustic Probes Using Tautomeric Benzophthalocyanine as a Platform	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 7788 ~ 7791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201903303	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 Ogasawara Akira, Kamiya Mako, Sakamoto Kei, Kuriki Yugo, Fujita Kyohei, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Onoyama Haruna, Abe Hiroyuki, Tsuji Yosuke, Fujishiro Mitsuhiro, Koike Kazuhiko, Fukayama Masashi, Seto Yasuyuki, Urano Yasuteru	4. 巻 30
2. 論文標題 Red Fluorescence Probe Targeted to Dipeptidylpeptidase-IV for Highly Sensitive Detection of Esophageal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00198	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 Takasugi Tomohiro, Hanaoka Kenjiro, Sasaki Ayako, Ikeno Takayuki, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Yamada Katsuya, Urano Yasuteru	4. 巻 27
2. 論文標題 Development of a platform for activatable fluorescent substrates of glucose transporters (GLUTs)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2122 ~ 2126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.02.055	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 Hanaoka Kenjiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Development of Novel Dark Quenchers and Their Application to Imaging Probes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 277 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00174-3	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 Daria Ezerin, Yoko Takano, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano, Tobias P. Dick	4. 巻 25
2. 論文標題 N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H2S and Sulfane Sulfur Production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 447-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2018.01.011	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 該当する

1. 著者名 Ryo Taguchi, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Toru Komatsu, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano	4. 巻 265
2. 論文標題 A Protein-Coupled Fluorescent Probe For Organelle-Specific Imaging of Na+	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sens. Act. B: Chem.	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2018.03.090	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 Shodai Takahashi, Yu Kagami, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Masanobu Uchiyama, Ikuko Koyama-Honda, Noboru Mizushima, Tomohiko Taguchi, Hiroyuki Arai, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 140
2. 論文標題 Development of a Series of Practical Fluorescent Chemical Tools To Measure pH Values in Living Samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 5925-5933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b00277	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 Kenjiro Hanaoka, Yu Kagami, Wen Piao, Takuya Myochin, Koji Numasawa, Yugo Kuriki, Takayuki Ikeno, Tasuku Ueno, Toru Komatsu, Takuya Terai, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 54
2. 論文標題 Synthesis of Unsymmetrical Si-Rhodamine Fluorophores and Application to A Far-Red to Near-Infrared Fluorescence Probe for Hypoxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 6939-6942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc02451k	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 Hiroki Ito, Yu Kawamata, Mako Kamiya, Kayoko Tsuda-Sakurai, Shinji Tanaka, Tasuku Ueno Toru Komatsu, Kenjiro Hanaoka, Shigeo Okabe, Masayuki Miura, Yasuteru Urano	4. 巻 57
2. 論文標題 Red-Shifted Fluorogenic Substrate for Detecting LacZ Positive Cells in Living Tissue with Single Cell Resolution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 15702-15706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201808670	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 Hidemasa Kubo, Kenjiro Hanaoka, Yugo Kuriki, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Ryosuke Kojima, Mako Kamiya, Yasutoshi Murayama, Eigo Otsuji, Yasuteru Urano	4. 巻 8
2. 論文標題 Rapid Detection of Metastatic Lymph Nodes of Colorectal Cancer with A Gamma-Glutamyl Transpeptidase-Activatable Fluorescence Probe	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 17781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36062-3	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 Takayuki Ikeno, Tetsuo Nagano, Kenjiro Hanaoka	4. 巻 12
2. 論文標題 Silicon-substituted Xanthene Dyes and their Unique Photophysical Properties for Fluorescent probes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 1435-1446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201700385	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 Kazuhisa Hirabayashi, Kenjiro Hanaoka, Takahiro Egawa, Chiaki Kobayashi, Shodai Takahashi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Yuji Ikegaya, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of Practical Red Fluorescent Probe for Cytoplasmic Calcium Ions with Greatly Improved Cell-membrane Permeability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 351-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2017.04.011	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 Shingo Sakamoto, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano	4. 巻 27
2. 論文標題 Fluorescence Detection of Serum Albumin with a Turnover-based Sensor Utilizing Kemp Elimination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 3464-3467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.05.076	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 Yoko Takano, Honami Echizen, Kenjiro Hanaoka	4. 巻 27
2. 論文標題 Fluorescent Probes and Selective Inhibitors for Biological Studies of Hydrogen Sulfide- and Polysulfide-Mediated Signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Antioxid. Redox Signal.	6. 最初と最後の頁 669-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2017.7070	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 Ryo Miyamoto, Shin Koike, Yoko Takano, Norihiro Shibuya, Yuka Kimura, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano, Yuki Ogasawara, Hideo Kimura	4. 巻 7
2. 論文標題 Polysulfides (H ₂ S) Produced from the Interaction of Hydrogen Sulfide (H ₂ S) and Nitric Oxide (NO) Activate TRPA1 Channels	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 45995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45995	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 Tomoka Takatani-Nakase, Miku Katayama, Chihiro Matsui, Kenjiro Hanaoka, Andre J. van der Vlies, Koichi Takahashi, Ikuhiko Nakase, Urara Hasegawa	4. 巻 13
2. 論文標題 Hydrogen Sulfide Donor Micelles Protect Cardiomyocytes from Ischemic Cell Death	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Biosys.	6. 最初と最後の頁 1705-1708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7MB00191F	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 Wen Piao, Kenjiro Hanaoka, Tomotsumi Fujisawa, Satoshi Takeuchi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Tahei Tahara, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 139
2. 論文標題 Development of an Azo-based Photosensitizer Activated under Mild Hypoxia for Photodynamic Therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 13713-13719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b05019	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 Naoki Muguruma, Koichi Okamoto, Tadahiko Nakagawa, Katsutaka Sannomiya, Shota Fujimoto, Yasuhiro Mitsui, Tetsuo Kimura, Hiroshi Miyamoto, Jun Higashijima, Mitsuo Shimada, Yoko Horino, Shinya Matsumoto, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, Makoto Shibusaki, Tetsuji Takayama	4. 巻 7
2. 論文標題 Molecular imaging of aberrant crypt foci in the human colon targeting glutathione S-transferase P1-1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06857-x	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 Mayumi Chiba, Yuki Ichikawa, Mako Kamiya, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, Norbert Lange, Yasuteru Urano	4. 巻 56
2. 論文標題 An Activatable Photosensitizer Targeted to α -Glutamyltranspeptidase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 10418-10422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201704793	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 Yugo Kuriki, Mako Kamiya, Hidemasa Kubo, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Ryo Tachibana, Kento Hayashi, Kenjiro Hanaoka, Suguru Yamashita, Takeaki Ishizawa, Norihiro Kokudo, Yasuteru Urano	4. 巻 140
2. 論文標題 Establishment of Molecular Design Strategy To Obtain Activatable Fluorescent Probes for Carboxypeptidases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 1767-1773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b11014	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 Narae Shin, Kenjiro Hanaoka, Wen Piao, Takuya Miyakawa, Tomotsumi Fujisawa, Satoshi Takeuchi, Shodai Takahashi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Tahei Tahara, Masaru Tanokura, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of an Azoreductase-based Reporter System with Synthetic Fluorogenic Substrates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Chem. Biol.	6. 最初と最後の頁 558-563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.6b00852	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 Yoko Takano, Kenjiro Hanaoka, Kazuhito Shimamoto, Ryo Miyamoto, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Hideo Kimura, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 53
2. 論文標題 Development of a Reversible Fluorescent Probe for Reactive Sulfur Species, Sulfane Sulfur, and its Biological Application	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 1064-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6CC08372B	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 K. Hanaoka, K. Sasakura, Y. Suwanai, S. Toma-Fukai, K. Shimamoto, Y. Takano, N. Shibuya, T. Terai, T. Komatsu, T. Ueno, Y. Ogasawara, Y. Tsuchiya, Y. Watanabe, H. Kimura, C. Wang, M. Uchiyama, H. Kojima, T. Okabe, Y. Urano, T. Shimizu, T. Nagano	4. 巻 7
2. 論文標題 Discovery and Mechanistic Characterization of Selective Inhibitors of H ₂ S-producing Enzyme: 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) Targeting Active-site Cysteine Persulfide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 40227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep40227	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 Yusuke Kimura, Toru Komatsu, Kouichi Yanagi, Kenjiro Hanaoka, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 56
2. 論文標題 Development of Chemical Tools to Monitor and Control Isoaspartyl Peptide Methyltransferase Activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 153-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201608677	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 Toru Komatsu, Kentaro Yoshioka, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Lung Inflammation-Related Elevation of Acylamino Acid Releasing Enzyme (APEH) Activity Using an Enzymomics Approach	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1533-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c16-00540	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 Wei Chen, Armando Pacheco, Yoko Takano, Jacob J. Day, Kenjiro Hanaoka, Ming Xian	4. 巻 55
2. 論文標題 A Single Fluorescent Probe to Visualize Hydrogen Sulfide and Hydrogen Polysulfides with Different Fluorescence Signals	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 9993-9996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201604892	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 該当する

1. 著者名 Kazuhisa Hirabayashi, Kenjiro Hanaoka, Takahiro Egawa, Chiaki Kobayashi, Shodai Takahashi, Toru Komatsua, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Yuji Ikegaya, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 60
2. 論文標題 Development of Practical Red Fluorescent Probe for Cytoplasmic Calcium Ions with Greatly Improved Cell-membrane Permeability	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Calcium	6. 最初と最後の頁 256-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceca.2016.06.002	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 Aoi Takeda, Toru Komatsu, Hiroshi Nomura, Naka Masamitsu, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 17
2. 論文標題 Unexpected photo-instability of 2,6-sulfonamide-substituted BODIPYs and its application to development of caged GABA	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201600097	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 Takuya Terai, Hiroki Ito, Kenjiro Hanaoka, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano	4. 巻 6
2. 論文標題 Detection of NAD(P)H-dependent Enzyme Activity by Time-domain Ratiometry of Terbium Luminescence	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 2314-2317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2016.03.038	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 花岡 健二郎、浦野 泰照	4. 巻 74
2. 論文標題 ケイ素置換キサンテン蛍光団の創製と蛍光プローブへの応用	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 512-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.74.512	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55件（うち招待講演 31件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 動物体内でのpH測定を目指した近赤外レシオ型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 活性硫黄分子の産生酵素に対する選択的阻害剤の開発
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 疾患組織を特異的に可視化する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 自治医科大学 病理学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 活性硫黄種を検出する蛍光プローブの開発と産生酵素の阻害剤スクリーニングへの応用
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 ねじれ型分子内電荷移動(TICT)機構に基づく蛍光消光を利用した蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka, Kiyoshi Sasakura, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of a Fluorescence Probe for H ₂ S and its Application to Inhibitor Screening for H ₂ S-Producing Enzymes
3. 学会等名 ISABC15 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of fluorescence probes for H ₂ S and sulfane sulfur and their application to the inhibitor screening
3. 学会等名 1st International Conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of Far-Red to Near-Infrared Small-Molecule Fluorophores and their Application to Fluorescent Probes
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 新たな近赤外蛍光色素の創製と蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第26回医用近赤外線分光法研究会・第23回酸素ダイナミクス研究会 合同研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Construction of a Library of Asymmetric Si-rhodamine Fluorophores and its Application to Ratiometric Fluorescence Probes for pH
3. 学会等名 10th RSC-CSJ joint Symposium - Chemistry for Complex Biological Systems - (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of a fluorescence probe for H ₂ S and its application to inhibitor screening for H ₂ S-producing enzymes
3. 学会等名 The Joint Symposium of "10th Korea-Japan Chemical Biology Symposium" and "30th Meeting for New Drug Discovery" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of fluorescent probes for reactive sulfur species and their applications
3. 学会等名 5th World Congress on Hydrogen Sulfide in Biology & Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of a Series of Fluorescence Probes to Measure pH Values in Living Samples
3. 学会等名 7th Annual Conference of International Chemical Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 活性イオウ分子を検出する蛍光プローブの開発と応用
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本NO学会 合同学術集会 合同シンポジウム「活性イオウ分子の生体分析と機能・病態解明の新世代研究」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発
3. 学会等名 新学術領域「化学コミュニケーションのフロンティア」第2回 若手シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 活性イオウ分子を検出する蛍光プローブの開発と阻害剤探索への応用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 1S06p 「活性硫黄種の新展開－硫化水素から過硫化物まで－」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発
3. 学会等名 Chemical Probe (生命現象探索分子) 第一回合同合宿セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 生体内の低酸素・pHを可視化する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第44回日本微小循環学会総会 シンポジウム1「微小環境をみる, はかる, 感知する」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 分子レジデンスを制御した近赤外蛍光葉酸受容体検出蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (2019) 分子のレジデンスを考えるー新しい機能分子設計の鍵としてー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 Development and application of fluorescence probes for detecting reactive sulfur species (RSS)
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 107 「硫化水素をはじめとした生理活性イオウ研究の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 生体内低酸素環境を可視化する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会 一般シンポジウム S57 がん微小環境の理解とその克服に向けた薬学的アプローチ ~HIF-1 の理解と制御に向けて~ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of Silicon-substituted Fluorophores and their Application to Fluorescence Probes
3. 学会等名 RACI Centenary Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of far-red to near-infrared fluorophores and their Applications to Fluorescent probes for hypoxia
3. 学会等名 Federation of Asian Society for Molecular Imaging (FASMI)2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of far-red to near-infrared small-molecules fluorophores and their application to fluorescence probes
3. 学会等名 ICBS 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takayuki Ikeno, Kenjiro Hanaoka, Yoshiaki Murayama, Hisashi Ode, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of an activatable photoacoustic probe for hypochlorous acid
3. 学会等名 The Second International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎、高野 陽子、島本 一史、長野 哲雄、浦野 泰照
2. 発表標題 活性イオウ分子Sulfane sulfurを可逆的に検出する蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第17回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎、篠倉 潔、浦野 泰照、長野 哲雄
2. 発表標題 H ₂ S産生酵素3MSTの選択的阻害剤の開発
3. 学会等名 第17回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎、沼澤 宏治、齋藤 奈央子、山口 良文、三浦 正幸、長野 哲雄、浦野 泰照
2. 発表標題 腫瘍組織を短いタイムスケールで観察可能な近赤外蛍光葉酸受容体検出蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第12回分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池野 喬之、花岡 健二郎、村山 義彰、大出 寿、浦野 泰照
2. 発表標題 Activatable型HOCl検出光音響プローブの開発
3. 学会等名 第12回分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池野 喬之、花岡 健二郎、村山 義彰、大出 寿、浦野 泰照
2. 発表標題 次亜塩素酸検出光音響プローブの開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 ケイ素置換キサンテン蛍光団から拓く蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池野喬之、花岡健二郎、村山義彰、大出寿、浦野泰照
2. 発表標題 次亜塩素酸検出光音響プローブの開発
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 長波長Ca ²⁺ 蛍光プローブの分子設計および開発
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シグナル動態の可視化と操作に基づく多階層機能解析の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡健二郎、篠倉潔、長野哲雄、浦野泰照
2. 発表標題 H ₂ S産生酵素3MSTの選択的阻害剤の開発
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 新規消光団の創製から拓くイメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越膳ほなみ、花岡健二郎、島本一史、日比亮太、藤間祥子、清水敏之、浦野泰照
2. 発表標題 シッフ塩基形成を利用したイオウ分子産生酵素阻害剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越膳ほなみ、花岡健二郎、島本一史、浦野泰照
2. 発表標題 シッフ塩基形成を利用したcystathionine -lyase (CSE) 阻害剤の開発
3. 学会等名 新学術領域「柔らかな分子系」第6回全体合同会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越膳ほなみ、花岡 健二郎、浦野 泰照
2. 発表標題 シッフ塩基形成を利用したcystathionine -lyaseの阻害剤の開発
3. 学会等名 2017年第8回スクリーニング学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製から拓く蛍光イメージング
3. 学会等名 分野横断ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝口舞、花岡健二郎、鏡味優、北沢裕、内山真伸、浦野泰照
2. 発表標題 後期エンドソームpHを定量可能なレシオ型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka, Kazuhisa Hirabayashi, Takahiro Egawa, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of Practical Red Fluorescent Probe for Cytoplasmic Calcium Ions with Greatly Improved Cell-membrane Permeability
3. 学会等名 5th Annual ICBS Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 健二郎、朴 文、長野 哲雄、浦野 泰照
2. 発表標題 低酸素環境下で活性化する光増感剤の開発
3. 学会等名 第14回がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岩木慎平、花岡健二郎、浦野泰照
2. 発表標題 N-Ph rhodamine類の消光機構に基づく蛍光プローブの開発と応用
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第11年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 健二郎、鏡味 優、長野 哲雄、浦野 泰照
2. 発表標題 非対称Siローダミン蛍光色素群の合成とレシオ型pH蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第10回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 活性イオウ分子を検出する蛍光プローブの 開発と応用
3. 学会等名 レドックス・ライフイノベーション第170委員会 第12回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of fluorescent probes for H ₂ S and sulfane sulfur and their application to biological study
3. 学会等名 The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 In vivoイメージングを目指した小分子可視化プローブの開発と応用：近赤外蛍光プローブ及びMRIプローブ
3. 学会等名 第55回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of Far-red to Near-infrared Fluorophores and their Applications to Fluorescent Probes
3. 学会等名 The Third FB3 Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鏡味 優、花岡 健二郎、長野 哲雄、浦野 泰照
2. 発表標題 非対称Siローダミン蛍光色素群の合成と レシオ型pH蛍光プローブ開発への応用
3. 学会等名 第11回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 有機小分子の柔らかさを活用した 蛍光プローブの開発とその応用
3. 学会等名 日本薬学会第137年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋 翔大、花岡 健二郎、浦野 泰照
2. 発表標題 In vivoでのpH定量を可能とする近赤外レシオ型蛍光プローブの開発と応用
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 沼澤 宏治、花岡 健二郎、石川 智愛、池谷 裕二、浦野 泰照
2. 発表標題 ローダミン色素を母核とした細胞質滞留性近赤外蛍光Ca ²⁺ プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高野 陽子、花岡 健二郎、島本 一史、浦野 泰照
2. 発表標題 Sulfane sulfurを可逆的に検出する蛍光プローブの開発とその応用
3. 学会等名 第4回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高野 陽子、花岡 健二郎、島本 一史、浦野 泰照
2. 発表標題 Sulfane sulfurを可逆的に検出する蛍光プローブの開発とその応用
3. 学会等名 第10回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高野 陽子、花岡 健二郎、島本 一史、浦野 泰照
2. 発表標題 Sulfane sulfurを可逆的に検出する蛍光プローブの開発とその応用
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第11回年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 公益社団法人日本化学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 化学と教育 「新・講座 酸・塩基」	

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 公益社団法人日本薬学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 ファルマシア 「最前線」	

1. 著者名 越膳 ほなみ, 花岡 健二郎	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 388-393
3. 書名 生化学, Vol.90, No.3	

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 23-28
3. 書名 化学, November, Vol.73	

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (一般) バイオインダストリー協会	5. 総ページ数 10-11, 37-41
3. 書名 B&I バイオサイエンスとインダストリー Vol.77, No.1	

1. 著者名 花岡 健二郎、浦野 泰照	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 216-224
3. 書名 レドックス疾患学	

〔出願〕 計6件

産業財産権の名称 新規無蛍光性ローダミン類	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、池野 喬之	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/JP2019/8396	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 近赤外蛍光カルシウムプローブ	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、高橋 翔大	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、特願2016-235425	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 近赤外蛍光レシオ型プローブ	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、高橋 翔大	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、特願2016-235426	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Activatable型光音響プローブ	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、池野 喬之	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、特願2017-039786	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 深赤色Ca ²⁺ 蛍光プローブ	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、沼澤 宏治	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、62/428662	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 近赤外蛍光葉酸受容体可視化プローブ	発明者 花岡 健二郎、浦野 泰照、沼澤 宏治	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、62/429073	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京大学 大学院薬学系研究科 薬品代謝化学教室
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~taisha/>
慶應義塾大学薬学部ホームページ
<http://www.pha.keio.ac.jp/research/acdd/index.html>

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

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			
米国	Massachusetts General Hospital	Kent State University	Beckman Research Institute	
ドイツ	German Cancer Research Center (DKFZ)			
アメリカ合衆国	Washington State University			