

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07035

研究課題名(和文)銅代謝と病態の解明を目指す蛍光プローブ群の開発

研究課題名(英文)Development of fluorescent probes to investigate copper metabolism and pathological dysfunction based on copper

研究代表者

奥田 健介 (Okuda, Kensuke)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00311796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、様々な生体・病態における亜鉛イオンや銅イオンの挙動が注目を集めている。これらの生体における役割を解析するツールとして種々の蛍光プローブが開発されてきたが、これらプローブの多くがホスト・ゲスト相互作用に基づく「配位型」蛍光プローブであるため、細胞内環境では感度が大幅に低下する。本研究では、標的イオンが触媒回転して複数のプローブ分子と反応することにより蛍光シグナルが増強される機構に基づく「反応型」蛍光プローブ分子を設計・合成し、既存のプローブよりも低濃度の細胞内亜鉛および銅の蛍光検出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な生体・病態における関与が知られる亜鉛や銅の機能解明において生体での挙動解析は必須であり、解析ツールの一つとしてこれら亜鉛や銅を非侵襲的にリアルタイムで解析可能な蛍光プローブが多数報告されている。本研究で創製した「反応型」蛍光プローブは既存の蛍光プローブよりも低濃度の細胞内亜鉛および銅を蛍光検出することができる。そこで、これまでに考えられているよりもさらに低い濃度で作用する亜鉛や銅の生体内機能を解析する上で、感度の面で有利な「反応型」の蛍光プローブは有力な解析ツールとなりうる。

研究成果の概要(英文)：Recently, the behavior of zinc and copper ions in various physiological and pathological conditions has attracted much attention. Various fluorescent probes have been developed as tools to analyze the roles of these ions in living systems. However, most of these probes are "coordination-type" fluorescent probes based on host-guest interactions, therefore their sensitivity is greatly reduced in the intracellular environment. In this study, we designed and developed "reaction-type" fluorescent probes based on a mechanism in which the fluorescent signal is enhanced by the reaction of target ions with multiple probe molecules by catalytic turnover. We succeeded in detecting intracellular zinc and copper at low concentrations, which cannot be detected by existing fluorescent probes, by using our "reaction-type" fluorescent probes.

研究分野：医薬化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：銅 亜鉛 イメージング 蛍光プローブ シグナル増幅 代謝 病態 還元的環境

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体における亜鉛の役割とその蛍光イメージング

亜鉛は生体にとって必須元素であり、鉄に次いで豊富に存在する微量元素として知られる。その細胞内取り込みや排出は亜鉛トランスポーターにより制御され、亜鉛は多くの酵素や転写因子の補因子としてタンパク質の構造や機能を維持している。近年、亜鉛がシグナル伝達経路のメディエーターとして機能することが提唱されており、肥満細胞のサイトカイン分泌、膵臓β細胞のインスリン分泌、神経細胞の細胞間シグナル伝達などに細胞内亜鉛が関与していることを示す数多くの報告がなされている。また、亜鉛ホメオスタシスの崩壊とアルツハイマー病、糖尿病、がんなどの多様な疾患との関連性も明らかとなってきた。しかし、亜鉛そのものの動態に関する研究は、遺伝子・タンパク質レベルでの解析と比べて遅れている。これら亜鉛の機能解明において生体中での亜鉛の挙動解析は必須であり、解析ツールの一つとして生体内の亜鉛を非侵襲的にリアルタイムで解析可能な蛍光プローブが種々報告されてきた。

生細胞内亜鉛を可視化する蛍光プローブの多くは、ホスト・ゲスト相互作用により亜鉛を選択的に認識する配位子部位を有する蛍光性骨格からなっている。これら「配位型」蛍光プローブは、基本的に 1:1 の化学量論比で亜鉛と錯形成したときに蛍光変化する分子であり、亜鉛配位分子の存在が検出感度に大きく影響する。細胞内では亜鉛配位能を持つグルタチオン (GSH) が mM レベルで存在するので、これら「配位型」蛍光プローブは試験管内での蛍光強度変化に比べて細胞内での蛍光強度変化は著しく減弱する。

(2) 生体における銅の役割とその蛍光イメージング

銅も亜鉛と同様に生体にとって必須微量元素であり、酵素の補因子等として生物機能に欠くべからざる働きを有している。銅の細胞内代謝・ホメオスタシスに関しては、銅トランスポーター、銅シャペロン、銅結合タンパク質などが関連しあって細胞内で銅の制御を行っていることが明らかになっており、その破綻が種々の疾病と関連することも明らかになっている。しかしながら、銅そのものの動態に関する研究は、遺伝子・タンパク質レベルでの解析と比べて遅れている。そこで、生体に対する銅の働きを詳細に解明するために、銅を可視化する蛍光プローブがこれまでに種々開発されてきた。

亜鉛と同様に、これらの生細胞内銅を可視化する蛍光プローブの多くは、ホスト・ゲスト相互作用により銅を選択的に認識する配位子部位を有する蛍光性骨格からなっている。これらは銅の可逆的な変動を蛍光により観測することができるメリットを有するが、先述した亜鉛の場合と同様に細胞内では銅配位能を持つ GSH が mM レベルで存在するので、これら「配位型」蛍光プローブは試験管内での蛍光強度変化に比べて細胞内での蛍光強度変化は著しく減弱する。

2. 研究の目的

「反応型」亜鉛および銅蛍光プローブの開発

すでに亜鉛の蛍光イメージングを活用することで肥満細胞での亜鉛ウェーブ¹⁾や卵細胞での亜鉛スパーク²⁾を解析できることが報告されている。一方で、これらの現象で関与する分泌顆粒内の亜鉛濃度は 10~20 mM に達することが知られており、³⁾ 解析対象の細胞内濃度域は比較的高いことが予想される。従って、さらに低い濃度域での亜鉛の有する生体内機能を解析するためには、さらなる高感度化が必要となる。同様に、既存の銅蛍光プローブで検出することができるレベルよりもさらに低い濃度域での銅の生体内機能は、現状では蛍光イメージングで解析することができない。

このような現状において、亜鉛や銅とプローブとの 1:1 の化学量論比に基づく「配位型」蛍光プローブとは異なり、亜鉛や銅が触媒回転して複数のプローブ分子と反応することにより蛍光シグナルが増強される「反応型」蛍光プローブの創製を本研究の目的とした。本プローブを創出することができれば、既存の蛍光プローブよりも低濃度の細胞内亜鉛や銅を蛍光検出することが可能となる。

3. 研究の方法

研究開始当初は、銅(I)イオンによる芳香族アジドの還元反応に基づく発蛍光応答を検討したが期待した結果は得られなかった。そこで発蛍光応答に活用する反応として、以下に述べる加水分解反応を試みることにした。

(1) 「反応型」亜鉛蛍光プローブの創製

まず、亜鉛錯体が有する加水分解活性に着目した「反応型」の亜鉛蛍光プローブを開発するべく、Dpa-SoxLC (図1)の設計・合成を行った。本プローブは、亜鉛を認識する配位子部位 (2,2'-dipicolylamine (Dpa))、加水分解反応が進行する基質部位 (cephem 骨格)、加水分解反応に伴って脱離する蛍光色素部位 (umbelliferone)、の三者からなる。反応後に亜鉛が放出され、解離した亜鉛はさらに別のプローブ分子と反応し、1当量の亜鉛が多数のプローブ分子と反応して蛍光シグナルを増強することができれば、細胞内環境においても亜鉛捕捉分子による干渉を回避しつつ微量の亜鉛を検出可能であると期待した。まず、得られた Dpa-SoxLC の各種金属イオンに対する蛍光応答性の評価を行い、次いで細胞膜透過性を付与した Dpa-LBC の設計・合成

を行った。培養細胞系を用いて得られた Dpa-LBC の亜鉛検出能を既存の「認識型」プローブである ZnAF-2 DA と比較して評価を行った。

(2) 「反応型」銅蛍光プローブの創製

同様に、銅錯体が有する加水分解活性に着目した「反応型」の銅蛍光プローブを開発するべく、BETEА-LC (図 2) の設計・合成を行った。本プローブは、銅を認識する配位子部位 (bis[2-(ethylthio)ethyl]amine (BETEА)), 加水分解反応が進行する基質部位 (cephem 骨格)、加水分解反応に伴って脱離する蛍光色素部位 (umbelliferone)、の三者からなる。反応後に銅が放出され、解離した銅はさらに別のプローブ分子と反応し、1 当量の銅が多数のプローブ分子と反応して蛍光シグナルを増強することができれば、細胞内環境においても銅捕捉分子による干渉を回避しつつ微量の銅を検出可能であると期待した。まず、得られた BETEА-LC の各種金属イオンに対する蛍光応答性の評価を行った。次いで細胞膜透過性を付与した BETEА-LBC の設計・合成を行い、培養細胞系を用いて BETEА-LBC の細胞内銅検出能の評価を行った。

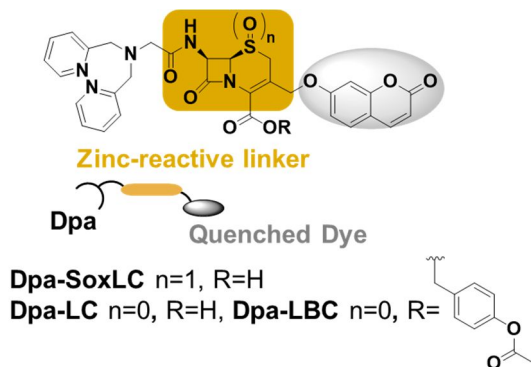


図 1: 「反応型」亜鉛蛍光プローブの構造。

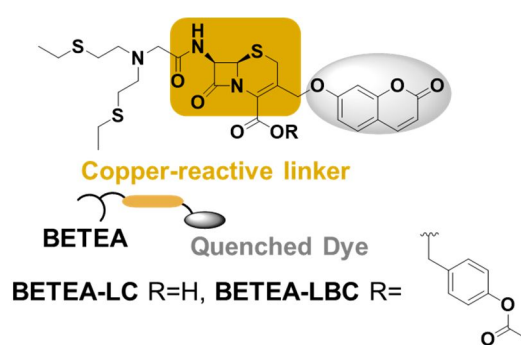


図 2: 「反応型」銅蛍光プローブの構造。

4. 研究成果

(1) 「反応型」亜鉛蛍光プローブの創製

市販の出発原料より計 8 工程にて Dpa-SoxLC の合成、ならびに配位子部位を変換した類縁体 (R-SoxLCs) の合成を行った (図 3a)。まず、亜鉛を認識する配位子部位に関する構造活性相関の検討を行い、予期した通りに単なるアミン構造ではなく Dpa 部位が亜鉛の認識かつ引き続く加水分解反応による蛍光色素部位の放出に重要な配位子構造であることを見出した (図 3b)。続いて細胞内環境を模倣した GSH 2 mM 共存下にて Dpa-SoxLC の蛍光応答性を評価したところ、選択的に亜鉛に対する強い蛍光応答が認められた (図 3c)。さらに、亜鉛と Dpa-SoxLC との反応による分解生成物の構造も決定し、本系における反応機構を明らかにした。

次に既存の「認識型」プローブ ZnAF-2⁴⁾ との比較評価を行ったところ、ZnAF-2 では亜鉛に対する蛍光応答性が GSH 共存下では顕著に低下する一方、Dpa-SoxLC では ZnAF-2 をしのぐ蛍光応答性を示し、さらに GSH 共存下でも期待通りその応答性がよく維持されていた。続いて、これらプローブに細胞膜透過性を付与した類縁体である ZnAF-2 DA ならびに Dpa-LBC を用いて培養細胞内での亜鉛検出能を比較した。亜鉛導入試薬としてジंकピリチオン (ZnPT) を用いて評価したところ、Dpa-LBC の感度は ZnAF-2 DA よりも 5 倍以上高いものであった (図 4)。以上、培養細胞に適用可能な高感度亜鉛蛍光プローブの創製に成功した。⁵⁾

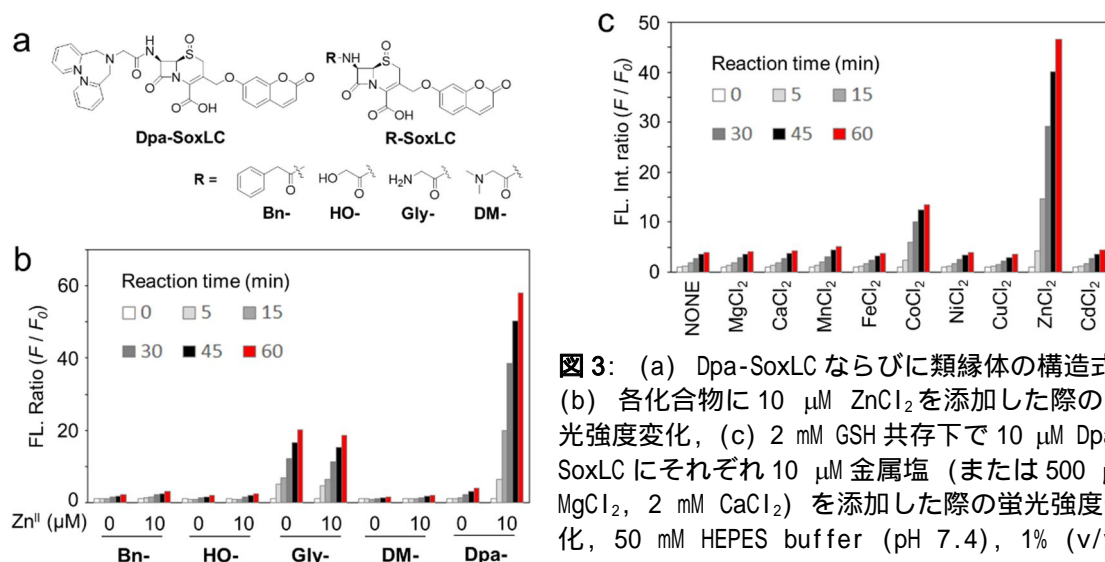


図 3: (a) Dpa-SoxLC ならびに類縁体の構造式、(b) 各化合物に 10 μ M ZnCl₂ を添加した際の蛍光強度変化、(c) 2 mM GSH 共存下で 10 μ M Dpa-SoxLC にそれぞれ 10 μ M 金属塩 (または 500 μ M MgCl₂, 2 mM CaCl₂) を添加した際の蛍光強度変化、50 mM HEPES buffer (pH 7.4), 1% (v/v) DMSO。

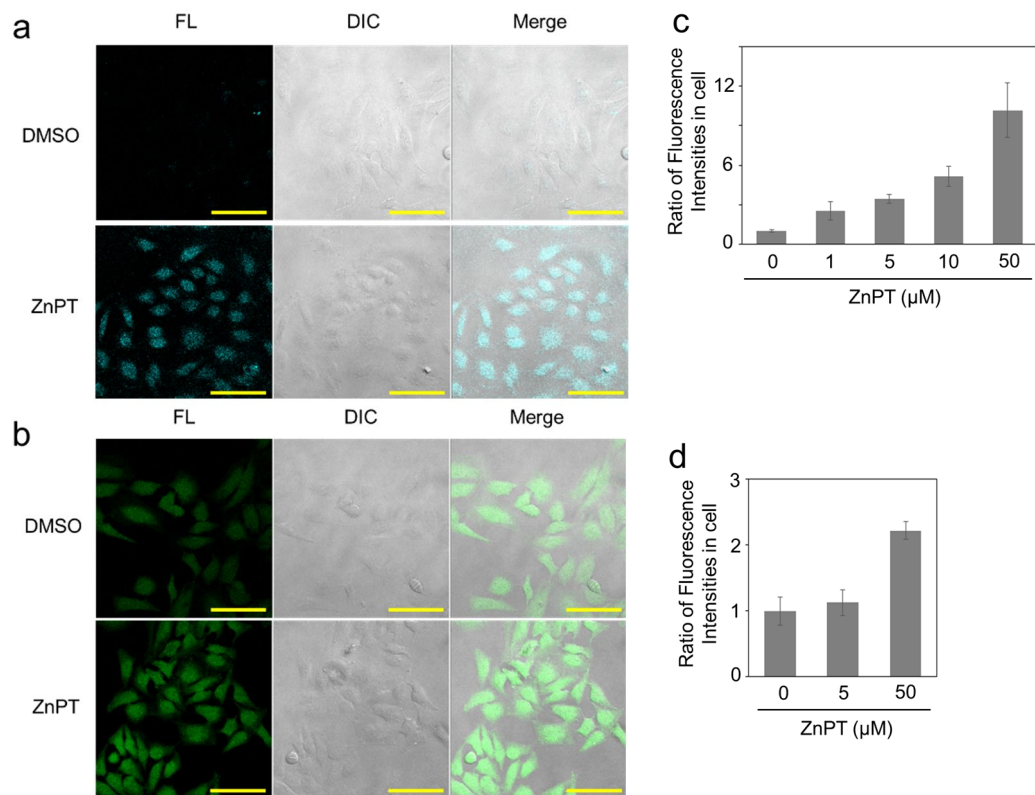


図4: (a) 3 μM Dpa-LBC で染色した HeLa 細胞の蛍光 (左), 微分干渉 (中), 重ね合わせ (右) 顕微鏡画像, 上: 亜鉛非添加, 下: 50 μM ZnPT 添加, (b) 3 μM ZnAF-2 DA で染色した HeLa 細胞の蛍光 (左), 微分干渉 (中), 重ね合わせ (右) 顕微鏡画像, 上: 亜鉛非添加, 下: 50 μM ZnPT 添加, (c) 3 μM Dpa-LBC で染色した HeLa 細胞に各 ZnPT 濃度を作用した際の蛍光強度比 ($n = 5$), (d) 3 μM ZnAF-2 DA で染色した HeLa 細胞に各 ZnPT 濃度を作用した際の蛍光強度比 ($n = 5$), スケールバー: 100 μm .

(2) 「反応型」銅蛍光プローブの創製

市販の出発原料より計 6 工程にて BETEA-LC の合成を行った。BETEA-LC の蛍光応答選択性を評価したところ、選択的に銅(I)および銅(II)イオンに対する強い蛍光応答が認められ、それらの応答性はおおよそ同等であった (図 5)。この BETEA-LC の蛍光応答性は、既存の「認識型」銅(I)イオン蛍光プローブ CS3 (copper sensor 3)⁶⁾ や「反応型」銅(II)イオン蛍光プローブ ATRB (acyl thiosemicarbazidehydrazone conjugated with rhodamine B)⁷⁾ に比べて大きいものであった。さらに、細胞内環境を意識した GSH 共存下における BETEA-LC の銅への蛍光応答性の低下は CS3 や ATRB に比べて軽く、BETEA-LC の蛍光応答性は比較的維持されていた。

次いで、BETEA-LC に細胞膜透過性を付与した類縁体 BETEA-LBC の設計・合成を行い、培養細胞系での銅検出能を評価したところ、相対的に強い自家蛍光の妨害のため BETEA-LBC による細胞内銅蛍光イメージングは困難であった。そこで利用する波長を変更するべく umbelliferone を 4-MeO-2-Me-Tokyo Green ならびに 2-Me Tokyo Magenta に置換した BETEA-LBTG および BETEA-LBTM の設計・合成を行い、同様に培養細胞系での銅検出能を評価した。その結果、いずれのプローブも「認識型」プローブ CS3 が蛍光検出することができない低濃度の細胞内銅を検出することが、期待通り可能であった (図 6)。以上、培養細胞に適用可能な高感度銅蛍光プローブの創製に成功した。

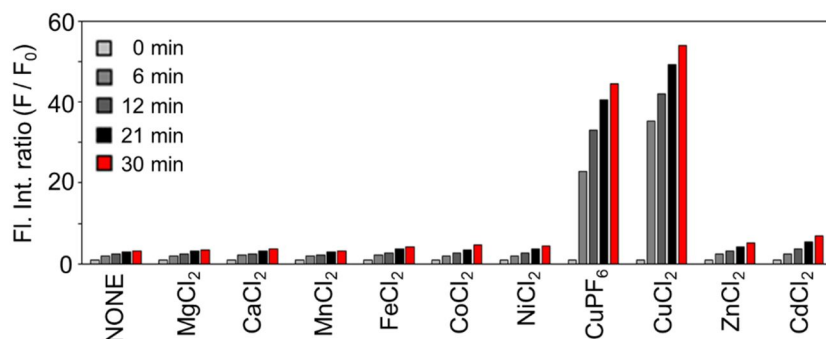


図5: 10 μM BETEA-LC にそれぞれ 10 μM 金属塩 (または 500 μM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2) を添加した際の蛍光強度変化, 50 mM HEPES buffer (pH 7.4), 1% (v/v) DMSO.

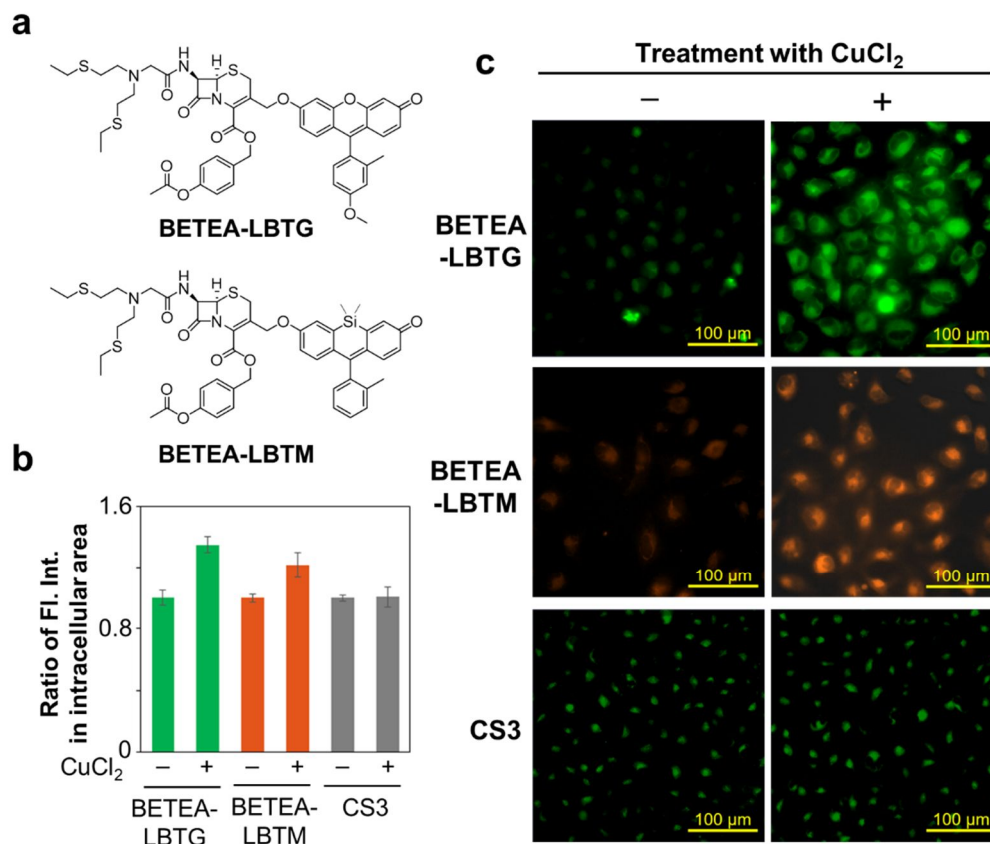


図 6: (a) BETEA-LBTG と BETEA-LBTM の構造式, (b) 100 μM CuCl_2 を作用した HeLa 細胞に 3 μM BETEA-LBTG, 5 μM BETEA-LBTM, ないしは 3 μM CS3 で染色した際の蛍光強度比 ($n = 5$), (c) 3 μM BETEA-LBTG, 5 μM BETEA-LBTM, ないしは 3 μM CS3 で染色した HeLa 細胞の蛍光顕微鏡画像, 左: 銅非添加, 右: 100 μM CuCl_2 添加.

< 引用文献 >

- Satoru Yamasaki, Aiko Hasegawa, Shintaro Hojyo, Wakana Ohashi, Toshiyuki Fukada, Keigo Nishida, and Toshio Hirano; A Novel Role of the L-Type Calcium Channel α_{1D} Subunit as a Gatekeeper for Intracellular Zinc Signaling: Zinc Wave. *PLoS ONE*. **2012**, *7*, e39654.
- Alison M. Kim, Miranda L. Bernhardt, Betty Y. Kong, Richard W. Ahn, Stefan Vogt, Teresa K. Woodruff, and Thomas V. O'Halloran; Zinc Sparks Are Triggered by Fertilization and Facilitate Cell Cycle Resumption in Mammalian Eggs. *ACS Chem Biol*. **2011**, *6*, 716-723.
- Pauline Chabosseau, Jason Woodier, Rebecca Cheung, and Guy A. Rutter; Sensors for measuring subcellular zinc pools. *Metallomics*, **2018**, *10*, 229-239.
- Tomoya Hirano, Kazuya Kikuchi, Yasuteru Urano, Tsunehiko Higuchi, and Tetsuo Nagano; Highly Zinc-Selective Fluorescent Sensor Molecules Suitable for Biological Applications. *J Am Chem Soc*. **2000**, *122*, 12399-12400.
- Ippei Takashima, Yohei Inoue, Nobuyuki Matsumoto, Akira Takagi, and Kensuke Okuda; A fluorogenic probe using a catalytic reaction for the detection of trace intracellular zinc. *Chem Commun*. **2020**, *56*, 13327-13330.
- Sheel C. Dodani, Dylan W. Domaille, Christine I. Nam, Evan W. Miller, Lydia A. Finney, Stefan Vogt, and Christopher J. Chang; Calcium-dependent copper redistributions in neuronal cells revealed by a fluorescent copper sensor and X-ray fluorescence microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*. **2011**, *108*, 5980-5985.
- Mengxiao Yu, Mei Shi, Zhigang Chen, Fuyou Li, Xinxin Li, Yanhong Gao, Jia Xu, Hong Yang, Zhiguo Zhou, Tao Yi, and Chunhui Huang; Highly Sensitive and Fast Responsive Fluorescence Turn-On Chemodosimeter for Cu^{2+} and Its Application in Live Cell Imaging. *Chem Eur J*. **2008**, *14*, 6892-6900.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 高嶋一平、高木晃、奥田健介	4. 巻 12
2. 論文標題 亜鉛触媒反応を応用した細胞内亜鉛イオンの高感度検出プローブの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 亜鉛栄養治療	6. 最初と最後の頁 15 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takayuki Sakai, Yoshiyuki Matsuo, Kensuke Okuda, Kiichi Hirota, Mieko Tsuji, Tasuku Hirayama, and Hideko Nagasawa	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of antitumor biguanides targeting energy metabolism and stress responses in the tumor microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83708-w	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 Akira Takagi, Kazuki Usuguchi, Ippei Takashima, and Kensuke Okuda	4. 巻 23
2. 論文標題 Total Synthesis of Antiausterity Agent (\pm)-Uvaridacol L by Regioselective Axial Diacylation of a myo-Inositol Orthoester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4083 ~ 4087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00079	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 Ippei Takashima, Yohei Inoue, Nobuyuki Matsumoto, Akira Takagi, and Kensuke Okuda	4. 巻 56
2. 論文標題 A fluorogenic probe using a catalytic reaction for the detection of trace intracellular zinc	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13327 ~ 13330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC05315E	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 Norika Goto, Hirokazu Hara, Mao Kondo, Naomi Yasuda, Tetsuro Kamiya, Kensuke Okuda, and Tetsuo Adachi	4. 巻 12
2. 論文標題 Hydrogen sulfide increases copper-dependent neurotoxicity via intracellular copper accumulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metallomics	6. 最初と最後の頁 868 ~ 875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0MT00015A	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 Kensuke Okuda, Bahaa G. M. Youssif, Ryosuke Sakai, Takahiro Ueno, Takayuki Sakai, Tetsuya Kadonosono, Yasuyuki Okabe, Ola I. Abdel Razeq Salem, Alaa M. Hayallah, Mostafa A. Hussein, Shinae Kizaka-Kondoh, and Hideko Nagasawa	4. 巻 101
2. 論文標題 Development of Near-Infrared Fluorescent Probes with Large Stokes Shifts for Non-Invasive Imaging of Tumor Hypoxia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 559 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)47	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

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 高嶋一平、井上陽平、松本信之、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 亜鉛触媒反応を応用した細胞内亜鉛イオンの高感度検出プローブの開発
3. 学会等名 第22回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Takashima, Yusuke Miura, Eiji Nakata, Akira Takagi, and Kensuke Okuda
2. 発表標題 Fluorescent analyses of metals using cephem compound
3. 学会等名 第12回エネルギー理工学研究所国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臼口和希、高木晃、高嶋一平、奥田健介
2. 発表標題 栄養飢餓耐性を解除する(±)-Uvaridacol Lの全合成と合成類縁体の活性評価
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高嶋一平、三浦佑介、田島名菜、松本信之、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 生体内金属による触媒回転を応用したシグナル増強型蛍光プローブの開発 新たなセンシング機構による微量金属の高感度検出
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北西悟司、高木晃、高嶋一平、大橋憲太郎、奥田健介
2. 発表標題 がん微小環境を標的とする4-フェニル酪酸バイオアイソスターの創薬化学研究
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 高木晃、重松春花、高嶋一平、奥田健介
2. 発表標題 -ケトエステル型ヒドラジン検出蛍光プローブの創製
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 Ippei Takashima, Yohei Inoue, Nobuyuki Matsumoto, Akira Takagi, Eiji Nakata, and Kensuke Okuda
2. 発表標題 Signal amplification method for the detection of intracellular zinc
3. 学会等名 第11回エネルギー理工学研究所国際シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田健介
2. 発表標題 がんの低酸素イメージング
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上陽平、高嶋一平、松本信之、奥田健介
2. 発表標題 亜鉛触媒反応を応用した細胞内亜鉛イオンの高感度検出プローブの開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白口和希、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 (±)-uvaridacol Lの合成研究
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高嶋一平、井上陽平、松本信之、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 細胞内亜鉛イオンの高感度検出プローブの開発
3. 学会等名 生命金属に関する合同年会2020 (ConMetal 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白口和希、高木晃、高嶋一平、奥田健介
2. 発表標題 位置選択的ジベンゾイル化による(±)-uvaridacol Lの効率的合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木晃、田坂今日子、津田智英美、高嶋一平、奥田健介
2. 発表標題 がんの栄養飢餓耐性解除に着目したグルコース誘導体の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木晃、大橋憲太郎、平田洋子、奥田健介
2. 発表標題 小胞体ストレス応答を制御する化合物群の創製研究
3. 学会等名 第24回癌治療増感研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田健介
2. 発表標題 がん微小環境ならびにストレス応答系に関するケミカルバイオロジー研究
3. 学会等名 第17回関西バイオ創薬研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Takagi, Kentaro Oh-hashii, and Kensuke Okuda
2. 発表標題 Development of Drugs for Modulating Endoplasmic Reticulum Stress Response
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白口和希、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 小胞体ストレス応答を標的とする創薬化学研究
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木晃、奥田健介
2. 発表標題 ストレス適応応答阻害を指向した低栄養環境選択的細胞毒化合物の探索
3. 学会等名 第22回菅原・大西記念癌治療増感研究シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白口和希、高木晃、奥田健介
2. 発表標題 栄養飢餓耐性解除に基づく抗腫瘍性天然物ならびに類縁体の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規化合物及び該化合物を含有する亜鉛検出用蛍光プローブ	発明者 奥田健介、高嶋一平	権利者 学校法人 神戸薬科大学
産業財産権の種類、番号 特許、135407	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>神戸薬科大学 薬化学研究室 ホームページ https://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/organic_chemistry.html 神戸薬科大学 薬化学研究室 ホームページ (オリジナルサイト) http://kensukeokuda.wp.xdomain.jp/ 【プレスリリース】シグナル増強システムを用いた亜鉛の高感度検出プローブの創製 (薬化学研究室) https://www.kobepharma-u.ac.jp/news/005389.html 【プレスリリース】がんの栄養飢餓耐性を解除する天然化合物の合成 (薬化学研究室) https://www.kobepharma-u.ac.jp/news/005604.html</p>

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	高木 晃 (Takagi Akira) (00758980)	神戸薬科大学・薬学部・助教 (34512)	

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