

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月24日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21651096

研究課題名（和文）生細胞選択的な標識化、生細胞イメージングならびに細胞機能制御

研究課題名（英文）Selective labeling, imaging, and functional control of living cells

研究代表者

深瀬 浩一（FUKASE KOICHI）

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80192722

研究成果の概要（和文）：我々が見出した 6π -アザ電子環状反応を用いて、生細胞の低侵襲的な標識化に成功し、細胞のイメージングを容易にした。生体分子の複合化について検討し、糖鎖と抗体の複合体、糖鎖クラスターの合成を行った。特定の生体分子の認識や標識化についても検討し、新たな抗がん分子を創製した。

研究成果の概要（英文）：New less-invasive labeling of living cells was established and applied to imaging studies based on 6π -aza electrocyclic reaction. The efficient method for the conjugation of bio-molecules was also developed using 6π -aza electrocyclic reaction. A new antitumor molecule was developed by using template-assisted conjugation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	1,300,000	0	1,300,000
平成22年度	900,000	0	900,000
平成23年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	270,000	3,370,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

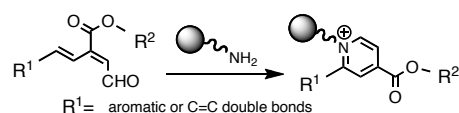
キーワード：蛍光標識、蛍光イメージング、PET イメージング、複合体糖鎖、癌細胞、転移

1. 研究開始当初の背景

緑色蛍光タンパク質 (GFP) は、細胞生物学・発生生物学などに汎用されるレポーター遺伝子であり、生細胞においてリアルタイムで検出できることから、細胞におけるタンパク質の発現や局在の観測、癌細胞の転移の機構の解明などにはならないツールとなっている。しかし現時点ではこの手法をヒトに応用すること、中でも治療目的に用いることは困難である。鍵となるのは、生細胞に低侵襲的で、かつ細胞に選択的な標識化法の開発である。

我々は、先にタンパク質やペプチドの新規

標識化法として、超高速 6π -アザ電子環状反応を確立した（下図、*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 102）。



この反応は、アミンやタンパク質のリジンに対して、独自に設計したエステル基を持つトリエンアルを反応させると、水中、室温5分以内で定量的にピリジン誘導体を与える。通常のアシル化反応に比較するとはるかに

低濃度で迅速に反応が進行し、タンパク質の失活も抑制できる。さらに、この方法を用いて、生細胞の標識化が可能であることを予備的に見出していた。

一方、細胞選択性は、細胞選択的に発現する分子をターゲットとすることで実現できるが、複数の分子をターゲットとすることで一層の選択性の向上が期待できる。抗体、糖鎖、受容体のリガンドなど認識に関わる様々な分子の複合体を用いることで、複数の分子をターゲット化は可能であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、生細胞に低侵襲的な標識化法を開発し、それを用いた新たな細胞生物学研究方法を提供することを目的とする。また、高度な分子認識に基づいて、生細胞のパターン認識を可能にする生体分子複合体の合成を目指し、効率的な複合体化法を開発する。一方、特定の生体分子を認識する分子の創製について、鋳型誘起合成に基づいた新たな手法を開発する。

3. 研究の方法

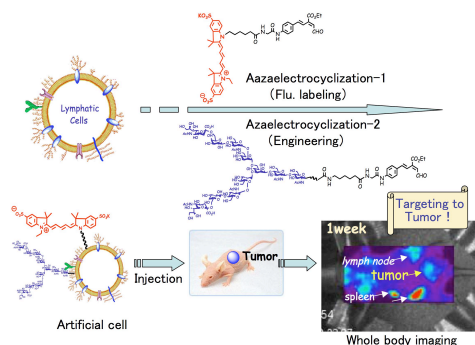
本研究において、6 π アザ電子環状反応を用いたキレート剤 DOTA ならびに蛍光標識化において、操作の簡便化について検討し、キット化に成功した。これを用いて種々のタンパク質や生きた細胞の標識化ならびにイメージング研究を実施した。

一方我々は、Meldal/Sharpless らのクリック反応を改良した複合体合成法を見出していた。これを用いて分子量数万からなる糖鎖クラスターを容易に調製する手法を開発しており、本研究ではこの方法を用いて作成した糖鎖クラスターのイメージング研究を実施した。

細胞選択的に作用する分子の標的として、我々は細胞内のシグナル伝達に着目した。これを制御する分子として、特定のリン酸化ペプチドを認識する分子群の創成法を新たに開発した。この方法を用いて特定の癌細胞に特異的に細胞毒性を示す分子を創製した。

4. 研究成果

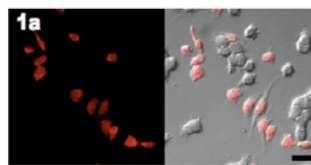
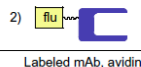
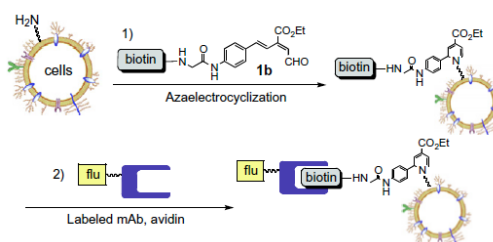
・生細胞のイメージング



我々の開発した6 π アザ電子環状化反応を用いた効率的標識化反応を用いてリンパ

球の蛍光標識を行い、マウスを用いてその動態を観測し、リンパ球がリンパ節や脾臓に集積する過程を観測した(雑誌論文 10)。さらには通常のリンパ球はマウスに移植した癌細胞に集積しないのに対して、6 π アザ電子環状化反応を用いて細胞表面に *N*-結合型糖タンパク質を導入したリンパ球が癌部位に集積することを見出した(上図、雑誌論文 9)。

より効率的な手法として新たにビオチンプローブを開発し、生細胞の標識に応用した(下図、雑誌論文 1)。



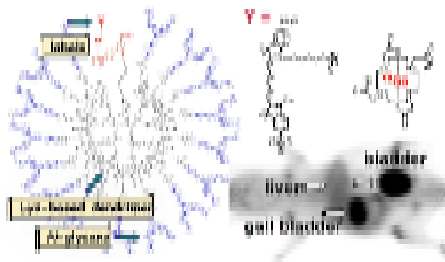
さらに癌細胞の初期転移を観測するために、癌細胞の標識化を行って、マウスに投与して、転移の初期過程の観察に成功した。癌細胞の転移には細胞表層の糖鎖構造が大きく影響することが報告されている。特定の糖鎖を過剰発現させた癌細胞では、糖鎖構造に依存した転移の促進あるいは抑制が転移の初期過程から観測された(投稿論文未発表)。

・腫瘍マーカーのイメージング

癌化にともなって特徴的に癌から分泌される分子群の中には、腫瘍マーカーとして臨床検査の対象になるものがある。しかしなぜ癌が腫瘍マーカーを分泌するのかは明らかではない。そこで腫瘍マーカーを上記の方法で標識してその動態を観察したところ、糖鎖構造依存的な特徴的な臓器集積性を示すことを見出した。また他のタンパク質についても同様の糖鎖構造に依存する動態を確認した(投稿論文未発表)。

・糖鎖クラスターのイメージング

我々の研究室で見出した効率的クリック反応を利用して、16 個の *N*-結合型糖タンパク質糖鎖からなる巨大糖鎖デンドリマーの合成に成功し、蛍光イメージング、PET イメージングにおいて糖鎖構造に依存した動態を観測した(下図)。担癌マウスにおいて、癌細胞に集積する糖鎖デンドリマーは見つからなかったが、正常マウスとは糖鎖動態が異なるという興味深い新事実を見出した(雑誌論文 7)。



・生体分子複合体の合成

糖鎖と抗体の複合体の合成において、我々が見出した6πアザ電子環状反応を用いた新規複合体形成反応を利用して、抗体に糖鎖を導入することに成功した(雑誌論文9)。

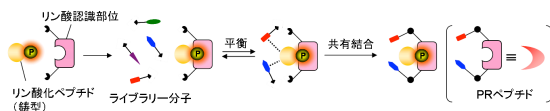
さらに効率的な方法について検討し、複数のプローブの開発に成功した(投稿論文未発表)。

・特定のタンパク質の標識化の検討

in vivo で特定のタンパク質を標的とする標識化について検討した。そこで6πアザ電子環状化反応用のプローブにアルブミンによって認識される疎水性リガンドを結合させた新規プローブを合成した。このプローブを用いてタンパク質混合物の中から標的アルブミンのみを蛍光標識することに成功した。なお本プローブは蛍光を示さないが、標識化によって蛍光を示す(雑誌論文4)。リガンドを選択することによって癌細胞の選択的蛍光標識も可能である。

・新規な抗がん分子の創製

細胞内でのリン酸化を介したシグナル伝達は成長、増殖、生死などを制御する極めて重要な経路で、がん細胞においてはこのシグナルが過剰に伝達され、細胞増殖やアポトーシス抵抗性の獲得が引き起こされる。そのためリン酸化シグナル伝達を遮断することは、抗がん作用に繋がると考えられ、実際キナーゼ阻害剤であるゲフィチニブやイマチニブなどの抗がん剤が開発されてきた。我々は、リン酸化タンパク質のリン酸化部位およびその周辺のアミノ酸配列を認識する低分子ペプチド(PRペプチド)を開発した(雑誌論文3)。本手法では、リン酸基認識部位にイオン相互作用を介して緩やかにリン酸化タンパク質を配位させた後、このリン酸化タンパク質を鋳型として、ライブラリー分子群を相互作用させ、最も強く相互作用するライブラリー分子との間に共有結合を形成させ、鋳型選択的なホスト分子を創製する(下図)。この鋳型誘起反応に我々が先に見出した改良クリック反応を用いた。



この方法を用いて、細胞内リン酸化シグナル伝達経路に関わる Shc のリン酸化部位に結合する PR ペプチドの開発に成功した。またこの PR ペプチドは、EGFR 過剰発現細胞に選択的な細胞毒性を示し、また担癌マウスにおいて癌を縮小させる効果があることを見出した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Tanaka, K., Yokoi, S., Morimoto, K., Iwata, T., Nakamoto, Y., Nakayama, K., Koyama, K., Fujiwara, T., Fukase, K., Cell surface biotinylation by azaelectrocyclization and versatile approach for living cell labeling, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 1865-1868, 査読有
2. Tanaka, K., Mazumder, K., Siwu, E. R. O., Nozaki, Satoshi, Watanabe, Y., Fukase, K., Auxiliary-directed oxidation of ursolic acid by 'Ru'-porphyrins: chemical modulation of cytotoxicity against tumor cell lines, *Tetrahedron Lett.*, 2012, 53, 1756-1759, 査読有
3. Tanaka, K., Shiotsuki, S., Kageyama, C., Tahara, T., Nozaki, S., Siwu, E. R. O., Iwata, T., Tamura, S., Douke, S., Murakami, N., Onoe, H., Watanabe, Y., Fukase, K., Template-assisted and self-activating clicked peptide as a synthetic mimic of the SH2 domain, *ACS Chem. Biol.*, 2011, 7, 637-644, 査読有
4. Tanaka, K., Kitadani, M., Fukase, K., Target-selective and fluorescence "switch-on" protein labeling by 6π-azaelectrocyclization, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 5346-5349, 査読有
5. Tanaka, K., Fukase, K., Katsumura, S., Exploring a unique reactivity of 6π-azaelectrocyclization to enzyme inhibition, natural products synthesis, and molecular imaging: an approach to chemical biology by synthetic chemists, *Synlett*, 2011, 15, 2115-2139, 査読有
6. Kurosawa, M., Tanaka, K., and Fukase, K., Asymmetric synthesis of ¹⁴C-labeled L-Proparagylglycine, *Radioisotopes*, 2010, 59(12), 721-726, 査読有
7. Tanaka, K., Siwu, R. O. E., Minami, K., Hasegawa, K., Nozaki, S., Kanayama, Y., Koyama, K., Non-invasive imaging of dendrimer-type N-glycan clusters: in vivo dynamics dependence on oligosaccharide structure, Chen, C. W., Paulson, C. J., Watanabe, Y., Fukase, K., *Angew. Chem.. Int. Ed.*, 2010, 49, 8195-8200, 査読有
8. Tanaka, K., Fukase, K., Katsumura, S., New strategy in synthetic biology: from enzyme inhibition and natural products synthesis to PET imaging by 6π-azaelectrocyclization, *The Chemical Record*, 2010, 10, 119-139, 査読有
9. Tanaka, K., Minami, K., Tahara, T., Siwu, E. R. O., Koyama, K., Nozaki, S., Onoe, H., Watanabe, Y., Fukase, K., A combined

- 6 π -azaelectrocyclization/staudinger approach to protein & cell engineering: non-invasive tumor targeting by N-Glycan-engineered lymphocytes, *J. Carbohydr. Chem.*, 29, 2010, 118-132, 査読有
10. Tanaka, K., Minami, K., Tahara, T., Fujii, Y., Siwu, E. R. O., Nozaki, S.; Onoe, H., Yokoi, S., Koyama, K., Watanabe, Y., Fukase, K., Electrocyclization-based labeling allows efficient in Vivo imaging of cellular trafficking, *ChemMedChem*, 2010, 841-845, 査読有
11. Sakaguchi, T., Kobayashi, T., Hatano, S., Tsuchikawa, H., Fukase, K., Tanaka, K., and Katsumura, S., Library-directed Solution- and Solid-phase Synthesis of 2,4-Disubstituted Pyridines: One-pot Approach through 6 π -Azaelectrocyclization, *Chemistry--An Asian Journal*, 2009, 4(10), 1573-1577, 査読有
- [学会発表] (計 61 件)
1. 2012.3.25-28、日本化学会第92春季年会(2012)、慶應義塾大学(神奈川県)、固相上での閉環メタセシス/鑄型誘起反応を駆使した癌ターゲットペプチドの創製、岩田隆幸、田原 強、野崎 聡、渡辺恭良、田中克典、深瀬浩一
2. 2011.12.16、第14回ペプチドフォーラム、鹿児島大学理学部、リン酸化タンパク質認識ペプチドの創製とその抗腫瘍作用、深瀬浩一
3. 2011.11.16第31回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、京都大学吉田キャンパス、固相上での閉環メタセシスとHuisgen環化反応を経た人工抗癌ペプチドの効率合成と評価、岩田隆幸、田原 強、野崎 聡、渡辺恭良、田中克典、深瀬浩一
4. 2011.10.12-14, The 71st Okazaki Conference "New perspectives on molecular science of glycoconjugates", Osakazaki Conference Center, NINS, Japan, Glyco-imaging for glycan dynamics study, K. Fukase
5. 2011.9.12-14, 第5回バイオ関連化学シンポジウム、つくば国際会議場「エポカルつくば」、標的リジンとの電子環状反応に起因するドミノ反応型蛍光回復標識法、北谷方嵩、田中克典、深瀬浩一
6. 2011.7.7-9、第46回天然物化学談話会、熱川ハイツ(静岡県)、鑄型誘起合成によるGrb2-SH2ドメインイディオタイプの創製と生体内シグナルの制御岩田隆幸、白坏早苗、景山知佳、田原強、野崎聡、渡辺恭良、田中克典、深瀬浩一
7. 2011.5.26-27、第6回日本分子イメージング学会、神戸国際会議場、糖タンパク質、糖鎖クラスター、細胞のグライコイメージング、深瀬浩一
8. 2011.4.14-16, Frontiers of Chemical Biology at Peking University Shenzhen Graduate School, the School of Chemical Biology and Biotechnology, China, New functional analysis of glycans based on chemical synthesis and bio-imaging, Koichi Fukase
9. 2011.3.26-29、日本化学会第91回春季年会、神奈川県、標的指向型ライブラリー構築と生命科学への貢献、深瀬浩一
10. 2011.3.26-29、日本化学会第91回春季年会、神奈川県、精密有機合成と生体イメージングを基盤とする生物活性複合糖質の機能解明、深瀬浩一
11. 2011.3.26-29、日本化学会第91回春季年会、神奈川県、免疫制御を指向したケミカルグリコバイオロジー、深瀬浩一
12. 2011.3.4、第4回生体分子科学シンポジウム(第2回ケミカルバイオロジー研究所シンポジウム)、大阪府立大学理学系研究科、有機合成と生体イメージングを用いて糖鎖の生物機能を解明する、深瀬浩一
13. 2010.12.14-20, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010) Honolulu, USA, Synthetic approach for in vivo functional studies of glycans: Application of PET imaging, Koichi Fukase
14. 2010.12.14-20, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010) Honolulu, USA, Azaelectrocyclization-Based Labeling and Engineering of Proteins & Living Cells: Application to Non-invasive Imaging of N-Glycans, K. Tanaka and K. Fukase,
15. 2010.12.06, 5th International Peptide Symposium, Kyoto International Conference Center, Synthesis of Polylysine-Based N-Glycan Dendrimers as Noninvasive Imaging Tracers, Katsunori Tanaka, Eric R. O. Siwu, Tohru Watanabe, and Koichi Fukase
16. 2010.12.06, 5th International Peptide Symposium, Kyoto International Conference Center, Self-Activating" & Induced-Fit" Approach to Peptidyl Mimic of Grb2-SH2 Domain, K. Tanaka, T. Iwata, S. Shirotzuki, C. Kageyama, T. Tahara, S. Nozaki, E. R. O. Siwu, S. Tamura, S. Douke, N. Murakami, H. Onoe, Y. Watanabe, K. Fukase
17. 2010.11. 7-11, The 5th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-5) / The 1st New phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (NICCEOCA-1), Ambassador Hotel at Hsinchu, Taiwan, Synthetic Approach for Elucidating Glycan Codes, Koichi Fukase, Yukari Fujimoto, Katsunori Tanaka
18. 2010.10. 23-24, The Sixth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6), Seaside Hotel Maiko Villa Kobe, Synthetic Approach for Elucidation of Biological Relevance of Glycans, Koichi Fukase
19. 2010.10. 23-24, The Sixth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-6), Seaside Hotel Maiko Villa Kobe, Synthesis of Polylysine-Based Glycodendrimer Through Self-Activating Click Reaction, Tohru Watanabe, Eric Richard Okitavianus Yuka Nakamoto, Katsunori Tanaka, Koichi Fukase
20. 2010.9.29-10.1、第52回天然有機化合物討論会、グランシップ(静岡)、アザ電子環状反応を基盤とするタンパク質および細胞表面の高速標識化とN-結合型糖鎖の“生きている動物内”でのイメージング、田中克典、南香莉、Eric R. O. Siwu、増山達郎、小山幸一、横井里美、長谷川功紀、田原強、水間広、野崎聡、金山洋介、和田康弘、尾上浩隆、渡辺恭良、深瀬浩一

21. 2010.9.24-26、第4回バイオ関連化学シンポジウム、大阪大学、高速6 π -アザ電子環状反応による高速アミノ基標識キット、STELLA+の開発、田中克典、横井里美、中山郁理、小山幸一、長谷川功紀、田原強、渡辺 恭良、深瀬 浩一
22. 2010.9.24-26、第4回バイオ関連化学シンポジウム、大阪大学、ポリリジンデンドリマー型糖鎖クラスターの効率的合成を基盤としたN-結合型糖鎖の非侵襲的イメージング、田中克典、Siwu Eric R. O.、南香莉、長谷川功紀、野崎聡、金山洋介、小山幸一、渡辺恭良、深瀬浩一
23. 2010.9.9, World Molecular Imaging Congress (WMIC), Kyoto International Conference Center, Azaelectrocyclization-Based Labeling & Engineering Allow Non-Invasive Imaging of Cellular Trafficking and Tumor Targeting by Lymphocytes, Katsunori Tanaka, Kaori Minami, Tsuyoshi Tahara, Yohei Fujii, Eric, R. O. Siwu, Satoshi Nozaki, Hiroataka Onoe, Satomi Yokoi, Koichi Koyama, Yasuyoshi Watanabe, and Koichi Fukase
24. 2010.9.15、第59回高分子学会、北海道大学、非侵襲的イメージングを用いたタンパク質、細胞、およびデンドリマー上のN-結合型糖鎖の機能解析 -N-結合型糖鎖による非侵襲的イメージングとターゲットリング、田中克典・深瀬浩一
25. 2010.8.21-26, Sialoglyco 2010, Potsdam, Germany, Noninvasive PET & Fluorescence Imaging of N-Glycans: Sialic Acid-Dependent In Vivo Dynamics of Proteins, Glycoclusters and Living Cells Katsunori Tanaka and Koichi Fukase
26. 2010.8.2、第37回有機反応懇談会、京都大学宇治キャンパスおうばくプラザきほだホール、リン酸化タンパク質を鋳型とした選択的ペプチド連結反応の開発と細胞内シグナル伝達を制御する機能性分子創成への応用、岩田隆幸、白坏早苗、景山知佳、田原強、野崎聡、渡辺恭良、田中克典、深瀬浩一
27. 2010.8.1-6, The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), Makuhari Messe (Chiba), Synthetic Approach toward Understanding In Vivo Functions of Glycans, Koichi Fukase
28. 2010.8.1-6, The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), Makuhari Messe (Chiba), Synthetic Study and Biological Investigation of New N-Glycan in, Mouse Brain, G. M. Bao, K. Tanaka, K. Ikenaka, K. Fukase
29. 2010.8.1-6, The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), Makuhari Messe (Chiba), Chemistry-based Protein & Cell-Surface Engineering by N-Glycans, K. Tanaka, K. Minami, E. R. Siwu, K. Fukase
30. 2010.8.1-6, The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), Makuhari Messe (Chiba), Remarkable Structural Dependency of N-Glycan Clusters on In, Vivo Dynamics, E. R. Siwu, K. Tanaka, K. Minami, K. Hasegawa, S. Nozaki, Y. Kanayama, K. Koyama, W. C. Chen, J. Paulson, Y. Watanabe, K. Fukase
31. 2010.7.9, The 4th HiPep-Okinawa International Workshp, Okinawa Industry Support Center, Azaelectrocyclization-Based Labelling and Bioconjugation of Proteins and Living Cells: Application to Imaging of N-Glycans and Lymphocytes, Koichi Fukase
32. 2010.7.1-2、平成22年度生理学研究所研究会、生理学研究所(愛知県)、糖鎖機能研究会・・・分子レベルでの解明を目指して、イメージングを利用した糖鎖の新しい機能探索、深瀬浩一、田中克典、Eric Siwu、南香莉、渡辺恭良、長谷川功紀、野崎聡、金山洋介、小山幸一、三善英知、中川勉、里村慎二
33. 2010.6.25-27, 1st Asian Chemical Biology Conference, Seoul National University, Seoul, Korea, New Synthetic Approach for Phosphopeptide Recognition Module That Shows Antitumor Action to Specific Cancer, Koichi Fukase, Katsunori Tanaka, Sanae Shirotaki, Chika Kageyama, Takayuki Iwata, Tsuyoshi Tahara, Satoshi Nozaki, Akiyoshi Watanabe
34. 2010.5.18-19、日本ケミカルバイオロジー学会 第5回年会、慶応大学〔神奈川県〕、Induced-fit型クリックペプチドを用いたSH2ドメインイデオタイプ創製への新規合成化学的アプローチ、田中克典、白坏早苗、景山知佳、田原強、野崎聡、渡辺恭良、深瀬浩一
35. 2010.5.9-12, The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS2010), Kyoto Garden Palace, Synthetic Approach for In Vivo Functional Studies of Glycans, Koichi Fukase
36. 2010.5.9-12, The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS2010), Kyoto Garden Palace, Unprecedented [2+2]-Condensation of Imines: Simultaneous C-C & N-N Bond Formations to 1,2-Diazetidines, Katsunori Tanaka, Shinji Hirosaki, Takayuki Iwata, Eric, R. O. Siwu, Koichi Fukase
37. 2010.4.12-13, International Symposium on Organelle Networks: Interface among Infection-Immunity, Cell Biology and Glycobiology, Senri Life Science Center (Osaka), Non-Invasive In Vivo Imaging of N-Glycans, Katsunori Tanaka and Koichi Fukase
38. 2010.3.26-29、日本化学会第90回春季年会、近畿大学(大阪)、6 π -電子環状反応を用いたタンパク質への糖鎖エンジニアリング、南香莉、SIWU, Eric R. O.、田中克典、深瀬浩一
39. 2010.3.5、第16回数理医学研究会、大阪大学基礎工学研究科、in vivo 生体分子科学を目指した生物活性プローブの創成：糖鎖のPETイメージングプローブとSH2ドメインミミック、深瀬浩一
40. 2010.2.20、保健医療分野における基礎研究推進事業「TGF- β 活性化反応を標的とした肝疾患の新規診断法、治療・予防法の開発」研究班シンポジウム、千里ライフサイエンスセンター(大阪)、タンパク質、糖鎖の迅速標識法とPETへの応用、深瀬浩一
41. 2010.1.8-9、第12回生命化学研究会、芦原温泉 清風荘(福井)イメージングを活

- 用した糖鎖の in vivo 生体分子科学、深瀬浩一
42. 2009.9.24-25, Combinatorial Chemistry and Chemical Biology toward A New Paradigm for Drug Discovery (CCCB), Senri Life Science Center (Osaka), Nanomolar-Scale Lysine Labeling by 6p-Azaelectrocyclization: Biomolecule- and Whole Cell-Based In Vivo Imaging and Tumor Targeting, K. Tanaka, K. Minami, E. R. O. Siwu, T. Tahara, S. Nozaki, Y. Watanabe, K. Koyama, S. Yokoi, and K. Fukase
 43. 2009.9.24-25, Combinatorial Chemistry and Chemical Biology toward A New Paradigm for Drug Discovery (CCCB), Senri Life Science Center (Osaka), In Vivo Imaging of N-Glycan Dendrimers by Fluorescence and Positron Emission Tomography (PET), Katsunori Tanaka, Eric R. O. Siwu, Kaori Minami, Koki Hasegawa, Satoshi Nozaki, Yousuke Kanayama, Yasuyoshi Watanabe, Koichi Koyama, Koichi Fukase
 44. 2009.9.11-12, 2nd Switzerland – Japan Biomolecular Chemistry Symposium, Tokyo Univ., In vivo imaging of glycoproteins and glycoclusters, Koichi Fukase, Katsunori Tanaka, Tatsuro Masuyama, Kaori Minami, Eric R.O. Siwu, Koki Hasegawa, Tsuyoshi Tahara, Hiroshi Mizuma, Yasuhiro Wada, Yasuyoshi Watanabe
 45. 2009.9.9-11, 第 29 回日本糖質学会年会、世界生活文化センター (高山)、有機合成で生物機能に迫る：マイクロフロー合成と固相合成による糖鎖構築と糖鎖の新機能解析、深瀬浩一
 46. 2009. 9.8-11, The 25th Naito Conference, Chemical Biology II -An Emerging Field Inspired by Natural Product Chemistry-, Sapporo, Molecular Probe Method for Studying the Biofunctional Role of Glycoconjugates, Koichi Fukase
 47. 2009. 9.8-11, The 25th Naito Conference, Chemical Biology II -An Emerging Field Inspired by Natural Product Chemistry-, Sapporo, In Vivo Imaging of N-Glycan Dendrimers by Fluorescence and Positron Emission Tomography (PET), Eric R. O. Siwu, K. Minami, K. Hasegawa, S. Nozaki, Y. Kanayama, K. Koyama, Y. Watanabe, K. Tanaka, K. Fukase
 48. 2009.8.3, 第 34 回有機反応懇談会、関西学院大学、有機合成で生物機能に迫る：マイクロフロー合成と固相合成による糖鎖構築と糖鎖の新機能解析、深瀬浩一
 49. 2009.7.19-24, 15th European Carbohydrate Symposium (eurocarb15), Vienna, Austria, Fast Labeling of Lysines via 6 π -Azaelectrocyclization: Application to Pet Imaging of Glycoproteins and Glycoclusters, K. Fukase, K. Tanaka, T. Masuyama, K. Minami, E. R.O. Siwu, K. Hasegawa, T. Tahara, H. Mizuma, Y. Wada, Y. Watanabe
 50. 2009.7.8-10, 第 4 回天然物化学談話会、つくばグランドホテル、糖鎖の合成と in vivo 生体分子科学、深瀬浩一
 51. 2009.6.14-19, Gordon Research Conferences, Carbohydrates, Tilton School, Tilton, NH, Chemical Glycobiology of Self/Non-self Recognition, K. Fukase
 52. 2009.5.18-19, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会、神戸市産業振興センター、アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖クラスターの蛍光および PET イメージング、Eric R. O. Siwu¹、南香莉、長谷川功紀、野崎聡、金山洋介、渡辺恭良、小山幸一、田中克典、深瀬浩一
 53. 2009.5.18-19, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会、神戸市産業振興センター、ポスタータイトル：高速 6 π -アザ電子環状反応を用いた細胞表層への化学的標識と糖鎖エンジニアリング：細胞のインビボイメージング、南香莉、Eric.R.O. Siwu、田原強、野崎聡、渡辺恭良、小山幸一、田中克典、深瀬浩一
- 他 8 件
〔図書〕 (計 8 件)
1. K. Tanaka, K. Fukase, Chemical Approach to A Whole Body Imaging of Sialo-N-linked Glycans, In Topics in Current Chemistry volumes, SialoGlyco Chemistry and Biology, R. Gerardy-Schahn, P. Delannoy, and M. von Itzstein (eds), Springer, in press (2011). [査読有]
 2. 深瀬浩一, 田中克典, 新規標識反応を基盤とする糖鎖プローブの開発とインビボイメージング, 蛍光イメージング/MRI プローブの開発, シーエムシー出版, 2011, 35-43.
 3. 田中克典, 深瀬浩一, ペプチド・タンパク質、細胞の革新的標識法と PET による動態解析への応用, 次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略, シーエムシー出版, 2011, 119-126.
 4. Fujimoto, Y., Tanaka, K., Shimoyama, A., Fukase, K., Self and non-self recognition with bacterial and animal glycans, surveys by synthetic chemistry, Methods in Enzymology, 2010, 478 (Glycomics), 323-342.
 5. 田中克典, 深瀬浩一, 糖鎖の侵襲的イメージング, 「創薬研究への分子イメージング応用」, メディカルドゥ, 2010, 66-73
 6. 田中克典, 深瀬浩一, 糖鎖関連物質の非侵略的インビボイメージングによる診断法開発への展望, 『生体の科学』「糖鎖のかかわる病気」, (財)金原一郎記念医学医療振興財団/医学書院, 2010, 61 (2) 173-180
 7. 田中克典, 深瀬浩一, 糖鎖を用いた生体内イメージングとターゲティング, In Vivo Imaging and Targeting by Oligosaccharides and Related Molecules, 第三の生命鎖「糖鎖」を活用・制御するケミカルバイオロジー, 月刊バイオインダストリー, シーエムシー出版, 2010, 27 (2), 29-36.
 8. 田中克典, 深瀬浩一, 糖鎖のインビボバイオイメージング, 複合糖質の化学と最新応用技術, 正田晋一郎, 稲津敏行監修, 株式会社シーエム シー出版, 2009, 235-244.
6. 研究組織
(1) 研究代表者
深瀬 浩一 (FUKASE KOICHI)
大阪大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：80192722