

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 3月31日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21710232

研究課題名（和文） 癌特有の微小環境に応答する蛍光性小分子プローブの開発

研究課題名（英文） Design of a bioreductively-activated fluorescent probe for tumor hypoxia imaging

研究代表者 中田 栄司(NAKATA EIJI)

京都大学・エネルギー理工学研究所・講師

研究者番号：70467827

研究成果の概要（和文）：がんの低酸素環境に特異的な蛍光プローブをはじめ、新しい蛍光変化メカニズムに基づく蛍光プローブの合理的な設計方法を確立することに成功し、バイオイメージングにおいても、その有用性について確認することが出来た。

研究成果の概要（英文）：Rational design methodology of the novel fluorescent probe to detect the enzymatic activity not only in test tube but also in cell was developed. For example, the fluorescent probe which could be activated in the bioreductive condition can detect the tumor hypoxia. The fluorescent probe showed clear differences in fluorescence behavior between hypoxic and aerobic conditions in the live cell.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：ケミカルバイオロジー・バイオイメージングプローブ

1. 研究開始当初の背景

癌には、正常組織には存在しない癌特有の微小環境が形成されている。このような微小環境は、癌細胞であれば由来に関係なく存在しているため、これに応答する蛍光プローブの開発は、普遍的な癌の診断用プローブとして有用である。本申請提案当初は、癌の微小環境を標的とした検出プローブは、まだその数は少なく、様々な種類のプローブが望まれている状態であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、癌組織の低酸素環境に応答して蛍光が OFF から ON へと変化する

蛍光プローブを開発することを目指した。また、合理的な蛍光プローブの設計指針を得ることも期待された。

3. 研究の方法

バイオイメージングに有効とされる長波長励起可能で pH 感受性の蛍光色素である SNARF を基本骨格とし、低酸素細胞選択的な脱離基を導入したライブラリーを構築する。その初期スクリーニングは、酵素アッセイ系で評価し、最適化された蛍光プローブについて、低酸素条件と常酸素条件で培養した細胞を用いたイメージングやフローサイトメトリーによって、低酸素細胞への選択性を

評価し、in vivo イメージングまでの展開を視野に入れる。また、他にも様々な誘導体を設計・評価し、それらの活性と構造の相関を評価することで、バイオイメージングに有効な蛍光プローブの合理的設計の知見を得る。

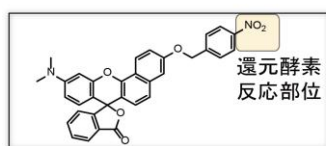
4. 研究成果

①癌低酸素環境特異的蛍光プローブの開発 (発表論文 13 および特許出願)

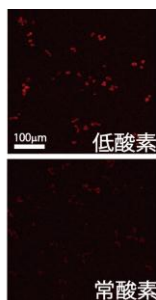
がんの低酸素環境に応答し、同時に周辺の pH 環境をセンシングできる蛍光プローブの開発をおこなった。

蛍光性レシオ型 pH プローブとして知られる SNARF のフェノール性水酸基に低酸素環境選択的に還元され、脱離することが知られているニトロベンジル基を導入した UTX-12 を設計・合成した。これら UTX-12 の水溶液中での分光学的特性を SNARF と比較して評価した。次に、ニトロ還元酵素によるニトロ基の還元過程を吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルにて評価した。また、異なる酸素環境下で調製した肝臓由来のマイクロソームや細胞での蛍光測定および蛍光イメージングを評価した。

UTX-12 は、水溶液中においてラクトン構造を形成しているため、SNARF と比較してほぼ無蛍光であった。一方、ニトロ還元酵素がニトロ基を還元するのをトリガーとして、SNARF が放出され、強い蛍光を発することが測定確認された。このことから、ニトロ基の還元をトリガーとして、SNARF が放出されることが明らかとなった。また、放出後の SNARF は本来の pH プローブとしての機能を保持しており、反応液の pH に応じた蛍光波長の変化が確認された。さらに異なる酸素環境下で調製したマイクロソームおよび細胞内においては、低酸素環境選択的に強い蛍光が確認された。これらのことから、UTX-12 は低酸素環境選択的に活性化される蛍光性 pH プローブであることが明らかとなった。



酸素濃度の違いで異なる反応性を利用し、低酸素環境のイメージングに成功

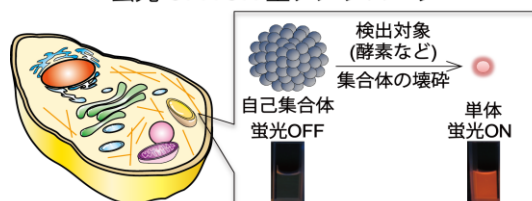


②SNARF を基本骨格とした蛍光プローブの設計戦略(発表論文 12 および投稿準備中データ)

標的物質の非侵襲的かつ特異的な検出を可能とする蛍光プローブは、生命機能を理解

するための有力なツールとなる。その蛍光プローブの設計には検出対象との選択的な反応前後におけるシグナル変化をいかに誘起するかが重要であり、そのための合理的な設計戦略がこれまでもいくつか報告されている。しかし、検出対象が有する特性は多様であるため、我々にとっては多くの蛍光プローブの設計戦略の中から、目的に合わせて選択することが有効と考えられる。そのためにも、様々な指標によって定義される蛍光プローブの設計戦略が必要となる。そこで①の研究過程で、pH 感受性蛍光色素 SNARF を母骨格とし、そのフェノール性水酸基に検出対象との反応部位を導入した一群の蛍光プローブを設計・評価し、その構造と蛍光特性の相関について系統的に評価した。その結果、我々の設計した SNARF 骨格を基にした蛍光プローブは、導入する反応部位の疎水性というこれまでにない指標に基づいて蛍光シグナル変化を定義できることが明らかとなった。さらには、その疎水性を指標とすることで望みの蛍光応答性を有する蛍光プローブを合理的に設計することも確認した。また、その蛍光変化メカニズムは水溶液中における蛍光プローブの自己集合体形成に起因する事が明らかとなった。これらの知見を基に標的酵素の細胞内での活性を評価するために設計した蛍光プローブは、試験管内同様、細胞内においても期待通りの機能を発揮する事が確認された。

蛍光 OFF/ON 型ナノプローブ



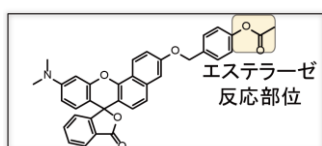
細胞内酵素をトリガーとした蛍光のスイッチングを実現

③細胞内 pH 計測に適した新規 SNARF 誘導体の設計とその機能評価(発表論文 12)

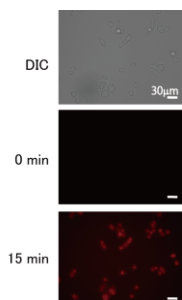
細胞内 pH は、細胞機能の調節因子として働いており、その計測は細胞内反応の制御機構を理解する上で重要である。細胞内 pH を非侵襲的に高感度かつ簡便に計測する手段として、pH 感受性蛍光プローブを細胞内に導入して行う計測が有効である。様々な pH 感受性蛍光プローブの中でも SNARF は、レシオメトリーによる正確な pH の計測が可能ため、有用である。SNARF を細胞内に導入して使用するためには、SNARF のフェノール性水酸基(OH 基)を保護することで脂溶性を高め、細胞膜を透過させる戦略が有効である。細胞内に導入された SNARF 誘導体は加水分解され、本来の SNARF としての機能を回復し、pH の計測が可能となる。しかし

ながら、従来の誘導体は、加水分解前に既に蛍光を有しているため、残存すると正確な pH 測定に支障をきたす。また、洗浄操作なしでは細胞内外の区別も困難である。そこで②で示した戦略に基づき、初期蛍光がなく、かつエステラーゼ応答性を有する改良型 SNARF(UTX-40)を設計した。

UTX-40 は設計通り、水溶液中においてほぼ無蛍光であり、脱アセチル化で蛍光強度が著しく上昇することが確認された。また SNARF-OAc、SNARF-OAM と比べて細胞内への取り込みが亢進していることも明らかとなった。最終的には、UTX-40 を用いての実験の細胞内 pH の計測および薬剤添加に伴う細胞内 pH 変化の追跡までを達成した。

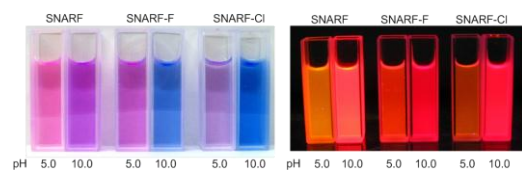


洗浄操作なしにナノプローブと細胞内エステラーゼとの反応の可視化に成功



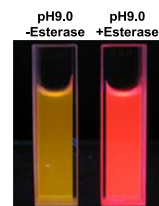
④細胞内 pH 測定のための新たな SNARF 誘導体の開発 (発表論文 10)

細胞内 pH を計測するための③とは別の戦略として、蛍光色素骨格の疎水性を高めた新たな SNARF 誘導体を設計・評価した。この SNARF 誘導体は、従来の SNARF に比べ、疎水性が高いため、親水性基の保護の必要がなく、そのまま細胞内へと効率的に導入することが可能であった。さらに、蛍光波長が従来の SNARF と比較し長波長化することに成功しており、よりバイオイメージングに適した誘導体を獲得することに成功した(下図)。



⑤エステラーゼ応答性レシオ型蛍光プローブの開発(発表論文 11)

SNARF の有するレシオ型 pH プローブとしての特徴をうまく利用することで、レシオ型の酵素応答プローブの開発も可能と着想した。そこで、SNARF の pH 感受性に関与するフェノール性水酸基を②の戦略とは逆に親水性が高く、エステラーゼで脱保護される置換基で保護することにより、蛍光性かつ pH 非感受性の SNARF 誘導体を設計した。設計通り、エステラーゼと反応することで、色調が大きく変化するレシオ型蛍光プローブの開発に成功した(下図)。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件)

(原著論文)

1. Masafumi Inoue, Takashi Konno, Kazuki Tainaka, Eiji Nakata, Hiro-o Yoshida, Takashi Morii, “Positional effects of phosphorylation on the stability and morphology of tau-related amyloid fibrils”, *Biochemistry*, Vol.51, No.7, 1396-1406, 2012. (DOI: 10.1021/bi201451z)
2. Eiji Nakata, Fong Fong Liew, Chisana Uwatoko, Shigeki Kiyonaka, Yasuo Mori, Yousuke Katsuda, Masayuki Endo, Hiroshi Sugiyama and Takashi Morii, “Zinc-Finger Proteins for Site-Specific Protein Positioning on DNA-Origami Structures”, *Angew Chem. Int. Ed.*, Vol.51, No.10, pp.2421-2424, 2012. (DOI: 10.1002/anie.201108199)
3. Yoshihiro Uto, Syota Yamamoto, Ryota Takeuchi, Yoshinori Nakagawa, Keiji Hirota, Hiroshi Terada, Shinya Onizuka, Eiji Nakata and Hitoshi Hori, “Effect of the Gc-derived Macrophage-activating Factor Precursor (preGcMAF) on Phagocytic Activation of Mouse Peritoneal Macrophages”, *Anticancer Research*, Vol. 31, pp. 2489-2492, 2011. (<http://ar.iijournals.org/content/31/7/2489.abstract>)
4. Eiji Nakata, Masato Koizumi, Yohei Yamashita, Kenta Onaka, Yoshinori Sakurai, Natsuko Kondo, Koji Ono, Yoshihiro Uto and Hitoshi Hori, “Design, Synthesis and Destructive Dynamic Effects of BODIPY-containing and Curcuminoid Boron Tracelogs for Neutron Dynamic Therapy”, *Anticancer Research*, Vol. 31, pp. 2477-2482, 2011. (<http://ar.iijournals.org/content/31/7/2477.abstract>)
5. Fong Fong Liew, Hironori Hayashi, Shun Nakano, Eiji Nakata, Takashi Morii, “A ribonucleopeptide module for effective conversion of an RNA aptamer to a fluorescent sensor”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.19, No.19, pp.5771-5775, 2011. (DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.031)
6. Fong Fong Liew, Tetsuya Hasegawa, Masatora Fukuda, Eiji Nakata, Takashi

- Morii, "Construction of Dopamine Sensors by Using Fluorescent Ribonucleopeptide Complexes", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.19, No.15, pp.4473-4481, 2011. (DOI: 10.1016/j.bmc.2011.06.031)
7. Shun Nakano, Eiji Nakata and Takashi Morii*, "Facile conversion of RNA aptamers to modular fluorescent sensors with tunable detection wavelengths", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol.21, No.15, pp.4503-4506, 2011. (DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.120)
 8. Atsushi Ikeda*, Yoshihiko Kawai, Jun-ichi Kikuchi, Motofusa Akiyama, Eiji Nakata, Yoshihiro Uto and Hitoshi Hori, "Formation and regulation of fullerene-incorporation in liposomes under the phase transition temperature", *Org. Biomol. Chem.*, Vol.9, p2622-2627, 2011. (DOI: 10.1039/c0ob01030h)
 9. Chiaki Abe, Yoshihiro Uto*, Takashi Nakae, Yuuya Shinmoto, Keiichiro Sano, Hiroko Nakata, Mizue Teraoka, Yoshio Endo, Hiroshi Maezawa, Shin-ichiro Masunaga, Eiji Nakata and Hitoshi Hori*, "Evaluation of *In Vivo* Radiosensitizing Activity of Etanidazole as Hypoxic Cell Radiosensitizer Using Tumor-bearing Chick Embryo.", *J. Radiat. Res.*, Vol.52, p208-214, 2011. (DOI: 10.1269/jrr.10122)
 10. Eiji Nakata*, Yoshijiyo Nazumi, Yoshihiro Yukimachi, Yoshihiro Uto, Hiroshi Maezawa, Toshihiro Hashimoto, Yasuko Okamoto, and Hitoshi Hori*, "Synthesis and photophysical properties of new SNARF derivatives as dual emission pH sensors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol.21, No.6, pp.1663-1666, 2011. (DOI: 10.1246/cl.2010.734)
 11. Eiji Nakata*, Yoshihiro Yukimachi, Yoshijiyo Nazumi, Yoshihiro Uto, Toshihiro Hashimoto, Yasuko Okamoto, and Hitoshi Hori*, "Design of a SNARF-based ratiometric fluorescent probe for esterase", *Chemistry Letters*, Vol.39, No.7, pp.734-735, 2010. (DOI: 10.1246/cl.2010.734)
 12. Eiji Nakata*, Yoshihiro Yukimachi, Yoshijiyo Nazumi, Yoshihiro Uto, Hiroshi Maezawa, Toshihiro Hashimoto, Yasuko Okamoto and Hitoshi Hori*, "A newly designed cell-permeable SNARF derivative as an effective intracellular pH indicator", *Chemical Communications*, Vol.46, No.20, pp.3526-3528, 2010. (DOI: 10.1039/c003167d)
 13. Eiji Nakata*, Yoshihiro Yukimachi, Hirokazu Kariyazono, Seongwang Im, Chiaki Abe, Yoshihiro Uto, Hiroshi Maezawa, Toshihiro Hashimoto, Yasuko Okamoto and Hitoshi Hori*, "Design of a bioreductively-activated fluorescent pH probe for tumor hypoxia imaging", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.17, No.19, pp.6952-6958, 2009. (DOI: 10.1016/j.bmc.2009.08.037)
 14. Matthias A. Brun, Kui-Thong Tan, Eiji Nakata, Marlon J. Hinner and Kai Johnsson*, "Semisynthetic fluorescent sensor proteins based on self-labeling protein tags", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 131, No. 16, pp. 5873-5884, 2009. (DOI:10.1021/ja900149e)
 15. Arnaud Gautier, Eiji Nakata, Grazvydas Lukinavicius, Kui-Thong Tan and Kai Johnsson*, "Selective cross-linking of interacting proteins using self-labeling tags", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 131, No. 49, pp. 17954-17962, 2009. (DOI: 10.1021/ja907818q)
- (総説・解説)
16. 中田 栄司, 森井 孝, 宇都 義浩, 堀 均, "がんの特異的な検出を目指した蛍光イメージング法の最近の展開", *放射線生物研究* 46(2), 2011 P 145 ~ 157
 17. Hitoshi Hori, Yoshihiro Uto, Eiji Nakata, "Medicinal electronics bricolage design of hypoxia-targeting antineoplastic drugs and invention of boron tracedrugs as innovative future-architectural drugs", *Anticancer Res.*, **30**, 3233-3242 (2010).
 18. Hangxiang Wang, Eiji Nakata and Itaru Hamachi*, "Recent Progress in Strategies for Creation of Protein-based Fluorescent Biosensors", *ChemBioChem*, Vol.10, No.16, pp.2560-2577, (2009).
 19. 安部 千秋, 宇都 義浩, 遠藤 良夫, 新元 優也, 中島 宏一郎, 佐野 圭一郎, 佐々木 有紀, 皆巳 和賢, 前澤 博, 増永 慎一郎, 中田 栄司, 堀 均, "次世代動物実験系としての腫瘍移植鶏卵の構築と放射線照射による腫瘍成長阻害活性", *放射線生物研究*, Vol.44, No.2, 233~241 頁, 2009年6月.
- [学会発表] (計 41 件)
1. (招待発表)中田 栄司, RNA 高精度検出用蛍光プローブ, 大学シーズ説明発表会, 2012/1/27, 京都リサーチパーク
 2. (招待発表)中田 栄司, バイオイメージングを指向した蛍光プローブの新しい設計法の開発, 第2回分子ナノテクノロジーセンターシンポジウム, 2012/3/13, 兵庫県立大学
 3. 松本 桂彦, 中田 栄司, 森井 孝, 準安定

- 二重鎖を用いた RNA 配列認識 PNA 蛍光センサー, 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 2011 年 9 月 12 日-14 日, つくば国際会議場
4. 中田 栄司, 他, RNA 高精度検出用蛍光プローブ, グローバル COE「地球温暖化時代のエネルギー科学拠点」産学連携シンポジウム, 2011/12/15, 京都テルサ
 5. 中田 栄司 他, 細胞内 pH 計測用自己集合型蛍光プローブ, グローバル COE「地球温暖化時代のエネルギー科学拠点」産学連携シンポジウム, 2011/12/15, 京都テルサ
 6. 中田 栄司 他, タウタンパク質由来の凝集性ペプチドによるアミロイド線維形成能の評価, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25-28 日, 慶応大学
 7. 松本 桂彦・中田 栄司・森井 孝, 準安定複合体を利用した RNA 検出蛍光プローブの開発, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25-28 日, 慶応大学
 8. 西口泰裕・LIEW Fong Fong・中田 栄司・森井 孝, Zinc Finger protein を介した DNA origami 上への機能性タンパク質の配置, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25-28 日, 慶応大学
 9. 田村 友樹・仲野 瞬・中田 栄司・森井 孝, RNA アプタマーを用いた機能性リボスクレオペプチドの段階的構築, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25-28 日, 慶応大学
 10. Matsumoto K., Nakata E., Saito I., Morii T. Sequence selective RNA detection by metastable PNA/RNA fluorescence probe, The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, 2011 年 11 月 9 日~11 日,
 11. 松本 桂彦・中田 栄司・森井 孝, 高い DNA/RNA 配列認識能を有する PNA 蛍光センサー, 生体関連化学部会若手の会 23 回サマースクール, 2011 年 7 月 22-23 日, 広島
 12. 田村 友樹・仲野 瞬・中田 栄司・森井 孝, RNP を用いたモジュール型蛍光センサーの作製, 生体関連化学部会若手の会 23 回サマースクール, 2011 年 7 月 22-23 日, 広島
 13. 西口 泰裕・中田 栄司・森井 孝, 生体関連化学部会若手の会 23 回サマースクール, 2011 年 7 月 22-23 日, 広島
 14. 松本 桂彦・中田 栄司・森井 孝, 高い配列認識能をもつ PNA 蛍光センサーによる RNA 検出, 生体関連化学部会第 26 回若手フォーラム, 2011/9/11, 筑波大学
 15. 中田 栄司 他, DNA origami 上への機能性タンパク質固定化技術の開発, 第 5 回バイオ関連化学シンポジウム, 2011 年 9 月 12 日-14 日, つくば国際会議場
 16. Tamura T., Nakano S., Nakata E., Morii T., Facile conversion of RNA aptamers to modular fluorescent sensors, The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, 2011 年 11 月 9 日~11 日, Hokkaido
 17. Nakata E., 他 Development of the immobilization technology of functional proteins on DNA origami, The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, 2011 年 11 月 9 日~11 日, Hokkaido.
 18. Ngo T. A., Nakata E., Liew F. F., Nishiguchi Y., Morii T., Development of the attachment technology of functional proteins on DNA origami, 11th iCeMS International Symposium, 2011 年 12 月 6 日, Kyoto.
 19. 中田 栄司 他, 細胞内 pH 計測により適合した新規 SNARF 誘導体の設計, 第 12 回生命化学研究会, 2010.1.8-9., 福井県 芦原温泉 清風荘
 20. 中田 栄司 他, 細胞内 pH 計測に適した新規 SNARF 誘導体の設計とその機能評価, 日本化学会第 90 春季年会, 2010.3.26., 近畿大学 本部キャンパス
 21. 行待 芳浩, 中田 栄司 他, 細胞内 pH の計測に適した改良型 SNARF の設計とその評価, 日本薬学会第 130 年会, 2010.3.29., 岡山県 桃太郎アリーナ
 22. 中田 栄司 (招待講演), 新しい蛍光制御機構に基づく酵素応答性蛍光プローブの開発, 第 1 回徳島大学研究者との集い, 2010 年 6 月 22 日, 大阪
 23. 中田 栄司 (招待講演), 新しい蛍光制御機能に基づく酵素応答性蛍光プローブの開発, 第 9 回国際バイオ EXPO, 2010 年 7 月 1 日, 東京
 24. 中田 栄司, 新しい蛍光制御機構に基づく酵素応答性蛍光プローブの開発, 第 10 回エンジニアリングフェスティバル, 2010 年 9 月 17 日, 徳島
 25. 中田 栄司 (招待講演), 新しい蛍光制御機構に基づく酵素応答性蛍光プローブの開発, 「医工連携をめざした生体光計測」フォーラム, 2011 年 3 月 4 日, 徳島
 26. Eiji Nakata 他, Development of novel cell-permeable SNARF derivative as an intracellular fluorescent pH indicator, Pasific Chem 2010, 2010 年 12 月 20 日, Hawaii
 27. 中田 栄司 他, SNARF を基本骨格とした蛍光プローブの設計戦略, 日本化学会第 91 春季年会, 2011 年 3 月 28 日, 横浜
 28. 堀 均, 中田 栄司, 他, ダイナミックドラッグ創生へのアプローチ - ボロントレースドラッグ仕様 BODIPY 含有抗酸化物質のメディシナルケミストリー, 第 14 回バイオ治療法研究会学術集会, 2010 年 12 月 11 日, 福岡
 29. 中田 栄司 他, SNARF を基本骨格とした蛍光プローブの合理的設計戦略, 第 4 回バイオ

- 関連化学シンポジウム, 2010年9月25日, 大阪
30. 中田 栄司 他, がん細胞内 pH を検出するための蛍光性 pH インジケータの開発, 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010年9月23日, 大阪
 31. Hitoshi Hori, Eiji Nakata and Yoshihiro Uto, Design of boron tracedrug phenolic BODIPY-containing antioxidants as autopsy/virtopsy imaging agents, 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010年9月23日, 大阪
 32. 那住 善治郎, 中田 栄司 他 蛍光プローブの合理的設計を目指した SNARF 誘導体の自己集合化能についての検討, 第 22 回生体機能関連化学若手の会サマースクール, 2010年7月16日, 愛知
 33. 中田 栄司 他, 外部刺激応答型蛍光プローブの開発と低酸素細胞の選択的可視化への応用, 第 16 回国際癌治療増感研究会, 2010年6月19日, 岐阜
 34. 中田 栄司 他, 新規な細胞膜透過性 SNARF 誘導体による細胞内 pH の効果的な計測, 日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回年会, 2010年5月19日, 東京
 35. 中田 栄司 他, 癌低酸素環境で選択的に機能する蛍光性 pH プローブの開発, 生体機能関連若手の会サマースクール 2009, 2009.7.13., 関西セミナーハウス
 36. Eiji Nakata et. al., Design of a Bioreductively-Activated Fluorescent pH Probe for Tumor Hypoxia Imaging, 2nd Switzerland-JapanBiomolecular Chemistry Symposium 2009, 2009.9.11-12., 東京
 37. 中田 栄司 他, がん低酸素環境を標的とした蛍光性 pH プローブの開発, 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム 第 12 回バイオテクノロジーシンポジウム, 2009.9.15., 九州大学医系キャンパス・百年記念講堂
 38. 行待 芳浩, 中田 栄司 他, 細胞内 pH の計測を志向した改良型 SNARF の設計とその評価, 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム 第 12 回バイオテクノロジーシンポジウム, 2009.9.15., 九州大学医系キャンパス・百年記念講堂
 39. 行待 芳浩, 中田 栄司 他, 効果的な細胞内 pH の計測を目指した改良型 SNARF の設計とその評価, 第 24 回生体機能関連化学若手フォーラム, 2009.9.16., 九州大学医系キャンパス・百年記念講堂
 40. 中田 栄司 他, 合理的にデザインされた蛍光プローブの開発, 分子化学研究会, 2009.10.17., 大阪府 箕面市 みのお山荘
 41. 中田 栄司 他, Bioreductively-Activated Fluorescent pH Probe for Tumor Hypoxia Imaging, 第 7 回がん低酸素とハイポキシア研究会,

2009.12.5-6., 京都大学吉田キャンパス 本部構内 百周年時計台記念館

〔図書〕 (計 2 件)

1. Eiji Nakata, FongFong Liew, Shun Nakano and Takashi Morii, "Recent progress in the construction methodology of fluorescent biosensors based on biomolecules", "Biosensors for Health, Environment and Biosecurity / Book 1", ISBN 978-953-307-155-8.
2. 浜地 格, 中田 栄司, "レクチンチップ", "バイオチップ実用化ハンドブック", pp. 187-195, 株式会社 NTS, 東京, 2010.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

発明者: 森井 孝, 中田 栄司, 松本桂彦
権利者: 京都大学
種類: 特許
番号: 特願 2011-244709
出願年月日: 平成 23 年 11 月 8 日
国内外の別: 国内

名称: ナノ集合体

発明者: 中田 栄司, 堀 均, 宇都 義浩・行待 芳浩
権利者: 徳島大学
種類: 特許
番号: 特願 2010-129211
出願年月日: 平成 22 年 6 月 4 日
国内外の別: 国内

名称: 蛍光プローブ

発明者: 中田 栄司, 堀 均, 宇都 義浩
権利者: 徳島大学
種類: 特許
番号: 特願 2010-27884
出願年月日: 平成 22 年 2 月 10 日
国内外の別: 国内

名称: RNA 高精度検出用蛍光プローブ

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
京都大学・エネルギー理工学研究所・生物機能科学研究分野・森井研究室
http://www.iae.kyoto-u.ac.jp/material/a-12_j.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 栄司 (NAKATA EIJI)

京都大学・エネルギー理工学研究所・講師
研究者番号: 70467827