

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 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：12601
 研究種目：新学術領域研究（計画研究）
 研究期間：2008～2012
 課題番号：20117003
 研究課題名（和文） 活性酸素シグナル応答機構の解明を目指した新規蛍光プローブ・イメージング技法の開発
 研究課題名（英文） Development of novel fluorescence probes and imaging technologies for elucidating the mechanism of cellular signaling and responses induced by ROS
 研究代表者
 浦野 泰照 (URANO YASUTERU)
 東京大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：20292956

研究成果の概要（和文）：ROS・RNSの細胞内情報伝達制御分子としての役割を明らかにすることを旨とし、これら活性種の「生きている状態」の生物試料でのイメージング達成する全く新たなイメージングプローブ類の設計・開発を行った。具体的には、過酸化水素、アクロレイン、グルタチオンS-トランスフェラーゼ活性をそれぞれ鋭敏に検出する蛍光プローブや、細胞からの漏出が少なく長時間観測に適したhROS及びRNS検出蛍光プローブ、in vivoでの次亜塩素酸検出NIR蛍光プローブ、hROS検出生物発光プローブの開発などに成功し、画期的なイメージング例を得ることに成功した。

研究成果の概要（英文）：For elucidating the functions of ROS and RNS as intracellular signaling molecules, we aimed at developing novel optical imaging probes which afford their live-imaging in living biological samples. We have succeeded in developing fluorescence probes for hydrogen peroxide, acrolein, and the enzymatic activity of glutathione S-transferase, those for highly ROS and NO which has much desired property of intracellular retention for the long-period observation, that for hypochlorite with NIR emitting capability, and luminescence probes for detecting hROS. We also have succeeded to obtain various striking images of each ROS and RNS in living cells and animals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	12,300,000	3,690,000	15,990,000
2009年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2010年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2011年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2012年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
総計	55,100,000	16,530,000	71,630,000

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：蛍光プローブ・活性酸素種・シグナル・親電子性活性種・イメージング

1. 研究開始当初の背景

活性酸素種(ROS)・窒素種(RNS)は、主に生体に傷害を与える疾患関連分子群としてこれまでも大きな注目を集めてきたが、最近では生細胞内外におけるセンシング・シグナ

ル応答に関与する分子としての側面に大きな注目が集まっている。特に、様々な親電子性活性種の生成と特異的なタンパク質修飾に基づく細胞応答については、研究開始当初世界的に研究が盛んになりつつあり、生細胞

での観測を実現する技法の確立は焦眉の急であった。

このような中、筆者らは従来から、個々の ROS、RNS の反応性は化学的な観点から見ると極めて多様であることから、疾患関連分子としての役割も大きく異なると考え、個々の ROS、RNS を精確に区別して検出可能な蛍光プローブ群を開発してきた。従前、蛍光プローブは主に試行錯誤的に開発されてきたため、上記目的を達する蛍光プローブの開発は困難であったが、筆者は独自の理論に基づく物理有機化学的研究を遂行し、極めて汎用性の高い蛍光プローブの論理的設計法の確立に世界で始めて成功した。実際本設計法に基づき、本新学術領域計画研究を開始する以前に、10 種類を超える特異的 ROS、RNS 検出蛍光プローブの開発に成功し、これらを活用し様々な新規生細胞応答の可視化に成功してきた。開発に成功したプローブは、いずれもすぐに生細胞系・生体系への適用が可能であるなど極めて実用的であり、実際開発した数種のプローブは全世界で市販化され、数多くの生物・医学研究に用いられるようになってきている。

しかしながら、以下記述するように、小分子プローブの細胞内局在性や細胞からの漏出の問題、さらにはより高次の生体システムである動物モデルにおけるイメージングを達するプローブ、可視化技法の開発は未達であり、ROS シグナル応答の全容解明には、まだ遠いのが実情であった。

2. 研究の目的

本計画研究課題では、細胞内情報伝達機構の制御分子としての活性酸素種(ROS)・窒素種(RNS)の役割を徹底的に明らかにすることを目指し、「生きている状態」の生物試料のどこで、どのタイミングで、どの種の ROS 二次シグナル活性種が生成し、どのターゲット蛋白質が修飾されたのかを、リアルタイムに観測することを実現する蛍光プローブ類の開発を行う。特に、生細胞、生体材料、実験動物個体での各種 ROS、RNS、親電子性活性種のリアルタイムイメージングを達成する各種プローブの開発と観測技法の確立に注力して研究を行う。具体的には、(1) 生細胞内での長時間観測を実現する ROS、RNS 蛍光プローブ、(2) 親電子性活性種イメージングプローブ、(3) ROS、RNS の産生を空間分解能高くイメージングするためのプローブ局在化技法、(4) 過酸化水素検出蛍光プローブ、(5) 動物個体内の hROS 産生を *in vivo* で検出可能なイメージングプローブ・技法の確立を目指す。

3. 研究の方法

各種蛍光プローブ、生物発光プローブ群の

開発は、筆者がこれまでに確立してきた独自のプローブ設計法(光誘起電子移動に基づく設計法、分子内 spiro 環化に基づく設計法)をフルに活用して行っていく。プローブの開発が完了したならば、筆者の研究室で基礎的な機能の検証を行う。機能が確認されたプローブ類については、他の計画班・公募班研究者に速やかに提供し、領域全体の大きな目標の達成に寄与していく。

4. 研究成果

(1) ROS、RNS の長時間観測を実現する細胞内滞留性の高い蛍光プローブの開発

筆者らがこれまでに開発することに成功してきたフルオレセインを分子骨格とする ROS、RNS 蛍光プローブである APF 類、DAF 類は、プローブの細胞内からの漏出が激しいため長時間の観察ができないという欠点を有していた。そこでより細胞内滞留性を向上させるべく、分子骨格としてカルセインを採用した蛍光プローブの開発を行い、新たに APC、DACA1 類の開発に成功した。

具体的には、APC、DACA1 類の ROS、RNS プローブとしての機能は APF、DAF 類とほぼ同等であるが、生細胞に負荷して長時間観測した結果、細胞内からの漏出は極めて低く、細胞内滞留性の高い蛍光プローブであることが明らかとなった。実際、APC 負荷した HL60 細胞、DACA1 を負荷した BAEC 細胞を用いて、薬物刺激による ROS、RNS の検出を試みたところ、従来のプローブでは検出不可能であった低容量刺激でもその発生を検出可能であること、1 時間を超える長時間観測を行っても、検出感度の低下がほとんど見られないことが明らかとなった。

さらに、DACA1 はカルセインを分子骨格としているため、中性付近 pH であっても、少しの pH 変化で大きな蛍光強度の変化が見られてしまう欠点を有しており、これを克服すべく蛍光団に塩素原子を導入した DC1-DACA1 を開発した。本プローブは、pH 5 程度まで安定した蛍光強度を示す RNS プローブであることが確認され、実際本プローブを AM エステルへと誘導体化したプローブを活用することで、生細胞中で発生するごく少量の NO の検出に成功した。本プローブ類は、今後の ROS、RNS 研究に大きな貢献をもたらすものと期待しており、実際本新学術領域研究内での共同研究を現在遂行中である。

(2) Acrolein の高感度検出を可能とするランタノイド蛍光プローブの開発

本新学術領域では、分子状酸素の感原生物である通常の ROS や NO などの RNS だけでなく、様々な親電子性活性種による蛋白質修飾も大きな研究課題である。そこで代表的な親電子性活性種である acrolein の選択的、

高感度検出を可能とする蛍光プローブの開発を行った。

Acrolein は aniline 類と反応し、分子内 Skraup 反応によって quinoline 類を生成することが知られている。そこで本反応を acrolein 検出反応として用い、quinoline 部位の励起からのランタノイド錯体へのエネルギー移動を原理とする、時間分解蛍光プローブを設計・開発した。本プローブ自身は、acrolein との反応前は無蛍光であるが、acrolein と特異的に反応することで、Eu-DTPA 錯体へのエネルギー移動が可能なアンテナ部位として quinoline を生成し、acrolein 検出が可能であることが明らかとなった。さらに本プローブは Eu 錯体をベースとするものであることから、時間分解蛍光測定により、血漿中に存在する生理活性物質による自家蛍光の影響を全く受けずに、acrolein の検出、定量が可能であることが明らかとなり、臨床検体や細胞系でのイメージングに有利であることが明らかとなった。

(3) タグ蛋白質との組み合わせによるプローブの細胞内局在制御

SNAP、Halo などの小分子を結合させる活性を有するタグ蛋白質技術を活用し、特定の蛋白質への ROS、RNS シグナルを高選択的に検出可能な新たな蛍光検出技術の開発を開始した。本目的には、細胞に滞留しない washable な蛍光プローブの開発が必須である。そこで SNAP 基質となるベンジルグアニン構造、Halo 基質となるクロロアルキル構造を有する各種蛍光団誘導体を開発し、生細胞への負荷、余剰プローブの洗浄操作に最も適している骨格を検討した。その結果、脂溶性の比較的高いフルオレセイン誘導体である TokyoGreen と、ベンジルグアニンの組み合わせが非常によい特性を示すことが明らかとなった。本プローブはそれ自身、緑色蛍光の washable SNAP 基質として極めて有効であることが、SNAP 発現培養細胞を用いた検討から確認され、最終目的とする washable な ROS、RNS プローブ母核として理想的な特性を有することが明らかとなった。

(4) 過酸化水素特異的蛍光プローブの開発

次に、 α -ジケトン構造を有する化合物が過酸化水素と特異性高く反応し、二分子の安息香酸誘導体に分解する性質を活用し、過酸化水素と反応する前はほぼ無蛍光であり、反応後は強い蛍光を発するようになる新規蛍光プローブ NBzF をデザイン、開発した。NBzF の α -ジケトン部位は低い LUMO を持つため、分子内光誘起電子移動により蛍光が消光しているが、これが過酸化水素との反応によって高い LUMO を持つ安息香酸類に変化するため、生成物は強い蛍光を発する。本プローブ

は、同じパーオキシド構造を持つパーオキシナイトライトとは若干の反応性を有するものの、従来の過酸化水素プローブに比して高い選択性を有し、かつ大きな蛍光強度変化を示すことが明らかとなった。実際本プローブを用いて、PMA 刺激による RAW 264.7 マクロファージ細胞内、あるいは EGF 刺激によるヒト扁平上皮がん A431 細胞内の過酸化水素生成の可視化に、それぞれ高い S/N 比で成功した。

さらにより細胞内滞留性に優れたプローブとして、カルセインを分子骨格とする過酸化水素蛍光プローブ BzCa を設計・合成した。BzCa は、NBzF とほぼ同等の優れた過酸化水素との反応速度、選択性を有し、過酸化水素との反応で約 100 倍の蛍光強度上昇を示すことが確かめられたため、これを用いた長時間生細胞イメージングを行った。その結果、細胞外へのプローブの漏出は 1 時間を超えてもほぼ見られず、微量の過酸化水素生成の数時間にわたるライブイメージングが可能であることが明らかとなった。さらにプローブを用いて、EGF 刺激による A431 細胞内の過酸化水素生成を詳細に検討したところ、同一培養ディッシュ内であっても、細胞環境によって過酸化水素生成が多い細胞塊と少ない部分が存在することも明らかとなり、過酸化水素の細胞内シグナル分子としての機能を示唆するデータを得ることに成功した。

(5) hROS の生物発光イメージングを可能とするルシフェリンプローブの開発

ホタルルシフェリン類を基本骨格とし、hROS と反応するまではその発光が抑えられているが、hROS と反応後は通常ルシフェリン類と同様に発光するプローブを、分子内光誘起電子移動を活用して開発した。より具体的には、アミノルシフェリンのアミノ基上にアルキル置換基を導入してもその発光特性は失われないことをまず見出し、この知見を元に、電子供与性部位を分子内に有し、これが hROS との反応で脱離するアミノルシフェリンプローブを設計、開発した。本プローブはルシフェラーゼの基質となるものの、ほとんど生物発光を示さないが、これが hROS と反応すると高い生物発光を示す生成物へと変換されることが確認され、世界初の hROS 検出生物発光プローブとして機能することが明らかとなった。

次に本プローブによる in vivo hROS イメージングを試みた。まず、全身にルシフェラーゼを発現したトランスジェニックラットにプローブを腹腔内注射によって導入し、その後さらに、微量の次亜塩素酸を腹腔内に注射し、その前後での生物発光強度の変化を観測した。その結果、次亜塩素酸の注入量に比例した生物発光の伸びが観測され、定量的な

in vivo hROS イメージングが可能であることが明らかとなった。さらに、ザイモザンとPMAを順次腹腔内に注射することで急性炎症を惹起させ、PMA 投与前後での生物発光イメージングを行った。その結果、腹腔内での有意な生物発光強度伸びが観測され、世界初のactivatable 生物発光プローブによる急性炎症イメージングが達成された。

(6) 化学プローブの正しい理解と使用方法に関する技術講習会の開催

本新学術領域研究の外部に対する啓蒙活動の一環として、生物系研究者を対象とする有機小分子蛍光プローブの技術講習会を開催し、蛍光プローブの分子設計・合成と、細胞・動物系へのアプリケーションまでをカバーする講義、及び実際のプローブを用いた生細胞観察実習を行い、化学プローブを活用したイメージングを行う際の注意点、TIPSなどを実地で指導、解説した。

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 28 件、すべて査読有り)

1. Sakabe M, Asanuma D, Kamiya M, Iwatate JR, Hanaoka K, Terai T, Nagano T, Urano Y: Rational Design of Highly Sensitive Fluorescence Probes For Protease and Glycosidase Based on Precisely Controlled Spirocyclization. *J. Am. Chem. Soc.* 135: 409-14, 2013. doi: 10.1021/ja309688m.
2. Kojima R, Takakura H, Ozawa T, Tada Y, Nagano T, Urano Y: Rational Design and Development of Near-Infrared-Emitting Firefly Luciferins Available In Vivo. *Angew Chem Int Ed Engl.* 52: 1175-1179, 2012. doi: 10.1002/anie.201205151
3. Urano Y: Novel live imaging techniques of cellular functions and in vivo tumors based on precise design of small molecule-based 'Activatable' fluorescence probes. *Current Opinion in Chemical Biology* 16:602-608, 2012. doi:10.1016/j.cbpa.201210023
4. Kobayashi T, Komatsu T, Kamiya M, Campos C, González-Gaitán M, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: Highly Activatable and Environment-insensitive Optical Highlighters for Selective Spatiotemporal Imaging of Target Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 134: 11153-11160, 2012. doi: 10.1021/ja212125w
5. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Piao W, Kusakabe M, Saito N, Terai T, Okabe T, Nagano T: Development of NIR fluorescent dyes based on Si-rhodamine for in vivo imaging. *J Am Chem Soc.* 134: 5029-31, 2012. doi: 10.1021/ja210375e.
6. 浦野泰照: "Activatable" 蛍光プローブの開発に基づく高感度術中がん部位検出の実現 *薬学雑誌* 132: 397-406, 2012. doi: 10.1248/yakushi.132.397.
7. Urano Y, Sakabe M, Nobuyuki Kosaka, Ogawa M, Mitsunaga M, Asanuma D, Kamiya M, Young MR, Nagano T, Choyke PL, Kobayashi H: Rapid Cancer Detection by Topically Spraying a Gamma-glutamyltranspeptidase-activated Fluorescent Probe. *Sci Transl Med.* 3: 110ra119, 2011. doi: 10.1126/scitranslmed.3002823.
8. Kamiya M, Asanuma D, Kuranaga E, Takeishi A, Sakabe M, Miura M, Nagano T, Urano Y: β -Galactosidase Fluorescence Probe with Improved Cellular Accumulation Based on Spirocyclized Rhodol Scaffold. *J. Am. Chem. Soc.* 133: 12960-12963, 2011. doi: 10.1021/ja204781t.
9. Abo M, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Komatsu T, Nagano T: Development of a highly sensitive fluorescence probe for hydrogen peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* 133: 10629-10637, 2011. doi: 10.1021/ja203521e.
10. Komatsu T, Johnsson K, Okuno H, Bito H, Inoue T, Nagano T, Urano Y: Real-time measurements of protein dynamics using fluorescence activation-coupled protein labeling method. *J. Am. Chem. Soc.* 133: 6745-6751, 2011. doi: 10.1021/ja200225m.
11. Koide Y, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Nagano T: Development of an Si-rhodamine-based far-red to near-infrared fluorescence probe selective for hypochlorous acid and its applications for biological imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 133: 5680-5682, 2011. doi: 10.1021/ja111470n.
12. Togashi M, Urano Y, Kojima H, Terai T, Hanaoka K, Igarashi K, Hirata Y, Nagano T: Sensitive Detection of Acrolein in Serum Using Time-resolved Luminescence. *Org. Lett.* 12: 1704-1707, 2010. doi: 10.1021/ol1002219.
13. Izumi S, Urano Y, Hanaoka K, Terai T, Nagano T: A simple and effective strategy to increase the sensitivity of fluorescence probes in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* 131: 10189-10200, 2009. doi: 10.1021/ja902511p.
14. Urano Y, Asanuma D, Hama Y, Koyama Y, Barrett T, Kamiya M, Nagano T, Watanabe T, Hasegawa A, Choyke PL, Kobayashi H: Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. *Nat. Med.* 15: 104-109, 2009. doi: 10.1038/nm.1854.

15. Fujikawa Y, Urano Y, Komatsu T, Hanaoka K, Kojima H, Terai T, Inoue H, Nagano T: Design and synthesis of highly sensitive fluorogenic substrates for glutathione S-transferase (GST) and application for activity imaging in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* 130: 14533-14543, 2008. doi: 10.1021/ja802423n.
 16. Yogo T, Urano Y, Mizushima A, Sunahara H, Inoue T, Hirose K, Iino M, Kikuchi K, Nagano T: Selective photoinactivation of protein function through environment-sensitive switching of singlet oxygen generation by photosensitizer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105: 28-32, 2008. doi: 10.1073/pnas.0611717105. (他 12 件)
- [学会発表] (計 84 件、全て単独招待講演)
1. International Symposium 2009 on Signaling Functions of Reactive Oxygen Species (Invited), “Real-time imaging of various ROS and enzymatic activity in living cells by using precisely developed novel fluorescence probes”, Kumamoto, Jul. 18, 2009.
 2. European Conference on Chemistry for Life Sciences 2009 (Invited), “Rational design of novel fluorescence probes for visualizing various cellular responses and in vivo tumor imaging”, Frankfurt, Germany, Sep. 4, 2009.
 3. 4th Cell Stress Society International Congress on Stress Responses (Invited), “Rational design of novel fluorescence probes for visualizing various cellular responses and in vivo tumor imaging”, Sapporo, Oct. 8, 2009.
 4. ISBIE-2009 (Invited), “Development of Novel Fluorescence Probes Based on Rational Design Strategies: Real-time Visualization of Various Cellular Responses and in vivo Tumor Imaging”, Taipei, Oct. 22, 2009.
 5. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Invited), “Real-time imaging of various ROS, RNS and related enzymatic activities in living cells by using precisely designed novel fluorescence probes”, Kyoto (Kyoto International Conference Center), Jun. 15, 2010.
 6. SPACC17 (Invited), “Selective Molecular Imaging of Viable Cancer Cells with Rationally Designed “Activatable” Fluorescence Probes”, Kagoshima (Kagoshima University), Oct. 14, 2010.
 7. Joint Meeting of 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia(SFRR-Asia), 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine(ASMRM), and 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine(J-mit) (Invited), “Live imaging of ROS, RNS and in vivo tiny tumors with rationally designed fluorescence probes”, Kagoshima (Kagoshima Citizens' Culture Hall), Sep. 3, 2011.
 8. IUMS International Congress of bacteriology and Applied Microbiology (Invited), “Novel functional bioimaging techniques with rationally designed fluorescence probes”, Hokkaido (Sapporo Convention Center), Sep. 6, 2011.
 9. US-Japan Workshop on Bio-inspired Engineering of Next-generation Sensors and Actuators (Invited), “Rational development of activatable fluorescence probes for in vivo medical imaging ~ Small molecule-based sensors for cancer detection ~” UC Berkeley (USA), Nov. 13, 2011.
 10. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium "Frontier of Medicinal Science" (Invited), “Intraoperative Imaging of Tiny Tumor Sites with Rationally Designed Fluorescence Probes”, Tokyo (Keio Plaza Hotel), Nov. 30, 2011.
 11. The 33rd Naito Conference on Oxygen Biology (Invited), “Real-time functional imaging of living cells and animals with rationally designed fluorescence probes”, Hokkaido (Châteraisé Gateaux Kingdom Sapporo), Jun. 28, 2012.
 12. Joint JSPS – Karolinska Institute Symposium (Invited), “Realtime imaging of ROS in living cells and tiny tumors in vivo by rationally designed novel fluorescence probes”, Sweden (Karolinska Institute, Stockholm), Oct. 23, 2012.
 13. VIPCA Chemical Biology: Methods and Progress (Invited), “In Vivo Rapid Cancer Detection by Topically Spraying a Novel γ -Glutamyltranspeptidase-activated Fluorescence Probe”, Austria (Vienna), Feb. 12, 2013.
 14. レドックス研究とケミカルバイオロジーシンポジウム (招待講演), “活性酸素シグナル応答機構の解明を目指した新規蛍光プローブ・イメージング技法の開発”, 名古屋, 2009年3月23日
 15. 第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム シンポジウム「in vivo イメー

- ジングと分析科学」(招待講演)、“オリジナル蛍光プローブ開発による新しい生体分子イメージング”、宮城(ホテル松島大観荘)、2010年7月23日
16. 第21回日本生体防御学会シンポジウム「活性酸素の生体防御シグナルとバイオイメージング」(招待講演)、“蛍光プローブの精密設計に基づく、新たな生細胞応答観測・in vivo がんイメージング”、宮城(仙台市戦災復興記念館)、2010年7月24日
 17. 第43回酸化反応討論会(招待講演)、“電子移動の精密制御による新たな生体応答観測・先進医療の実現”、東京(東京大学医学部鉄門講堂)、2010年11月12日
 18. 第35回日本薬学会関東支部学術講演会(招待講演)、“オリジナル化学プローブの開発による、新たな生細胞観測、in vivo がんイメージングの実現”、東京(日本薬学会会長井記念ホール)、2010年11月13日
 19. 第84回日本薬理学会年会(招待講演)、“Novel chemical fluorescence sensors for visualization of various ROS in living cells and animals”、神奈川(パシフィコ横浜)、2011年3月24日
 20. 日本化学会第91回春季年会(招待講演)、“オリジナル化学プローブの開発による、新たな生細胞観測、in vivo がんイメージングの実現”、神奈川(神奈川大学)、2011年3月27日
 21. 第11回日本NO学会学術集会(招待講演)、“小分子蛍光プローブの精密開発に基づく生細胞・動物個体内ROS・RNSイメージング”、東京(昭和薬科大学)、2011年5月13日
 22. 第84回日本生化学会大会(招待講演)、“ROS 蛍光プローブを活用した新たな生細胞応答イメージング～画期的なイメージングを実現するためのTipsと注意点～”、京都(京都国際会議場)、2011年9月24日
 23. 第31回キャピラリー電気泳動研究会(招待講演)、“オリジナル蛍光プローブの精密設計による新たな生体イメージングの実現”、山形(慶應義塾大学鶴岡キャンパス)、2011年11月9日
 24. 第26回日本酸化ストレス学会関東支部会(招待講演)、“オリジナル蛍光プローブの精密設計による新たな生体イメージングの実現”、東京(東京工科大学鎌田キャンパス)、2011年12月10日
 25. 日本化学会第92回春季年会 シンポジウム「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」(招待講演)、“生細胞適用可能な光機能性分子の精密設計とその応用”、神奈川(慶應義塾大学)、2012年3月25日
 26. 日本薬学会第132年会 シンポジウム「レドックス制御研究の最前線」(招待講演)、“新規有機小分子蛍光プローブの開発に基づく生細胞・動物個体内レドックスシグナルイメージング”、北海道(北海道大学)、2012年3月29日
 27. 第65回日本酸化ストレス学会(招待講演)、“新規有機小分子蛍光プローブの開発に基づく生細胞・動物個体内レドックスシグナルイメージング”、徳島(徳島県郷土文化会館)、2012年6月8日
 28. BMAS2012(招待講演)、“光機能性プローブの精密開発によるin vivo 生物学・医療の新展開”、東京(慶應義塾大学薬学部)、2012年8月9日
 29. 第56回日本薬学会関東支部大会(特別講演)、“スマート蛍光プローブの精密開発による新たな細胞・疾患イメージング”、東京(昭和大学旗の台キャンパス)、2012年10月13日
 30. 日本化学会第93回春季年会特別企画講演(招待講演)、“分子内 spiro 環化平衡の精密制御に基づく蛍光・増感プローブの開発とがん医療への応用”、滋賀(立命館大学)、2013年3月25日 (他54件)
- 〔図書〕(計8件)
1. 浦野泰照:羊土社 論理的設計法に基づく種選択的ROS蛍光プローブの開発 実験医学 27(15): 2467-2473, 2009
 2. 浦野泰照:学研メディカル秀潤社 種選択的高感度ROS・RNSイメージングを実現する有機小分子蛍光プローブ群の開発 細胞工学 31: 187-193, 2012. (他6件)
6. 研究組織
(1) 研究代表者
浦野 泰照 (URANO YASUTERU)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 20292956