

令和元年6月7日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26111012

研究課題名(和文)酸素生物学研究に資するイメージングプローブ、ケージド化合物群の創製

研究課題名(英文)Development of imaging probes and caged compounds for oxygen biology researches

研究代表者

浦野 泰照(Urano, Yasuteru)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：20292956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 117,600,000円

研究成果の概要(和文)：浦野は、hROS検出生物発光プローブや過酸化水素イメージング蛍光プローブ、サルフェンサルファー・グルタチオン・ヒドロパーサルファイドをそれぞれ可逆的かつ選択的に検出可能な蛍光プローブの開発とその生細胞、*in vivo*動物応用を達成した。飛田は、イリジウム錯体のりん光寿命に基づいて、細胞内の酸素濃度を定量する技術の開発を達成し、マウスの腎臓・肝臓の酸素化状態のリアルタイム観測に成功した。光制御型H₂S、NO放出化合物、及び光活性化型酸素消費剤分子の開発に成功した。さらに開発したプローブを用いて、本新学術領域内外での共同研究を活発に行い、酸素生物学に関する多くの新知見を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で達成した、各種酸化ストレス、イオウストレス関連分子のリアルタイムイメージング・定量プローブと光応答性放出制御分子、及び酸素濃度の*in vivo*リアルタイム測定プローブと燐光寿命を活用したイメージング技法は、生命現象の基本である酸素が関与するあらゆる生物学研究、医学研究に、従来不可能であった全く新たなアプローチによる高度な研究を可能とさせる技術として極めて大きな貢献をすることは間違いない。今後もリクエストがあれば、国内外の研究者との共同研究を鋭意行っていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Urano developed novel hROS bioluminescence probes, hydrogen peroxide fluorogenic probes, and reversible fluorescent probes capable of detecting sulfane sulfurs, glutathione, and hydropersulfides with high selectivity, and succeeded to apply these probes to living cells and *in vivo* animals. Tobita developed iridium complexes for detecting oxygen concentration in cells based on their phosphorescence lifetime, and succeeded to monitor oxygen concentration in kidney and liver of living mice. Nakagawa developed photo-releasable H₂S and NO compounds and probes capable of light-dependent oxygen depletion. We underwent various collaborative works among researchers in and out of this Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, and obtained various new results and knowledge about oxygen biology.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：蛍光プローブ リン光プローブ ケージド化合物 活性硫黄化合物 酸素プローブ イリジウム錯体
グルタチオン *in vivo*イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

蛍光プローブを活用したライブイメージング手法は、「生きている状態」の生物試料の中で起きている様々な生理応答現象を、リアルタイムに捉えることを可能にする手法であり、近年の生物学研究では、研究の進展に極めて大きな役割を果たす手法として汎用されている。本学術領域研究の中心課題である「酸素リモデリング」という新しい概念は、生きている状態の生物試料内で能動的に構築されるものであり、ライブイメージングがその評価、機序解析に果たす役割は極めて大きいことは言うまでも無い。

ライブイメージングの実現には、観測対象分子の存在を感知してその蛍光特性を大きく変化させる、いわゆる「蛍光プローブ」の存在が必須であり、さらには *in vivo* イメージングではリン光や生物発光プローブも大きな役割を果たす。研究代表者浦野はこれまでに、独自の発想に基づく有機小分子ベースの蛍光プローブの論理的設計法を複数確立することに成功し、世界初の蛍光プローブを数多く開発することに成功してきた。研究代表者らの確立した設計法は、特徴的な化学反応特性を持つレドックス関連分子を可視化するプローブ開発に最適であり、これまでも種々の活性酸素種(ROS)・窒素種(RNS)の種を識別可能な蛍光プローブ群や、各種酵素活性を超高感度に検出可能な蛍光プローブなどの開発に成功してきた。またさらにごく最近、ルシフェリン-ルシフェラーゼ発光の精密制御に基づく生物発光プローブの開発にも成功し、*in vivo* でのレドックスシグナルや細胞応答イメージングの実現に向けた新たな技術も確立された。このような高機能有機小分子ベースプローブの開発は世界最先端の技術であり、さらに *in vivo* リン光イメージングプローブ開発の世界的第一人者である飛田、光解除性生理活性物質(ケージド化合物)開発の第一人者である中川の参画を仰ぐことで、従来法では不可能な、生細胞系、*in vivo* モデル動物系での酸素濃度(分圧)や酸素関連活性分子群のライブイメージング解析が可能となり、本学術領域研究を飛躍的に進展させることが可能となると考え、本研究課題の着想に至った。

2. 研究の目的

本新学術領域の酸素リモデリング研究を強力に推進させるためには、生細胞内や *in vivo* 局所における (1)酸素分圧の正確なライブ評価、(2)ROS・活性イオウ分子種・親電子分子種などの酸素関連活性分子群の生成とこれらの作用による各種細胞応答の詳細な時空間動態解析、(3)酸素関連活性分子群を瞬時に特定の場所に負荷させる摂動系の実現による応答の実証が求められている。そこで A03 班では、蛍光・生物発光プローブ、リン光プローブ、ケージド化合物開発で世界的に大きなアドバンテージを持つ 3 名の研究者が、それぞれのプローブ開発技術を駆使して、酸素リモデリング研究に資する化学プローブや摂動分子を開発し、従来は不可能であった上記観測、摂動を実現させることを狙う。

より具体的には、着目する酸素関連活性分子や酵素群、また酸素分圧やレドックス環境を、時空間分解能高く、生細胞系や *in vivo* モデル動物系で可視化する蛍光・生物発光・リン光プローブを開発する。酸素化状態のモニタリングに資する酸素プローブとしては、リン光寿命変化を原理とする新規イリジウム錯体と生物発光の強度変化を原理とするルシフェリン型生物発光プローブを開発する。前者は正確な酸素分圧の測定を、後者は *in vivo* 動物個体内の特定臓器内の酸素分圧変化を、非侵襲的にリアルタイム観測することを可能とさせるものであり、本学術領域研究の根幹をなす測定系となる。さらに生細胞内での各種酸素関連活性分子の特異的検出を可能とする蛍光プローブ、およびターゲット蛋白質の選択的修飾を可視化すべく、タグ化タンパク質との組み合わせによる局在化能を持つ蛍光プローブ群を開発し、酸素リモデリングによる各種活性種の生成、消去の詳細な時空間動態解析を実現させる。摂動プローブとしては、*in vivo* での使用を指向した近赤外 2 光子励起を利用した NO・H₂S 発生ケージド化合物を開発する。さらに酸素リモデリングによる酸素分圧の変動が及ぼす効果を実験的に検証することを狙い、*in vivo* で局所酸素濃度を高い時間分解能で自在に変化させることが可能なケージド O₂ 消去剤も開発する。

3. 研究の方法

A01、02 班において必要とされる、生細胞・*in vivo* 動物個体内組織の酸素化状態のモニタリングに資する酸素プローブと計測技術を開発する。より具体的には、参画する各研究者が持つ独創性の高いプローブ設計法を駆使して、以下記述するプローブ類を開発する。

まず浦野は自身が確立してきた光誘起電子移動、分子内 spiro 環化制御に基づく設計法を駆使して各種 ROS、親電子分子種、活性イオウ分子種、低酸素関連酵素活性などを、高感度、高選択的に生細胞内で検出可能な蛍光プローブ群を開発する。より具体的には、ルシフェラーゼによる生物発光を生物発光エネルギー移動(BRET)によって酸化ストレスや酸素濃度に感受性を持つプローブに分子内移動させることで、生物発光強度変化型ルシフェリンプローブを開発する。さらにこれまでに確立してきた分子内 spiro 環化制御と光誘起電子移動の両設計法を駆使し、特定イオウ活性種や親電子活性種の選択的検出や、細胞内レドックス環境の変化を可逆的に連続観測可能な蛍光プローブを開発し、赤池らの研究にプローブを提供する。また ROS による特定タンパク質の選択的修飾を鋭敏に検出可能な、SNAP、Halo タンパク質との組み合わせによる細胞内での空間局在を実現したプローブも開発し、酸素リモデリングによる各種細胞応答制御の詳細解析を可能とする系を構築し、住本、西田らとの共同研究を開始する。

飛田は、臓器局所の正確な酸素分圧の測定を目指し、リン光寿命変化を検出原理とするリン光プローブ（イリジウム錯体）の開発と、二分岐ファイバーを用いた組織中の微小領域の酸素濃度計測技術、ゲート CCD カメラを用いた細胞・組織内酸素濃度分布の計測技術を開発する。最終的には南学らと協同して、健常マウス及び病態モデルマウス（虚血再灌流モデル）を用いたリン光寿命イメージングを行い、病態と腎組織の酸素化状態の関係を明らかにする。

中川は、自身の確立した分子設計法に基づき、光照射によって各種 ROS や親電子分子種を瞬時に発生するケージド化合物を開発する。特に 2 光子励起による組織深部での摂動や、500 nm 以上の可視光で侵襲性少なく組織内の広い領域に摂動を与える系を開発し、観察だけでなく摂動の面からも *in vivo* 時空間動態解析に資する系を確立する。2 光子励起機能の検証は A01 総括班で森が担当する多光子顕微鏡技術と密接に連携して遂行する。さらに酸素リモデリングにおける摂動型研究を推進すべく、*in vivo* で局所の酸素濃度を自在に制御できる手法の確立を目指す。

以上の可視化・摂動技術に基づく新たな *in vivo* 時空間動態解析手法を、他班へと積極的に提供し、酸素リモデリング研究を強力に推し進めていく。

4. 研究成果

研究代表者の浦野は、まず独自に開発した過酸化水素応答性プローブを SNAP 基質化し、細胞内での過酸化水素の生成を時空間分解能高く可視化するプローブの開発を行い、住本班と協同して様々なアプリケーションを行い、これを論文公表した。さらに独自に確立した消光原理 (BioLeT と細胞膜透過性の制御) に基づいて開発した hROS 検出生物発光プローブによる、*in vivo* 急性炎症イメージング手法の評価を行い、近赤外蛍光イメージングと比較して圧倒的に高い S/N でのライブイメージングが可能であることが証明され、これらの成果を 2 報の論文としてまとめた。

次に、Si ロードミンへの分子内、分子間求核付加を活用した細胞内含イオン生理活性物質を可視化する蛍光プローブの開発を行った。具体的には、グルタチオン (GSH) 濃度の可逆的検出蛍光プローブの開発に向け、蛍光団の LUMO 及びベンゼン環 2 位に種々の置換基を導入したパイロット化合物群の合成を開始した。合成が完了したものから、その分光特性、GSH 応答特性を詳細に検証した結果、GSH との可逆的かつ即時的な応答が達成可能であることが明らかとなった。本成果をさらに拡張し、最終的にサルフェンサルファー及びチオール含有生理活性小分子（生細胞内では主に GSH として存在する）を可逆的に検出可能なプローブを、前者は分子内スピロ環化を、後者は分子間マイケル付加反応を原理としてそれぞれ開発することに成功した。現在使われているプローブはほとんどが非可逆的応答プローブであるが、開発した新規蛍光プローブは生細胞系においても、サルフェンサルファーや GSH の濃度変化を可逆的に検出可能であることが明らかとなった。

分子内スピロ環化を動作原理とするサルフェンサルファー検出プローブの細胞応用を行い、生細胞で可逆的なサルフェンサルファー検出が可能であること、また薬剤処理によるアストロサイト初代培養系でのサルフェンサルファー濃度とカルシウム応答の同時イメージングを達成し、これを論文公表した。さらに本プローブを活用して、独国との国際共同研究を遂行して論文を公表した。

GSH プローブに関しては、秒オーダーの時間分解能での検出も可能であり、従来のプローブでは不可能であったリアルタイムに生細胞内の GSH 濃度変化を観察すること、さらには濃度を定量することが可能となった。さらに分子間求核付加反応を鍵反応として、各種含イオン化合物との反応性を精査することで、GSH とはほとんど反応しない一方で、サルフェンサルファーの中でもヒドロパーサルファイト (RSSH) と選択的かつ可逆的に反応する新規蛍光骨格の開発に成功した。本プローブも FRET を原理とする ratiometric プローブであることから、生細胞に適用することで細胞内 RSSH 濃度のリアルタイム定量が可能であり、実際各種刺激に応じて細胞内の RSSH 濃度が変化する様子を可視化定量することにも成功した。

最終年度には、GSH、RSSH をそれぞれ特異的かつリアルタイムに検出・濃度定量可能な FRET 型蛍光プローブの設計法に基づき、一般に波長分解能が低い *in vivo* 蛍光イメージャーでの使用が可能な、より明るく Stokes シフトの大きなプローブを開発した。その結果、モデルマウス体内のがん細胞が各種薬物適用によってどのようなグルタチオン濃度変動が惹起されるかを、リアルタイムに蛍光可視化することに成功した。

研究分担者の飛田は、細胞内に取り込まれたイリジウム錯体のりん光寿命に基づいて、細胞内の酸素濃度を定量する技術の開発を行った。酸素濃度可変インキュベータを取り付けた倒立型蛍光顕微鏡を使って、HeLa 細胞あるいは SCC-7 細胞に取り込まれたイリジウム錯体（プローブ）のりん光寿命を観測した。インキュベータの酸素分圧を変えて寿命測定を行い、酸素分圧と寿命の関係を求めることにより検量線を作成した結果、インキュベータの酸素分圧を基準にした calibration が可能であることが明らかになった。

次に、本生体内酸素計測法に基づいて、マウスの腎臓の酸素化状態の観測を行った。発光プローブとして細胞内移行性の高いイリジウム錯体 BTPDM1 を用い、麻酔を施したマウスの尾静脈から投与したところ、投与後数分以内から腎臓表面からりん光が観測され、その寿命の計測により、腎動脈の結紮、呼気中の酸素濃度の低下、急性貧血マウス、腎臓病病態マウスにおいて、腎臓が低酸素状態に陥っていることが明らかとなった。このように本法によって臓器の酸素レ

ベルをリアルタイムで計測可能であることが示された。

さらに水溶性の Ir(III)錯体 BTP-PEG (PEG: polyethylene glycol)を新たに合成し、南学班と協同して、りん光寿命測定システムを用いてマウスの膀胱尿酸素分圧を計測した。その結果、膀胱尿酸素分圧は通常の状態では 39 mmHg と既報と一致した結果が得られた。また、両側尿管結紮により尿酸素分圧が 51mmHg まで上昇する一方、その後 10%酸素吸入により 41mmHg に低下したことから、尿酸素分圧は腎及び膀胱壁の両者の酸素化の影響を受けることが明らかとなった。

また共焦点りん光寿命イメージング装置 (PLIM)を用いて、りん光プローブ BTPDM1 を投与したマウスの腎表面から約 10 μ m の近位尿細管のりん光寿命を高分解能で画像化することに成功した。すなわち、脂溶性の Ir(III)錯体 BTPDM1 をマウスの尾静脈に投与し、PLIM を用いて腎臓表層のりん光寿命画像を撮ることにより、尿細管細胞内の酸素化状態を画像化することができた。また、BTP-PEG を BTPDM1 とともにマウスに投与したところ、尿細管細胞に加えて尿細管周囲の血管および尿腔のりん光寿命画像を同時に取得することができた。さらに、PLIM システムを用いて肝臓表面の PLIM 画像を測定したところ、肝小葉を描出することができ、門脈から中心静脈に向かう酸素濃度勾配を *in vivo* で画像化することに成功した。また、アンモニアような薬剤を投与すると、解毒回路が働いて肝細胞が一時的に低酸素状態に陥ることを見出した。

研究分担者の中川は、生体内の活性イオウ化合物の役割を精査するための摂動型ケミカルツールとして、UVA 領域の紫外線で制御出来る光制御型 H₂S 放出化合物を設計合成した。Invitro 系で光の照射時間・照射強度に応じて H₂S が放出されることが確認され、さらに培養細胞系で任意の位置・時間で狙った細胞に H₂S を投与することが可能であることが明らかとなった。さらに、本設計法を元に可視光制御型 H₂S 放出化合物を新たに設計・合成し、その活性評価を行ったところ、UV-可視領域の紫色光照射によって H₂S を放出することを確認した。

光制御型 NO 放出化合物については、これまでの知見を応用し、可視光制御可能な NO 放出化合物を開発し、その光応答性について化学的特徴を明らかにした。また本光制御型 NO 放出化合物を活用する ED 治療応用を目指し、摘出ラット海綿体平滑筋組織に適用し、平滑筋弛緩を光制御できることを示した。さらに光制御型 NO 放出化合物の病態モデルへの応用のため、新たに黄緑色光制御可能な NO 放出剤を開発し、これを論文公表した。さらなる長波長化も目指し、シリルローダミンを用いることで近赤外光制御型 NO 放出化合物を開発した。本 NO 放出剤の反応機構を進展させることで、光制御過酸化水素放出剤も開発するとともに、独自に開発した一酸化窒素のケージド化合物について詳細な反応メカニズムを明らかにした。

次に光活性化型酸素消費剤の分子設計・合成を行い、試験管内で可視光制御照射による酸素消費誘導効果を確認した。さらに多数の二重結合共役部を有するシアニン色素を利用した光活性化型酸素反応剤を設計、合成し、この吸収波長域である赤色光を照射し溶存酸素消費を検討したところ、酸素消費がみられたが多様なシアニン色素分解物が生成し系が複雑になることが判明した。そこで酸素及び関連シグナル因子を光によって人為的に制御するための化合物についてさらなる開発研究を行ったところ、生体内の酸素分圧を局所的に制御する目的で、グルタチオンを最終酸化剤として光制御の元に触媒的に酸素を消去する薬剤の開発に成功した。すなわちテルロローダミンの反応性に基づいてセレノローダミンが好気下において光依存的に酸化されグルタチオン依存的に還元されることを見出し、テルロローダミン及びセレノローダミンとグルタチオンの共存により水溶液中効率的な光依存的酸素消費を実現した。さらにこれを低濃度で培養細胞に適用することで、細胞培養系での光酸素消去が可能であることを示した。培養細胞での検証には飛田が開発した酸素プローブを活用した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Ieda N, Oka Y, Yoshihara T, Tobita S, Sasamori T, Kawaguchi M, Nakagawa H: Structure-efficiency relationship of photoinduced electron transfer-triggered nitric oxide releasers, *Sci. Rep.*, 9: 1430, 2019.
2. Ito H, Kawamata Y, Kamiya M, Tsuda-Sakurai K, Tanaka S, Ueno T, Komatsu T, Hanaoka K, Okabe S, Miura M, Urano Y: Red-shifted fluorogenic substrate for detecting lacZ positive cells in living tissue with single-cell resolution. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57: 15702-15706, 2018.
3. Umezawa K, Kamiya M, Urano Y: A reversible fluorescent probe for real-time live-cell imaging and quantification of endogenous hydropolysulfides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57: 9346-9350, 2018.
4. Hirakawa Y, Mizukami K, Yoshihara T, Takahashi I, Khulan P, Honda T, Mimura I, Tanaka T, Tobita S, Nangaku M: Intravital phosphorescence lifetime imaging of the renal cortex accurately measures renal hypoxia. *Kidney International*, 93: 1483-1489, 2018.
5. Chiba M, Ichikawa Y, Kamiya M, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Nagano T, Lange N, Urano Y: An Activatable Photosensitizer Targeted to γ -Glutamyltranspeptidase. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56: 10418-10422, 2017.
6. Yoshihara T, Hirakawa Y, Hosaka M, Nangaku M, Tobita S: Oxygen Imaging of Living Cells and Tissues Using Luminescent Molecular Probes. *J. Photochem. Photobiol. C. Photochem. Rev.* 30: 71-95, 2017.

7. Umezawa K, Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y: Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. *Nat. Chem.* 9: 279-286, 2017.
8. Doura T, Kamiya M, Obata F, Yamaguchi Y, Hiyama TY, Matsuda T, Fukamizu A, Noda M, Miura M, Urano Y: Detection of LacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55: 9620-9624, 2016.
9. Takano Y, Hanaoka K, Shimamoto K, Miyamoto R, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Kimura H, Nagano T, Urano Y: Development of a Reversible Fluorescent Probe for Reactive Sulfur Species, Sulfane Sulfur, and its Biological Application. *Chem. Commun.*, 53: 1064-1067, 2017.
10. Hanaoka K, Sasakura K, Suwanai Y, Toma-Fukai S, Shimamoto K, Takano Y, Shibuya N, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Ogasawara Y, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kimura H, Wang C, Uchiyama M, Kojima H, Okabe T, Urano Y, Shimizu T, Nagano T: Discovery and Mechanistic Characterization of Selective Inhibitors of H₂S-producing Enzyme: 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) Targeting Active-site Cysteine Persulfide. *Sci. Rep.*, 7, 40227, 2017.
11. Tobita S, Yoshihara T, Intramolecular and in vivo oxygen sensing using phosphorescent iridium(III) complexes. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 33: 39-45, 2016.
12. Kitamura K, Kawaguchi M, Ieda N, Miyata N, Nakagawa H: Visible Light-Controlled Nitric Oxide Release from Hindered Nitrobenzene Derivatives for Specific Modulation of Mitochondrial Dynamics. *ACS Chem. Biol.*, 11: 1271-1278, 2016.
13. Asanuma D, Sakabe M, Kamiya M, Yamamoto K, Hiratake J, Ogawa M, Kosaka N, Choyke PL, Nagano T, Kobayashi H, Urano Y: Sensitive α -Galactosidase-Targeting Fluorescence Probe for Visualizing Small Peritoneal Metastatic Tumors In Vivo. *Nat. Commun.*, 6: 6463, 2015.
14. Takakura H, Kojima R, Kamiya M, Kobayashi E, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: New Class of Bioluminogenic Probe Based on Bioluminescent Enzyme-induced Electron Transfer: BioLeT. *J. Am. Chem. Soc.*, 137: 4010-4013, 2015.
15. Hirakawa Y, Yoshihara T, Kamiya M, Mimura I, Fujikura D, Masuda T, Kikuchi R, Takahashi I, Urano Y, Tobita S, Nangaku M: Quantitating intracellular oxygen tension in vivo by phosphorescence lifetime measurement. *Sci Rep.*, 5: 17838, 2015.
16. Kojima R, Takakura H, Kamiya M, Kobayashi E, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y: Development of a Sensitive Bioluminogenic Probe for Imaging Highly Reactive Oxygen Species in Living Rats. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54: 14768-14771, 2015.
17. Yoshihara T, Hosaka M, Terata M, Ichikawa K, Murayama S, Tanaka A, Mori M, Itabashi H, Takeuchi T, Tobita S: Intracellular and in Vivo Oxygen Sensing Using Phosphorescent Ir(III) Complexes with a Modified Acetylacetonato Ligand. *Anal. Chem.*, 87: 2710-2717, 2015.
18. Abo M, Minakami R, Miyano K, Kamiya M, Nagano T, Urano Y, Sumimoto H: Visualization of phagosomal hydrogen peroxide production by a novel fluorescent probe that is localized via SNAP-tag labeling. *Anal. Chem.*, 86: 5983-5990, 2014.
19. Uno SN, Kamiya M, Yoshihara T, Sugawara K, Okabe K, Tarhan MC, Fujita H, Funatsu T, Okada Y, Tobita S, Urano Y: A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging. *Nat. Chem.*, 6: 681-689, 2014.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Yasuteru Urano, Novel small molecule-based fluorescent probes for rapid tumor imaging and fast glutathione dynamics, Royal Society of Chemistry's third Chemical Biology Symposium, 2018/5/21.
2. 中川秀彦, 新規 NO ドナー開発による局所 NO シグナルの役割解析と応用, 第 71 回日本酸化ストレス学会学術集会・第 18 回日本 NO 学会合同学術集会, 2018/5.
3. 吉原利忠, 飛田成史, りん光寿命イメージング法による in vivo 酸素分圧測定, 第 41 回日本分子生物学会, 2018/11.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称: 化合物、光応答性放出制御剤

発明者: 家田直弥, 中川秀彦, 川口充康

権利者: 同上

種類：特許
番号：特願 2019-038944
出願年：2019
国内外の別：国内

名称：新規イリジウム錯体、酸素濃度測定試薬
発明者：吉原利忠，飛田成史，伊藤学，増田範生
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2017-045545
出願年：2017
国内外の別：国内

名称：グルタチオンプローブ
発明者：浦野泰照，神谷真子，梅澤啓太郎，吉田昌史
権利者：国立大学法人東京大学
種類：特許
番号：PCT/JP2015/55276
出願年：2015
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕
特になし

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：飛田 成史
ローマ字氏名：Tobita Seiji
所属研究機関名：群馬大学
部局名：理工学府
職名：教授
研究者番号（8桁）：30164007

研究分担者氏名：中川 秀彦
ローマ字氏名：Nakagawa Hidehiko
所属研究機関名：名古屋市立大学
部局名：薬学研究科（研究院）
職名：教授
研究者番号（8桁）：80281674

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。