

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02701

研究課題名(和文) QM/MMに基づく分子動力学計算による新規蛍光プローブの分子設計

研究課題名(英文) Novel molecular design of fluorescent probes by QM/MM molecular dynamics simulations

研究代表者

八木 清 (Yagi, Kiyoshi)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員

研究者番号：30401128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、量子化学(QM)計算と分子力場(MM)を組み合わせたQM/MM法を用いて、タンパク質環境にある蛍光プローブの構造とダイナミクスを計算した。タンパク質と蛍光プローブの結合状態、電子励起により誘起される構造変化を求め、蛍光発光の分子機構を解明した。得られた知見に基づき、タンパク質と特異的に結合し、発光する新規蛍光プローブを設計することに成功した。この研究成果を報告した論文がJACS誌に掲載された(JACS 2022, 144, 19778-19790)。また、計算・合成の両面において、技術的な進展も大いにあり、関連する論文発表15報、学会発表26件(招待講演20件)となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛍光イメージングは、標的タンパク質を蛍光ラベル化することで、その細胞内動態の直接観察を可能にする、生命科学研究に必要不可欠な手法である。最近、タグタンパク質-蛍光プローブが新たなラベル化手法として注目を集めているが、その光機能制御にはまだ課題があった。本研究では、理論計算と有機合成で共同し、蛍光プローブとタンパク質の相互作用と光化学過程を原子レベルで解明し、「結合すると光る」新しい性質を持った蛍光プローブの設計に成功した。本研究で得られた技術は生体環境中の光機能分子へ広く適用できる。今後、特定のタンパク質の蛍光標識や光免疫療法に有効なプローブ分子の分子設計など、幅広い応用の可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The QM/MM method is a multi-scale method, which combines quantum chemical (QM) calculations with molecular mechanics force fields (MM). In this project, the QM/MM method was used to calculate the structure and dynamics of fluorescent probes in a protein environment. The binding of a protein and a fluorescent probe, and the conformational changes induced by electronic excitation were calculated by the QM/MM molecular dynamics simulations to elucidate the molecular mechanism of fluorescence emission. Furthermore, based on the obtained knowledge, we were able to successfully design a novel fluorescent probe that specifically emits fluorescence upon binding to a target protein. A paper presenting the results of this research was published in JACS (JACS 2022, 144, 19778-19790). There has also been a great deal of technical progresses in both computation and synthesis, with 15 related papers published and 26 conference presentations (20 invited talks).

研究分野：理論計算化学

キーワード：QM/MM計算 蛍光イメージング タンパク質・リガンド相互作用 蛍光プローブ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

蛍光イメージングは、標的タンパク質を蛍光分子でラベル化することで可視化し、その細胞内動態を解析する強力な手法である。ラベル化はイメージングの肝となる技術であり、様々な方法が存在する。最近、タグタンパク質と蛍光プローブを用いたラベル化が注目されている。この方法では、標的タンパク質に酵素由来のタグタンパク質を遺伝子工学的に融合し、後にタグと特異的に結合する蛍光プローブを導入する。蛍光プローブは蛍光性分子とリガンド部位から成り、元来、酵素であるタグタンパク質は高い選択性と反応性でリガンド部位を認識するため、効率良くラベル化が起こる。また、蛍光分子を改変することで、標的タンパク質ごとに異なる色で染め分けることができる。タグタンパク質として、HaloTag、SNAP-tagなどが実用化されている。

しかし、従来法には重大な課題が残っていた。まず、蛍光プローブはタグタンパク質との結合に関わらず発光するため、残余プローブを洗浄する必要があり、洗浄に一定時間かかるため、リアルタイムイメージングが難しかった。さらに、タグタンパク質を導入するには遺伝子操作が必要となるため、この方法を医療応用できなかった。

研究分担者である花岡は、ローダミンの窒素原子にフェニル基を導入したフェニルローダミン(図1a)が蛍光性を失うことを見出した。その消光機構を量子化学計算により解析した結果、図1aの二面角 ϕ の回転にもなう分子内電荷移動が原因であると分かった(図1b)。このような現象は twisted intramolecular charge transfer (TICT) と呼ばれ、多くの分子で知られているが、フェニルローダミン類にTICTを見出したのは初めてであった。この結果は、TICTを制御することで、フェニルローダミンの発光・消光を制御できる可能性を示唆している。一方で、TICTは蛍光プローブとタンパク質の相互作用に鋭敏で、その制御が極めて難しかった。

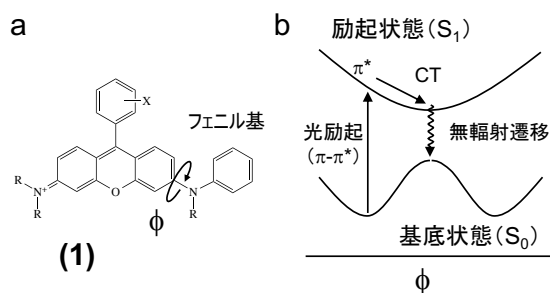


図 1. (a)ローダミンの置換基にフェニル基を導入したフェニルローダミン。(b) フェニルローダミンの消光機構。 S_1 状態へ $\pi\pi^*$ 励起後、二面角 ϕ が回転し、電子状態が π^* 状態から分子内電荷移動 (CT) 状態へと変化するため、蛍光が失活する。

2. 研究の目的

本研究では、QM/MM法を用いて、タンパク質環境における蛍光プローブの物理化学的性質を理解し、特異な光機能性を有する蛍光プローブを設計にすることを目的とした。QM/MM法は、系の重要な領域を量子化学(QM)計算、その周囲環境を分子力場(MM)で扱うマルチスケール法である。研究代表者はQM/MM法を分子動力学(MD)計算プログラムGENESISに実装し、生体分子に対する応用計算を実施した [J. Chem. Theory Comput. 15, 1924 (2019)]。本研究では、QM/MM計算とMD計算を用いて、蛍光プローブとタンパク質との結合構造や電子励起状態ダイナミクスを計算する。また、研究分担者は計算と相補的な実験を実施し、計算精度や予測信頼性を検証する。得られた知見に基づき、タンパク質と特異的に結合し、蛍光発光する新規プローブを設計する。

3. 研究の方法

HaloTagはハロアルカンデハロゲナーゼ酵素を改変したタグタンパク質で、現在よく用いられている。HaloTagリガンドはHaloTagタンパク質と共有結合で結合する(図2)。HaloTagリガンドとフェニルローダミンを融合した新規蛍光プローブを作成し、実験・計算の両面からその光挙動の分子機構を解明する。

4. 研究成果

まず、HaloTagリガンドにフェニルローダミンを融合した蛍光プローブの分子モデルを作成し、約30ナノ秒の平衡化MD計算を実行することで蛍光プローブとHaloTagの結合状態を求めた。次に、得られた結合構造を初期値として、QM/MM計算を実施した。TDDFT法を用いて、フェニルローダミンの電子励起状態(S1状態)に対し、1ピコ秒のMD計算を実行した。

結果を図3に示す。フェニルローダミンがHaloTagタンパク質に結合しているときは、立体障害のため ϕ 回転が阻害され、そのため振動子強度が一定の値に保たれる(図3a)。これに対し、水溶液中では、励起後約600フェムト秒後に ϕ 回転が起こり、電子状態がTICT状態へ遷移するため、振動子強度がゼロになった。この結果は、水溶液中において消光するフェニルローダミンがHaloTagタンパク質と結合した状態では光り得ることを示唆している。

研究分担者(花岡)は、フェニルローダミンとHaloTagリガンドを融合した蛍光プローブを合成した。さらに、これまでに開発した蛍光プローブから得られた知見に基づき、様々な置換体を合成し、詳細な光化学的特性を精査することで、HaloTagタンパク質と結合した時に発光する蛍光プローブを得た。実際、この蛍光プローブを用いて、細胞膜表面に発現させた標的タンパク質のリアルタイム蛍光イメージングに成功した。

以上の研究成果をまとめた論文がJACS誌に受理され、掲載された(JACS 2022, **144**, 19778-19790)。

また、関連する特筆すべき成果として、QM計算プログラムQSimulateとMD計算プログラムGENESISを組み合わせるインターフェースを開発した。新しいプログラムは高度に並列化されており、スパコンを用いることでQM/MM計算の計算能力が従来の10倍以上に向上した(J. Phys. Chem. B 2021, **125**, 4701-4713)。本課題では、蛍光プローブ分子の電子励起状態における挙動を知ることが重要であり、時間依存密度汎関数法による電子励起状態計算のパフォーマンスが研究全体に大きな影響を及ぼす。GENESIS/QSimulateによる高速QM/MM-MD計算は研究のスピードを大きく加速した。

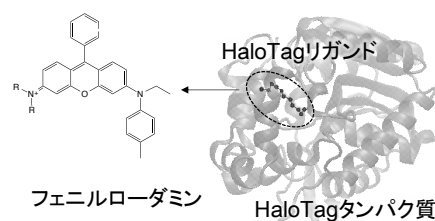


図 2. HaloTag とリガンドの共結晶 (PDBID 5VNP)。フェニルローダミンとリガンドを結合する。

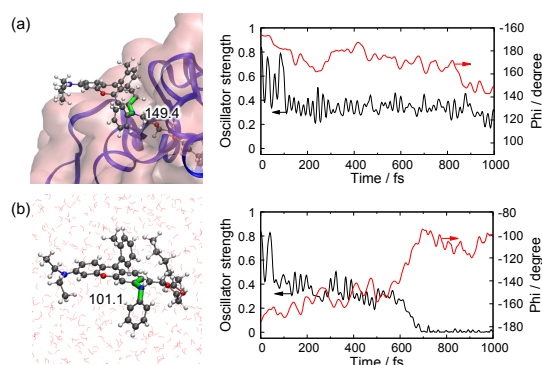


図 3. (a)タンパク質中と(b)水溶液中におけるフェニルローダミンの電子励起状態ダイナミクス。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yagi Kiyoshi, Ito Shingo, Sugita Yuji	4. 巻 125
2. 論文標題 Exploring the Minimum-Energy Pathways and Free-Energy Profiles of Enzymatic Reactions with QM/MM Calculations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4701 ~ 4713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c01862	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 Yagi Kiyoshi, Sugita Yuji	4. 巻 17
2. 論文標題 Anharmonic Vibrational Calculations Based on Group-Localized Coordinates: Applications to Internal Water Molecules in Bacteriorhodopsin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 5007 ~ 5020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.1c00060	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 Liu Jinfeng, Yang Jinrong, Zeng Xiao Cheng, Xantheas Sotiris S., Yagi Kiyoshi, He Xiao	4. 巻 12
2. 論文標題 Towards complete assignment of the infrared spectrum of the protonated water cluster H+(H ₂ O) ₂₁	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26284-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Lorenz-Fonfria Victor A., Yagi Kiyoshi, Ito Shota, Kandori Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Retinal Vibrations in Bacteriorhodopsin are Mechanically Harmonic but Electrically Anharmonic: Evidence From Overtone and Combination Bands	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 749261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2021.749261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yagi Kiyoshi, Re Suyong, Mori Takaharu, Sugita Yuji	4. 巻 72
2. 論文標題 Weight average approaches for predicting dynamical properties of biomolecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 88 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.2021.08.008	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 Takagi Takeru, Ueno Tasuku, Ikawa Keisuke, Asanuma Daisuke, Nomura Yusuke, Uno Shin-nosuke, Komatsu Toru, Kamiya Mako, Hanaoka Kenjiro, Okimura Chika, Iwadate Yoshiaki, Hirose Kenzo, Nagano Tetsuo, Sugimura Kaoru, Urano Yasuteru	4. 巻 7
2. 論文標題 Discovery of an F-actin binding small molecule serving as a fluorescent probe and a scaffold for functional probes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabg8585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abg8585	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakada Akihiro, Maruyama Takuma, Kamiya Mako, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 33
2. 論文標題 Rapid Visualization of Deeply Located Tumors In Vivo by Intravenous Administration of a - Glutamyltranspeptidase-Activated Fluorescent Probe	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 523 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.2c00039	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 Kuriki Yugo, Yoshioka Takafusa, Kamiya Mako, Komatsu Toru, Takamaru Hiroyuki, Fujita Kyohei, Iwaki Hirohisa, Nanjo Aika, Akagi Yuki, Takeshita Kohei, Hino Haruaki, Hino Rumi, Kojima Ryosuke, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Abe Seiichiro, Saito Yutaka, Nakajima Jun, Urano Yasuteru	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of a fluorescent probe library enabling efficient screening of tumour-imaging probes based on discovery of biomarker enzymatic activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4474 ~ 4481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC06889J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagi Kiyoshi, Ito Shingo, Sugita Yuji	4. 巻 125
2. 論文標題 Exploring the Minimum-Energy Pathways and Free-Energy Profiles of Enzymatic Reactions with QM/MM Calculations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4701-4713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c01862	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 Numasawa Koji, Hanaoka Kenjiro, Ikeno Takayuki, Echizen Honami, Ishikawa Tomoe, Morimoto Masakazu, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Ikegaya Yuji, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 145
2. 論文標題 A cytosolically localized far-red to near-infrared rhodamine-based fluorescent probe for calcium ions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 7736 ~ 7740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0AN01739F	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 Hanaoka Kenjiro, Iwaki Shimpei, Yagi Kiyoshi, Myochin Takuya, Ikeno Takayuki, Ohno Hisashi, Sasaki Eita, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Uchigashima Motokazu, Mikuni Takayasu, Tainaka Kazuki, Tahara Shinya, Takeuchi Satoshi, Tahara Tahei, Uchiyama Masanobu, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 144
2. 論文標題 General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19778 ~ 19790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c06397	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 Ito Shingo, Yagi Kiyoshi, Sugita Yuji	4. 巻 158
2. 論文標題 Allosteric regulation of -reaction stage I in tryptophan synthase upon the -ligand binding	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 115101 ~ 115101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0134117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Shingo, Yagi Kiyoshi, Sugita Yuji	4. 巻 126
2. 論文標題 Computational Analysis on the Allosteric of Tryptophan Synthase: Relationship between / - Ligand Binding and Distal Domain Closure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 3300 ~ 3308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.2c01556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aung Winn, Tsuji Atsushi B, Hanaoka Kenjiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Folate receptor-targeted near-infrared photodynamic therapy for folate receptor-overexpressing tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 880 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5306/wjco.v13.i11.880	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi Kouichi, Komatsu Toru, Fujikawa Yuuta, Kojima Hirotsu, Okabe Takayoshi, Nagano Tetsuo, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 6
2. 論文標題 Development of pathway-oriented screening to identify compounds to control 2-methylglyoxal metabolism in tumor cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-023-00864-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 巻 32
2. 論文標題 創薬研究のための蛍光プローブの分子設計と活用方法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 87 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/medchem.32.2_87	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計26件(うち招待講演 20件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kiyoshi Yagi
2. 発表標題 Anharmonic vibrational calculations of hydrogen bond network in protein using vibrational quasi-degenerate perturbation theory with localized coordinates
3. 学会等名 Pacifichem 2020, Advances in Hydrogen Bond Research (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kiyoshi Yagi
2. 発表標題 Finding the reaction path of metalloenzyme using QM/MM in GENESIS
3. 学会等名 Pacifichem 2020, X-ray Free Electron Laser & Multidisciplinary Approaches: New Challenges in Metals in Structural Biology (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 高速QM/MM計算の開発と生体分子ダイナミクスへの応用
3. 学会等名 第35回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 QM/MM法の開発と生体分子の化学反応解析
3. 学会等名 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア2021」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 量子化学と分子動力学の融合が拓く 高分子の分子機能解析
3. 学会等名 第1回溶液化学夏季講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of a series of pH ratiometric fluorescence probes and their application to endosomal pH measurements
3. 学会等名 Pacifichem2021 (#82) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenjiro Hanaoka
2. 発表標題 Development of a pH ratiometric fluorescence probe for in vivo imaging and its biological applications
3. 学会等名 Pacifichem2021 (#73) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神保 大地、友重 秀介、佐藤 伸一、花岡 健二郎、石川 稔
2. 発表標題 水溶性向上による実用的な蛍光プローブの開発
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 野本 歩夢、花岡 健二郎、溝口 舞、浦野 泰照
2. 発表標題 リソソーム内pHを定量可能な実用的レシオ型pH蛍光プローブの開発
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 花岡 健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第42回 光化学若手の会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 計算化学と振動分光の融合による高分子内分子動態解析法の開発と応用
3. 学会等名 第69回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 大規模QM/MM計算が拓く生命科学のフロンティア
3. 学会等名 第1回ピコバイオロジー研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 ねじれ型分子内電荷移動(TICT)機構に基づく蛍光消光を利用した蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 花岡 健二郎
2. 発表標題 動物体内でのpH測定を目指した近赤外レシオ型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 QM/MM法の開発と生体分子の振動解析と化学反応への応用
3. 学会等名 物性研短期研究会「理論タンパク質物質科学の最前線：理論と実験との密な協働」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八木清
2. 発表標題 非断熱QM/MM分子動力学計算による光駆動タンパク質の反応ダイナミクス
3. 学会等名 第20回「高速分子動画」オンラインセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiyoshi Yagi
2. 発表標題 Development of QM/MM methods and applications to chemical reactions of biomolecules
3. 学会等名 Tokyo Metropolitan University, Mini workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiyoshi Yagi
2. 発表標題 Searching for the structure of a capped pentapeptide, SIVSF, using a similarity score of infrared spectra
3. 学会等名 3rd International Symposium of JSPS Core-to-Core Program on "Molecular Recognition Mechanism between Flexible Molecules" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡健二郎
2. 発表標題 ケイ素置換キサンテン系蛍光色素の創製と蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第26回 ケイ素化学協会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第9回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡健二郎
2. 発表標題 医療・創薬への応用を目指した蛍光プローブの創製
3. 学会等名 未来医学研究会 マンスリーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花岡健二郎
2. 発表標題 新規蛍光団の創製を基盤とした蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第22回ワークショップ：バイオイメージングの最前線 – 生体分子の可視化 –（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本 瑞樹、佐々木 栄太、大野 久史、花岡 健二郎
2. 発表標題 ねじれ型分子内電荷移動(TICT)機構に基づく酵素活性検出蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第147回 日本薬理学会 関東部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野本 歩夢、花岡 健二郎、浦野 泰照
2. 発表標題 細胞内オルガネラpHを定量可能なレシオ型pH蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 榛葉 満理奈、佐々木 栄太、笠井 柊杜、花岡 健二郎
2. 発表標題 ねじれ型ローダミンを用いた有機小分子 - タンパク質ハイブリッド型粘性検出蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉本 瑞樹、佐々木 栄太、大野 久史、花岡 健二郎
2. 発表標題 ねじれ型分子内電荷移動(TICT)機構に基づく酵素活性検出蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 花岡 健二郎	4. 発行年 2022年
2. 出版社 (株)NTS	5. 総ページ数 5
3. 書名 先端の分析法 第2版, 第3章, 1-1, pp294-298	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	花岡 健二郎 (Hanaoka Kenjiro) (70451854)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授 (32612)	

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