

令和 2 年 5 月 20 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：2015～2019

課題番号：15H05951

研究課題名（和文）新しいスイッチング機構に基づく高精度蛍光イメージングプローブの開発

研究課題名（英文）Development of fluorescence imaging probes based on new mechanism of fluorescence switching

研究代表者

神谷 真子（Kamiya, Mako）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・准教授

研究者番号：90596462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 69,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、より汎用性の高い蛍光イメージングプローブ群を開発するべく、独自の発想に基づく分子設計を行った。具体的には、（1）固定細胞・生細胞におけるマルチカラー超解像イメージングに資する、自発的な光明滅を示す超解像蛍光イメージングプローブ群の開発、（2）生体深部のがんイメージングに資する近赤外蛍光プローブの開発、（3）がん選択的な細胞死誘導を可能とする、がんを高発現している酵素を標的としたactivatable光増感剤の開発を行い、従来法を凌駕する性能でのイメージングを達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛍光プローブを活用した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現象をリアルタイムに捉えることが可能であり、生物学研究の進展に極めて大きな役割を果たしてきた。本研究では、このようなライブイメージングをさらに発展・普及させるべく、多機能化・多色化した蛍光プローブ群を開発した。これらの蛍光プローブ群は、従来法を凌駕する性能でのライブイメージングを可能とするものであり、今後様々な生命現象の理解、疾患の検出・治療などに用いられることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research, we developed a series of fluorescent imaging probes with high versatility based on our molecular design strategy. Specifically, we developed (1) spontaneously blinking fluorophores for multicolor super-resolution imaging in fixed/live cells, (2) a near-infrared fluorescent probe for cancer imaging in deeper tissues, (3) an activatable photosensitizer targeting enzymes overexpressed in cancer for selective ablation of cancer cells. By using these probes, we achieved fluorescence imaging that could not be achieved by conventional methods.

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 超解像イメージング 光機能性分子

1. 研究開始当初の背景

蛍光プローブとは、観測対象分子と特異的に反応・結合するとその蛍光特性が大きく変化する機能性蛍光色素のことであり、生きた生物試料における生体分子の動態や機能をリアルタイムに観測することができるため、生命科学研究に欠かせない研究ツールとして汎用されている。例えば、研究代表者らは以前、強い光褪色耐性を示すローダミン蛍光色素を基本骨格として、分子内スピロ環化平衡を動作原理とした自発的に明滅する超解像蛍光イメージングプローブを開発し、ライブセルでの超解像イメージングの実現と普及に向けた新たな技術を確立した。また、がんの特徴的なアミノペプチダーゼ酵素と反応して初めて蛍光を発する蛍光プローブを開発し、これを臨床検体に適用することで、がん病変を迅速に検出し取り残しを低減する蛍光診断薬の開発を行った。このような蛍光プローブを用いたライブイメージングをさらに発展・普及させるためには、それぞれの用途に応じて適切な分子修飾を施し、更なる多機能化・多色化した蛍光プローブの開発が必須であった。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者らがこれまでに培ってきた光機能性分子プローブの論理的設計法を活用することで、本新学術研究領域が掲げる4つの課題のうち、超解像イメージング・生体深部イメージング・ストレスイメージングの3課題に着目して、より汎用性の高い蛍光イメージングプローブを開発することを試みた。

3. 研究の方法

(1) 自発的に光明滅する超解像蛍光イメージングプローブ群の開発

研究代表者の研究グループで以前開発した、分子内スピロ環化平衡を蛍光明滅原理とした超解像蛍光イメージングプローブ HMSiR (Nat. Chem. 6, 681-689 (2014)) に適切な分子修飾を施すことで、自発的に光明滅する超解像蛍光イメージングプローブの多色化を試みた。具体的には、様々な分子内求核基と蛍光団(求電子基)を有する候補誘導体を複数合成し、適切な光明滅特性と、HMSiR と分離可能な波長特性を有する誘導体の探索と応用を行った。

次に、細胞内求核分子と蛍光団との「分子間求核付加・解離反応」を光明滅機構として利用した、新たな超解像イメージングプローブの開発を試みた。研究代表者らはこれまでに、細胞内の主たる還元剤であるグルタチオンがローダミン蛍光色素の9位炭素に可逆的に付加すると色素の蛍光性が消失し、結合したグルタチオンが再び解離することで蛍光性が回復する現象を見出し、グルタチオンを可逆的かつ定量的にリアルタイムに検出可能な世界初の蛍光プローブ QG3.0 の開発に成功した (Nat. Chem. 9, 279-286 (2017))。本研究では、この現象を新たな光明滅原理として利用することで、生きた細胞のみで光明滅機能を発揮する新たな超解像蛍光イメージング蛍光プローブが開発できると考え、候補誘導体の合成と特性評価を行い、有望な特性を示した誘導体に関して生物応用を行った。

(2) 生体深部イメージングに資する近赤外蛍光プローブの開発

生体深部におけるがん検出に資する近赤外蛍光プローブを開発するべく、研究代表者らが以前開発した GGT (γ -glutamyl transpeptidase) 活性検出緑色蛍光プローブ gGlu-HMRG (Sci. Transl. Med. 3, 110ra119 (2011)) に適切な構造修飾を施すことで、GGT と反応して初めて近赤外蛍光を示す蛍光プローブの開発に取り組んだ。

(3) ストレス関連光機能性分子の創製の開発

がん選択的に細胞死を誘導する手法を確立するべく、キサントン系色素の10位元素をセレン原子に置換すると蛍光色素から光増感剤に変換できるという知見を利用して gGlu-HMRG 誘導体を合成し、GGT と反応して初めて光増感能を回復する新規 activatable 光増感剤の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 自発的に光明滅する超解像蛍光イメージングプローブ群の開発

(1)-1. 「分子内スピロ環化平衡」に基づく超解像イメージングプローブの多色化

研究代表者の研究グループでこれまでに開発した超解像蛍光イメージングプローブ HMSiR に適切な構造修飾を施すことで、自発的に光明滅する超解像イメージングプローブの多色化を行った。具体的には、HMSiR (647 nm レーザー励起) とは異なる波長で励起可能なプローブを開発するべく、様々な分子内求核基と蛍光団(求電子基)を有する誘導体を合成し、適切な特性を示す誘導体の探索を行った。その結果、キサントン系色素の10位元素を酸素に置換し、さらに3,6位アミノ基上の置換基としてトリフルオロエチル基を4つ導入した誘導体 HMtetTFER を適切な Duty Cycle (同時に光る分子数) と励起・蛍光波長 (507 nm/532 nm) を示す候補骨格として見出した。次に、HMtetTFER をラベル化した抗体を作成し、これを用いて固定細胞の微小管を免疫染色して、超解像画像の構築が可能か検討した。その結果、明瞭な超解像画像を得ることができず、その理由として抗体へのラベル化時における凝集などが考えられた。そこで、

HMtetTFER の分子内求核基 (hydroxymethyl 基) を hydroxyethyl 基に置換した HEtetTFER を開発したところ、適切な Duty Cycle と励起・蛍光波長 (507 nm/530 nm) を示し、これをラベル化した抗体を用いて固定細胞における微小管の超解像画像の構築を試みた。その結果、チオールや脱酸素剤などの添加物を加えない PBS(-) 中で自発的な光明滅を繰り返し、微小管の超解像画像を 3 次元で構築できることを示した。さらに、HMSiR をラベル化した抗体と併用することで、バッファの最適化を行うことなく固定細胞における微小管とミトコンドリアの同時二色超解像イメージングを行うことが可能となり、微小管とミトコンドリアの配置や位置関係を高解像度で可視化することに成功した (Chem. Comm. 54, 102-105 (2018))。

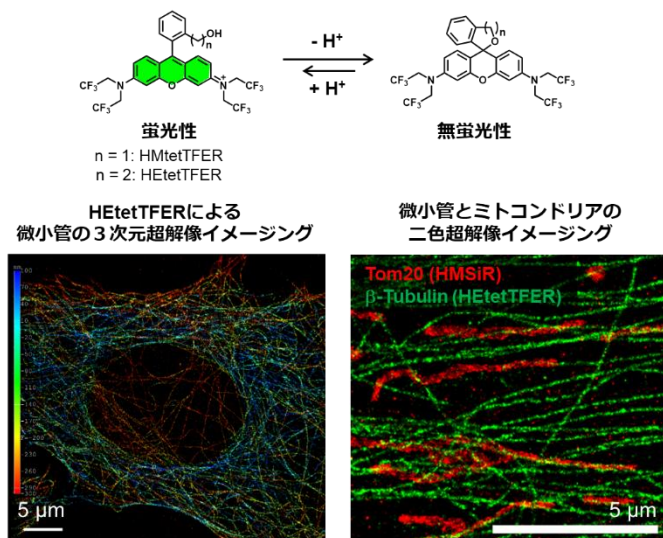


図 1. 分子内スピロ環化平衡に基づいた自発的
光明滅を示す超解像蛍光プローブの多色化

(1)-2. 「分子間求核付加・解離反応」を光明滅原理とした超解像イメージングプローブの開発

最近研究代表者らが見出した細胞内グルタチオンと蛍光団の分子間求核付加・解離反応を新たな光明滅機構として活用することで、自発的な光明滅を示す新たな超解像蛍光イメージングプローブの開発を行った。具体的には、候補となるキサンテン系色素を複数合成し、その中から生きた細胞内で適切な光明滅特性を示す誘導体を探索した。つまり、(1) 光る割合：色素分子どうしの蛍光が空間的に重ならないように、生細胞内のグルタチオン濃度下 (1-10 mM) で、色素分子の大部分 (90%以上) がグルタチオンと結合した無蛍光状態にあること、(2) 光る時間：グルタチオンが解離して一過性の蛍光状態となったとき、その持続時間が顕微鏡による生細胞観察に適した時間スケール (ミリ秒スケール) にあることが必要であると考え、この二つのパラメータを満たすよう、構造展開と評価を繰り返した。その結果、適切な特性を有する 2 色の蛍光色素 SiP650、CP550 を開発した。

次に、SiP650、CP550 にタグ蛋白質 (HaloTag, SNAP-tag) のリガンド部位を導入した誘導体 (SiP650-Halo、CP550-Halo、SiP650-BnClPy、CP550-BnClPy) を合成し、タグ蛋白質を発現する細胞を用いて、細胞膜透過性・ラベル化効率を評価した。その結果、SiP650-BnClPy 以外の誘導体は適切な細胞膜透過性・ラベル化効率を示すことが明らかとなった。次に、SiP650-Halo と CP550-Halo を使い、 β -tubulin-HaloTag を発現する細胞における微小管の超解像イメージングを試みた結果、生細胞内においても添加剤や強い光照射なしに蛍光明滅を示し、高い空間分解能で微小管を可視化できることを示した。さらに、CP550-BnClPy と以前開発した自発的明滅赤色蛍光色素 HMSiR の HaloTag リガンド (HMSiR-Halo) を併用することで、添加剤や強い光照射なしに、生細胞におけるミトコンドリアと微小管の 2 色タイムラプス超解像イメージングを行うことに成功した (J. Am. Chem. Soc. in press)。

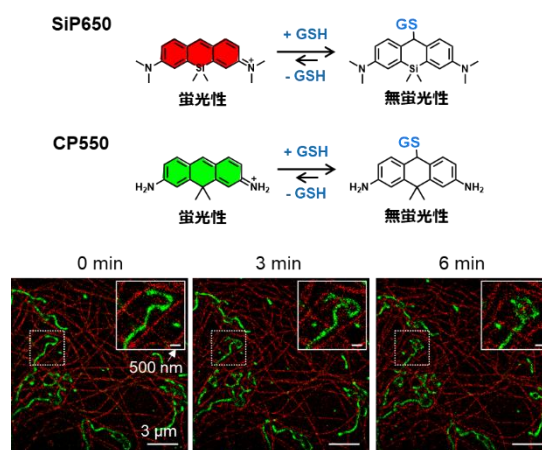


図 2. 細胞内グルタチオン (GSH) と蛍光団との分子間求核付加・解離反応に基づく自発的
光明滅超解像蛍光プローブの開発

(2) 生体深部イメージングに資する近赤外蛍光プローブの開発

研究代表者らが以前開発した GGT 活性検出緑色蛍光プローブ gGlu-HMRG に構造修飾を施すことで、生体深部におけるがん検出に資する近赤外蛍光プローブの開発に取り組んだ。具体的には、キサンテン環の 10 位の酸素原子をケイ素に置換し、さらに 3,6 位アミノ基上の置換基にジュロリジン環を導入して分子内スピロ環化特性を最適化することで、近赤外光領域で機能する GGT 活性検出蛍光プローブ gGlu-HMJSiR を開発した。gGlu-HMJSiR は酵素との反応前は可視光領域に吸収がないが、GGT との反応により HMJSiR が産生し、これが細胞内のリソソームに局在することで近赤外蛍光を発することが明らかとなった。また、gGlu-HMJSiR は、gGlu-HMRG と比べて 130 nm 以上長波長化した近赤外領域の蛍光を示し、卵巣がん腹膜播種モデルマウスにおける微小癌を可視化できることを示した (Bioconjugate Chem. 29, 241-244 (2018))。

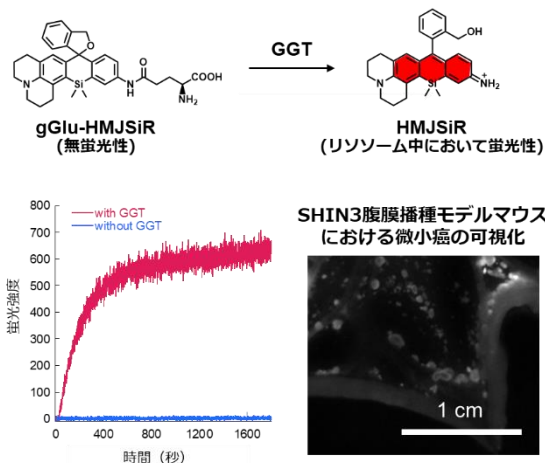


図 3. GGT 活性検出近赤外蛍光プローブの開発

(3) ストレス関連光機能性分子の創製の開発

上述の GGT 活性検出緑色蛍光プローブ gGlu-HMRG の 10 位元素をセレン原子に置換することで、GGT と反応して初めて光増感能を回復する新規 activatable 光増感剤 gGlu-HMSeR (γ -glutamyl hydroxymethylserenorhodaminegreen) を開発した。gGlu-HMSeR は、酵素と反応する前は可視光領域に吸収を持たず、光を照射しても一重項酸素を産生しないが、GGT との反応により初めて可視光領域の吸収が回復し、可視光照射により一重項酸素を産生するよう設計した。さらに、GGT 活性が異なる細胞種に適用して光照射後の細胞生存率を評価したところ、GGT 活性が高いがん細胞選択的に光照射による細胞死を誘導できることが示された。また、GGT 高発現がん細胞の 3 次元培養スフェロイドを受精鶏卵漿尿膜 (chick chorioallantoic membrane, CAM) に移植した癌モデルに適用して評価を行ったところ、GGT が低い正常組織に対しては血管閉塞等の光毒性が認められなかった一方で、GGT を発現するがん細胞において選択的に細胞死が誘導されることを確認した。従って、gGlu-HMSeR は、副作用を低減したがん選択的な光線力学療法に資する activatable 光増感剤であることが示された (Angew. Chem. Int. Ed. 56, 10418-10422 (2017))。

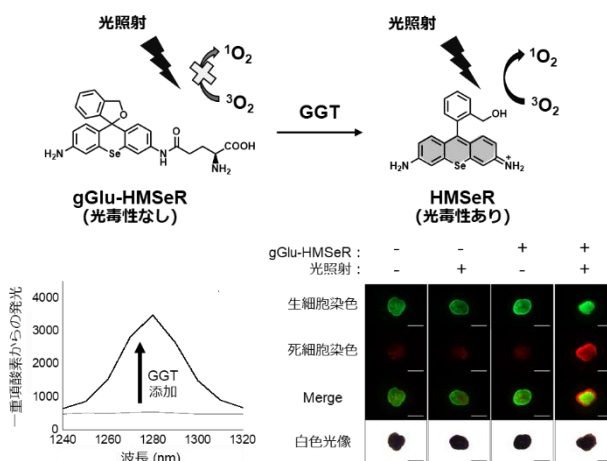


図 4. GGT との反応により初めて光増感能を示す activatable 光増感剤 gGlu-HMSeR の開発

その他、従来では観察が難しかった生体分子を可視化する新規蛍光イメージングプローブ群の開発に取り組んだ。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38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 Ogasawara Akira, Kamiya Mako, Sakamoto Kei, Kuriki Yugo, Fujita Kyohei, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Onoyama Haruna, Abe Hiroyuki, Tsuji Yosuke, Fujishiro Mitsuhiro, Koike Kazuhiko, Fukayama Masashi, Seto Yasuyuki, Urano Yasuteru	4. 巻 30
2. 論文標題 Red Fluorescence Probe Targeted to Dipeptidylpeptidase-IV for Highly Sensitive Detection of Esophageal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00198	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 Kawatani Minoru, Yamamoto Kyoko, Yamada Daisuke, Kamiya Mako, Miyakawa Jimpei, Miyama Yu, Kojima Ryosuke, Morikawa Teppei, Kume Haruki, Urano Yasuteru	4. 巻 141
2. 論文標題 Fluorescence Detection of Prostate Cancer by an Activatable Fluorescence Probe for PSMA Carboxypeptidase Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 10409 ~ 10416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b04412	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 Yamamoto Kyoko, Kamiya Mako, Urano Yasuteru	4. 巻 29
2. 論文標題 Highly sensitive fluorescence imaging of cancer with avidin-protease probe conjugate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126663 ~ 126663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126663	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 Rivas Charlotte, Kamiya Mako, Urano Yasuteru	4. 巻 30
2. 論文標題 A novel sialidase-activatable fluorescence probe with improved stability for the sensitive detection of sialidase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126860 ~ 126860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126860	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 Morozumi Akihiko, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Umezawa Keitaro, Kojima Ryosuke, Yoshihara Toshitada, Tobita Seiji, Urano Yasuteru	4. 巻 -
2. 論文標題 Spontaneously Blinking Fluorophores Based on Nucleophilic Addition/Dissociation of Intracellular Glutathione for Live-Cell Super-resolution Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c00451	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 Umezawa Keitaro, Kamiya Mako, Urano Yasuteru	4. 巻 57
2. 論文標題 A Reversible Fluorescent Probe for Real-Time Live-Cell Imaging and Quantification of Endogenous Hydropolysulfides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 9346 ~ 9350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201804309	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 Kubo Hidemasa, Hanaoka Kenjiro, Kuriki Yugo, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Kojima Ryosuke, Kamiya Mako, Murayama Yasutoshi, Otsuji Eigo, Urano Yasuteru	4. 巻 8
2. 論文標題 Rapid detection of metastatic lymph nodes of colorectal cancer with a gamma-glutamyl transpeptidase-activatable fluorescence probe	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36062-3	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 Hino Rumi, Inoshita Naoko, Yoshimoto Toyoki, Ogawa Makiko, Miura Daishu, Watanabe Ryoko, Watanabe Kenta, Kamiya Mako, Urano Yasteru	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid detection of papillary thyroid carcinoma by fluorescence imaging using a - glutamyltranspeptidase-specific probe: a pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thyroid Research	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13044-018-0060-y	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, Kamiya Mako, Kubo Hidemasa, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Tachibana Ryo, Hayashi Kento, Hanaoka Kenjiro, Yamashita Suguru, Ishizawa Takeaki, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru	4. 巻 140
2. 論文標題 Establishment of Molecular Design Strategy To Obtain Activatable Fluorescent Probes for Carboxypeptidases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1767-1773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b11014	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 Iwatate Ryu J., Kamiya Mako, Umezawa Keitaro, Kashima Hiroki, Nakadate Mamiko, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru	4. 巻 29
2. 論文標題 Silicon Rhodamine-Based Near-Infrared Fluorescent Probe for α -Glutamyltransferase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 241-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.7b00776	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 Shin-nosuke Uno, Mako Kamiya, Akihiko Morozumia, Yasuteru Urano	4. 巻 54
2. 論文標題 A green-light-emitting, spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for dual-colour super-resolution imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 102-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC07783A	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 Kawatani Minoru, Kamiya Mako, Takahashi Hironori, Urano Yasuteru	4. 巻 28
2. 論文標題 Factors affecting the uncaging efficiency of 500nm light-activatable BODIPY caging group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.11.030	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 Yogo Takao, Umezawa Keitaro, Kamiya Mako, Hino Rumi, Urano Yasuteru	4. 巻 28
2. 論文標題 Development of an Activatable Fluorescent Probe for Prostate Cancer Imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 2069-2076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.7b00233	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 Chiba Mayumi, Ichikawa Yuki, Kamiya Mako, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Nagano Tetsuo, Lange Norbert, Urano Yasuteru	4. 巻 56
2. 論文標題 An Activatable Photosensitizer Targeted to α -Glutamyltranspeptidase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10418-10422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201704793	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 該当する

1. 著者名 Takakura Hideo, Zhang Yongdeng, Erdmann Roman S, Thompson Alexander D, Lin Yu, McNellis Brian, Rivera-Molina Felix, Uno Shin-nosuke, Kamiya Mako, Urano Yasuteru, Rothman James E, Bewersdorf Joerg, Schepartz Alanna, Toomre Derek	4. 巻 35
2. 論文標題 Long time-lapse nanoscopy with spontaneously blinking membrane probes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Biotechnology.	6. 最初と最後の頁 773-780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nbt.3876	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 該当する

1. 著者名 Onoyama H, Kamiya M, Kuriki Y, Komatsu T, Abe H, Tsuji Y, Yagi K, Yamagata Y, Aikou S, Nishida M, Mori K, Yamashita H, Fujishiro M, Nomura S, Shimizu N, Fukayama M, Koike K, Urano Y, Seto Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Rapid and sensitive detection of early esophageal squamous cell carcinoma with fluorescence probe targeting dipeptidylpeptidase IV.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 26399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep26399	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 Hino H, Kamiya M, Kitano K, Mizuno K, Tanaka S, Nishiyama N, Kataoka K, Urano Y, Nakajima J	4. 巻 9
2. 論文標題 Rapid Cancer Fluorescence Imaging Using A α -Glutamyltranspeptidase-Specific Probe For Primary Lung Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Translational Oncology.	6. 最初と最後の頁 203-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2016.03.007	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 Matsuzaki H, Kamiya M, Iwatate RJ, Asanuma D, Watanabe T, Urano Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Novel Hexosaminidase-Targeting Fluorescence Probe for Visualizing Human Colorectal Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Bioconjug Chem.	6. 最初と最後の頁 973-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.6b00037.	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 Uno SN, Tiwari DK, Kamiya M, Arai Y, Nagai T, Urano Y.	4. 巻 64
2. 論文標題 A guide to use photocontrollable fluorescent proteins and synthetic smart fluorophores for nanoscopy	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 263-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfv037	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 Kojima R, Takakura H, Kamiya M, Kobayashi E, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Development of a Sensitive Bioluminogenic Probe for Imaging Highly Reactive Oxygen Species in Living Rats.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed Engl.	6. 最初と最後の頁 14768-14771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201507530.	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 Iwatate RJ, Kamiya M, Urano Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Asymmetric Rhodamine-Based Fluorescent Probe for Multicolour In Vivo Imaging.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 1696-1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201503426.	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 -

[学会発表] 計90件 (うち招待講演 25件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 神谷 真子、浦野 泰照
2. 発表標題 PSMAのグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ活性を標的とした前立腺がん蛍光イメージングプローブの開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 第28回 日本バイオイメーjing学会学術集会/第6回 国際バイオイメーjingシンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 レゾナンスバイオ国際シンポジウム 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 EMBL symposium: Seeing is Believing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Chemical probes for rapid cancer fluorescence imaging
3. 学会等名 第4回UTokyo-NTU Joint Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田恭平、神谷真子、吉岡孝房、中島淳、上尾裕明、浦野泰照 藤田恭平、神谷真子、吉岡孝房、中島淳、上尾裕明、浦野泰照
2. 発表標題 Cancer Specific Fluorescence Imaging by Development of Fluorescent Probes for Intact Glycosidase Activities
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 自発的な光増減機能を有する超解像イメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第74回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 蛍光プローブの論理的設計によるがん蛍光イメージング
3. 学会等名 第13回 分子イメージング学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 オリジナル蛍光プローブの開発によるがん蛍光イメージング
3. 学会等名 CBI2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics
3. 学会等名 Probefesta2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mako Kamiya
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 ABiS-GBI-OIST-ResonanceBio Joint Symposium 'Frontiers in Bioimaging' (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 自発的な光明滅機能を有する超解像イメージングプローブの開発
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本恭子、河谷稔、山田大介、森川鉄平、神谷真子、久米春喜、浦野泰照
2. 発表標題 PSMA活性検出プローブによる前立腺がん蛍光イメージング
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Morozumi, M. Kamiya, S. Uno, K. Umezawa, T. Yoshihara, S. Tobita, Y. Urano
2. 発表標題 Development of spontaneously blinking fluorophores based on nucleophilic addition of intracellular glutathione for super-resolution imaging
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗木優五、神谷真子、小松徹、斎藤豊、浦野泰照
2. 発表標題 蛍光プローブライブラリーの創製による新規がんイメージングの実現
3. 学会等名 第12回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. Morozumi, M. Kamiya, S. Uno, K. Umezawa, T. Yoshihara, S. Tobita, Y. Urano
2. 発表標題 Development of spontaneously blinking fluorophores based on nucleophilic addition of intracellular glutathione for super-resolution imaging
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮崎善行・神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 SNAP-tag activatableな超解像イメージプローブの開発
3. 学会等名 生体機能関連化学若手の会第29回サマースクール
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田恭平、神谷真子、内山拓、五十嵐圭日子、浦野泰照
2. 発表標題 Glycosynthaseによる糖鎖分解酵素活性検出蛍光プローブラリーの構築とがん蛍光イメージングへの応用
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅澤啓太郎、神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 生細胞内の活性イオウ種の可逆的可視化を目指した蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第12回 日本分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笠原輝・神谷真子・坂本啓・愛甲丞・瀬戸泰之・浦野泰照
2. 発表標題 赤色蛍光プローブライブラリーの創製による新規がんイメージングの実現
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin-nosuke Uno, Mako Kamiya, Toshitada Yoshihara, Ko Sugawara, Kohki Okabe, Takashi Funatsu, Yasushi Okada, Seiji Tobita, Yasuteru Urano
2. 発表標題 A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging
3. 学会等名 International Symposium on Imaging Frontier 2017 (ISIF 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 栗木優五、神谷真子、小松徹、上野匡、山下俊、國土典宏、浦野泰照
2. 発表標題 新規 Activatable 型 カルボキシペプチダーゼ活性検出蛍光プローブの開発と応用
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷真子
2. 発表標題 化学プローブを精密にデザインして癌を光らせる！
3. 学会等名 第5回慶應有機化学若手シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mako KAMIYA, Yasuteru URANO
2. 発表標題 Detection of lacZ-positive cells in living tissue with single-cell resolution
3. 学会等名 EMBL Symposium: Seeing is Believing - Imaging the Processes of Life (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mako KAMIYA, Akihico MOROZUMI, Shin-nosuke UNO, Yasuteru URANO
2. 発表標題 Spontaneously blinking fluorophores for super-resolution imaging
3. 学会等名 the 3rd East-Asia Microscopy Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷真子、堂浦智裕、浦野泰照
2. 発表標題 組織中lacZ発現細胞のライブ検出を可能とする蛍光プローブの開発
3. 学会等名 有機合成化学協会関西支部主催2月セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mako KAMIYA, Yasuteru URANO
2. 発表標題 Detection of LacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution
3. 学会等名 Pittcon 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 分子内スピロ環化平衡に基づく革新的バイオイメージングツールの創製
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会 (2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 JSAP-OSA Joint Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Rapid cancer imaging by rationally designed fluorescence probes
3. 学会等名 第54回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Detection of LacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution
3. 学会等名 1st ABiS Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 真子、浦野泰照
2. 発表標題 組織中lacZ発現細胞のライブ検出を可能とする蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷 真子、浦野泰照
2. 発表標題 組織中lacZ発現細胞のライブ検出を可能とする蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩立竜・神谷真子・平沢壮・石原美弥・浦野泰照
2. 発表標題 Development of Multicolour Activatable Protease Probes for Fluorescence and Photoacoustic Cancer Imaging
3. 学会等名 日本化学会 第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國府田絹子、神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 ライブ蛍光寿命イメージングによる酸性pH測定を可能とする新規蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Charlotte Rivas, Mako Kamiya, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of a highly sensitive fluorescence probe for the detection of sialidase in cancer tissue
3. 学会等名 日本化学会 第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河谷稔、神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 BODIPYを基本骨格としたアンケージ量子収率の高い可視光分解性保護基の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第11回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山本恭子・神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 アビジン-蛍光プローブ複合体による高感度がんイメージング
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小原望、神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 癌細胞の精密可視化を目指した細胞内滞留性ペプチダーゼ蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本分析化学会 第65年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 両角明彦、神谷真子、宇野真之介、梅澤啓太郎、吉原利忠、飛田成史、浦野泰照
2. 発表標題 細胞内グルタチオンの求核付加・解離平衡に基づく超解像蛍光イメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 A. Morozumi, M. Kamiya, S. Uno, K. Umezawa, T. Yoshihara, S. Tobita, Y. Urano
2. 発表標題 Development of spontaneously blinking fluorophores based on nucleophilic addition of intracellular glutathione for super-resolution imaging
3. 学会等名 第54回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宮崎善行、神谷真子、浦野泰照
2. 発表標題 SNAPtag activatable超解像イメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 栗木優五、神谷真子、小松徹、上野匡、山下俊、國土典宏、浦野泰照
2. 発表標題 新規Activatable型Carboxypeptidase活性検出蛍光プローブの開発と応用
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mako Kamiya, Daisuke Asanuma, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Fluorescence-guided detection of tumors by glycosidase-activatable fluorescent probes
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 小野山温那、神谷真子、八木浩一、愛甲丞、西田正人、山下裕玄、野村幸世、瀬戸泰之、浦野泰照
2. 発表標題 Rapid human esophageal cancer detection by applying aminopeptidase-activatable fluorescence probes
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 岩立竜・神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 異なるプロテアーゼ活性を持つがんのin vivo同時多色イメージングを可能とする蛍光プローブ群の開発
3. 学会等名 第9回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 千葉真由美・神谷真子・浦野泰照
2. 発表標題 -galactosidaseにより光増感能が回復する新規光増感剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第136回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 両角明彦、神谷真子、宇野真之介、梅澤啓太郎、吉原利忠、飛田成史、浦野泰照
2. 発表標題 細胞内グルタチオンとの求核付加・解離平衡反応を利用した超解像蛍光イメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本化学会 第96春季年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計16件

産業財産権の名称 シアリダーゼ活性検出蛍光プローブ	発明者 浦野 泰照, 神谷 真子, シャーロット リバス	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-039095	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 新規蛍光プローブ	発明者 浦野 泰照, 神谷 真子, 小笠原 輝	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-210101	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 カルボキシペプチダーゼ活性検出用蛍光プローブ	発明者 浦野 泰照, 神谷 真子, 栗木 優五	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-225735	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 癌検出蛍光プローブ	発明者 浦野 泰照, 神谷 真子, 藤田 恭平	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-036670	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 カルボキシペプチダーゼ活性検出用蛍光プローブ	発明者 浦野泰照、神谷真子、河谷稔、岩城 弘尚	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-037791	出願年 2017年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 酵素特異的な細胞内滞留性赤色蛍光プローブ	発明者 浦野泰照、神谷真子、伊藤央樹、川又 優	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-130024	出願年 2016年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 カルボキシペプチダーゼ活性検出用蛍光プローブ	発明者 浦野泰照、神谷真子、栗木優五	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-40165	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ペプチダーゼ活性検出用近赤外蛍光プローブ	発明者 浦野泰照、神谷真子、岩立竜	権利者 国立大学法人 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-37459	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----