

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03851

研究課題名(和文)クエンチ解消原理に基づく蛍光免疫センサーの蛋白質・ペプチド工学的な展開

研究課題名(英文) New development in fluorescent immunosensor based on the quench-release principle by protein and peptide engineering

研究代表者

上田 宏 (Ueda, Hiroshi)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：60232758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：従来の免疫測定法は、測定に多数のステップと長い測定時間を要した。我々は近年、組み換え抗体を用いた蛍光免疫センサー-Quenchbody (Q-body)の構築原理を見だし、サンプルと混合するだけで多くの目的物質(抗原)を迅速検出することに成功してきた。今回、本技術のナノ抗体への展開と、コイルドコイル形成ペプチドを用いた酵母提示系による分子進化法の確立、さらに発光酵素との融合により、検出系の迅速構築への道を開いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病原性ウイルスや食品中の毒物を始めとする各種抗原の、迅速簡便高感度でかつ安価な検出法の確立は待ったなしの課題であり、そのための迅速免疫測定法開発の社会的意義は大変大きい。しかし通常の、固定化・ラベル化した天然型抗体をデバイス中で反応させる免疫センサーでは測定前の分離操作がほぼ必須であり、オンサイト検出が難しい問題があった。今回我々は、タンパク質・ペプチド工学的、ケミカルバイオロジー的手法により、蛍光クエンチ解消原理に基づく分離不要で混ぜるだけの蛍光・発光免疫測定法の確立を試み、多くの疾病診断マーカー低分子について、その非競合的で高感度な迅速検出に成功した。その学術的意義も大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Conventional immunoassay methods require many steps and long measurement time. Recently, we have discovered the principle of constructing a fluorescent immunosensor, Quenchbody (Q-body), using recombinant antibodies, and have succeeded in rapid detection of many target substances (antigens) simply by mixing them with samples. In this study, we have developed this technology for nanoantibodies, established a molecular evolution method using a yeast presentation system with coiled-coil forming peptides, and opened the way for rapid construction of detection systems by integrating it with luminescent enzymes.

研究分野：タンパク質工学

キーワード：バイオセンサー バイオテクノロジー 抗体 抗原 蛍光 ペプチド工学 ケミカルバイオロジー クエンチ

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

血糖値測定用グルコースセンサーに代表されるバイオセンサーは、従来の時間と手間のかかる診断を誰でも簡便に実施可能にし、現在の長寿高齢化社会における健康寿命の延長に大きく貢献すると期待されている。また特に食糧自給率の低い本邦では、輸入食品中などの農薬や毒素などの危険物質の検出技術へのニーズも年々高まってきている。その中でも、特に抗体を用いたセンサー(免疫センサー)はその汎用性と性能(選択性、感度)の高さから注目されてきた。しかしその反面、現状の装置は高価で巨大な装置を必要とする、定量性、安定性が悪い等の問題点があり、より手軽に利用可能な Point of Care Test (POCT) デバイス実現への期待が高まっている。

そこで近年、申請者らにより見いだされた部位特異的蛍光標識抗体 Q-body は、蛍光クエンチ現象を利用して低分子から高分子まで多くの抗原を洗浄なしに迅速高感度に検出出来るという利点から、検出診断分野を一新しうる次世代免疫測定素子として期待されている。

我々は Q-body を用いて、試験管内での抗原測定のみならず、例えばがん細胞表面に高発現された膜タンパク質 Claudin 4 を洗浄ステップなしでイメージングすることに成功したり(Jeong et al., *Anal. Chem.*, 2017)、抗原結合部位に Trp を多く含む Her2 認識 Fab 型 Q-body を用いて、Her2 陽性ガン細胞の One-step 蛍光検出と、治療用 siRNA の細胞への導入、さらに細胞死の誘導にも成功している(Dong, Oka et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 2020)。しかし複数の色素を導入した Fab 型 Q-body は、色素間のクエンチ(H-dimer 形成)により応答が向上する反面、検出感度が抗体の K_d 値程度とやや低く、応答もやや遅い傾向があり、例えば上皮がんの内視鏡検査などに利用できる実用的な診断・治療法としてのハードルを越えるためには、より一層の技術的改良が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究ではこの Q-body の更なる性能向上を狙い、3つの手法でこれを達成する事を目指した。第1に、ファージライブラリから単離した単鎖抗体 V_H を用いて応答性の高い mini Q-body を効率的に構築し、細胞内タンパクなどの特異的検出に応用すること、第2にクエンチに必要な Trp 残基の多い抗体断片ライブラリを構築、酵母細胞表面に提示させ、セルソーターと部位特異的蛍光標識法を用いて効率的に高性能な Q-body を選択する方法論を開発すること、第3に発光酵素あるいは別の蛍光色素と Q-body を融合させ、発光/蛍光エネルギー移動(BRET/FRET)を利用して単独の Q-body より高い応答を得る系を確立することを目指した。

3. 研究の方法

① 単ドメイン抗体の利用(上田, 村上)

単ドメイン抗体は H 鎖可変領域のみからなる認識素子であり、アルパカなどのラクダ類が産生する V_{HH} のように天然にも存在し、高い安定性を持ち大腸菌などで高い生産能を示すことが知られている。我々は、研究開始以前にデンマークオーフス大 Dr. Peter Kristensen との共同研究により、合成ファージライブラリから選択された数種類のヒト人工 V_H モノドメイン断片を Q-body 化(mini Q-body)した所、全てのクローンが数倍以上の抗原依存的な蛍光応答を示すという画期的な結果を得た。更に V_H 内の Trp 残基を Phe に変異させるとクエンチが減少することから、mini Q-body は scFv/Fab と同じ機構で動く事も示された。Mini Q-body では V_L 鎖がないため、よりサイズが大きく生体イメージングで有用性の高い長波長色素が利用できる可能性がある。また分子量が 14 kD と小さく安定なため特に細胞内での利用に向いていると考えられ、環状化細胞膜貫通ペプチド等との融合による、細胞内抗原検出系の構築も期待できる。さらにこのアプローチの汎用性を高めるため、動物免疫によっても取得が可能な V_{HH} について、アルパカ V_{HH} ライブラリ由来のクローンを用いて Q-body を構築し、性能を検討した。

② 細胞表面提示抗体ライブラリを用いた高効率 Q-body 選択(上田)

scFv 抗体ライブラリ、あるいは上記の V_H ライブラリを Addgene で入手可能な pYD1 プラスミドに移して酵母表面提示型に変換する。なおこの際、 V_H 断片 N 末には簡便な蛍光修飾のためのコイルドコイル形成タグ(EIAALEK)₃ あるいは(EIAALEK)₄ (E3; Yano et al., *ACS Chem. Biol.* **3**, 341) を付加しておく。次に、酵母細胞を蛍光標識抗原と反応させ、現有設備のセルソーターで陽性細胞を選択することで抗原特異的結合断片を網羅的に取得、クローン化する(図 1)。マイクロプレートでの細胞培養後、各細胞に提示された scFv 上の E3/E4 タグと強く結合する TAMRA 修飾(KIAALKE)₄ (K4)ペプチドを反応させ、特異的に蛍光標識する。フィルタープレート等での簡単な洗浄操作の後、細胞集団を回収して二つに分け、抗原添加の有無で細胞の蛍光強度が顕著に変化するクローンをセルソーターあるいは蛍光プレートリーダーで効率的に取得する。この際最初に、原理証明のために高い応答を示す数種の Q-body を用いて実験を行う。大規模ライブラリからの直接選択がうまくいかない場合、必要に応じてファージを用いて陽性クローンの割合を高めたライブラリ、あるいは免疫マウス由来ライブラリを利用する事も想定して研究を進めた。

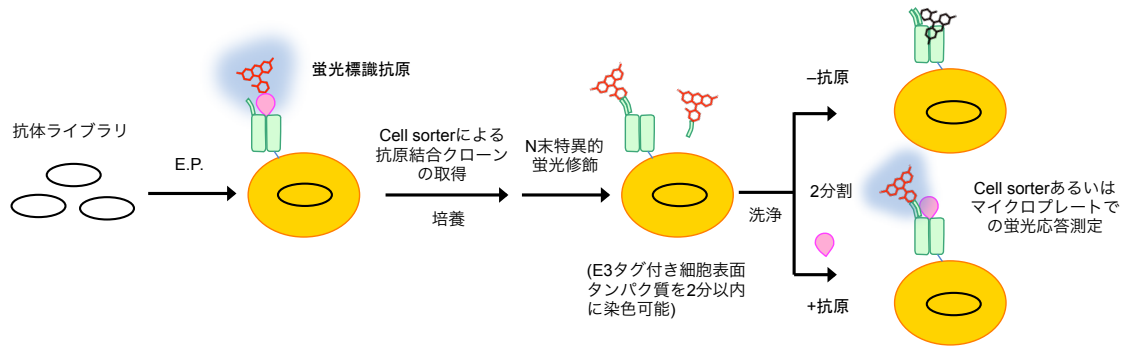


図 1. 細胞表面提示抗体ライブラリ選択の模式図

③ 発光酵素, 他の色素との融合 (大室・上田)

研究開始前に我々は, scFv 型 Q-body の N 末側に, 460 nm 付近で発光する発光酵素 NanoLuc (NLuc) を融合した蛋白質を調製し, NLuc から Q-body 中の色素に発光エネルギー移動 BRET が起き, 抗原依存的なスペクトル変化が起きる BRET Q-body の構築に成功した。大変興味深い事に, この際, Q-body としての蛍光クエンチ応答のみならず, BRET 効率までが抗原依存的に上昇し, より高い応答を示すという予期せぬ結果を得た。おそらく抗原不在時に抗体内に取り込まれた色素が抗原添加により外部に放出され, NLuc とより相互作用し BRET 効率向上につながったと考えられる。NLuc/Q-body 間のリンカー長を最適化した後, この原理を他の Q-body にも応用することで, 多くの Q-body で今より高い応答性を得られる可能性がある。

4. 研究成果

① 単ドメイン抗体の mini Q-body 化

研究開始前に予備的知見を得ていた VH にならい, 抗がん剤あるいは免疫抑制剤として臨床で用いられるメトトレキサート(MTX)に対する構造既知のラマ由来ナノ抗体 VHH を合成し, N 末端にリンカーを介して色素修飾することで Q-body 化できるか検討した。この結果, 試した中で一番短いリンカーと TAMRA C6 maleimide を用いた場合に, PBST 緩衝液中ならびに 50%血清中において最大 7 倍の蛍光応答と nM レベルの臨床での治療薬物モニタリングへの応用が可能な十分低い検出限界を得ることに成功した。抗原結合部位に近い Trp34 を Phe に変異させると蛍光応答が殆ど失われる事から, 蛍光クエンチ応答における抗原結合部位近くの Trp34 の重要性が示された(Inoue et al., *ACS Sensors*, 2020, 図 2)。

この他, 構造既知のコルチゾール認識ナノ抗体 VHH についても, 抗原結合部位近傍に Trp 残基を導入することで蛍光応答を得る事に成功した(未発表データ)。さらに, 抗ヒト血清アルブミン HSA に対して高い結合能を示す VHH のライブラリを, 次項で示す酵母提示系を用いて蛍光選択することで, 抗原に対して高い応答を示す mini Q-body を選択することにも成功した。

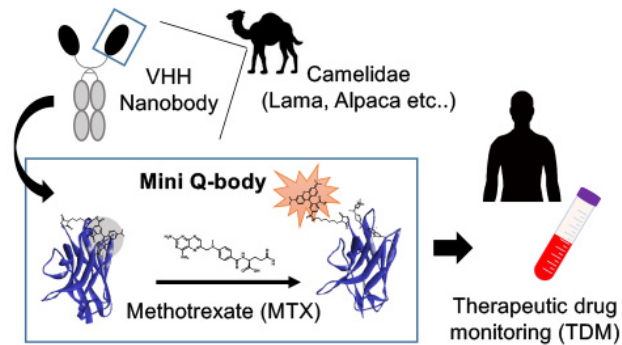


図 2. MTX mini Q-body の構築とその応用

② 細胞表面提示抗体ライブラリを用いた高効率 Q-body 選択

Q-body あるいは mini Q-body の蛍光応答を細胞上で観察・選択するため, 酵母提示系の利用を試みた。すなわち pYD1 プラスミド上で細胞壁蛋白質 Aga2p の下流にコイルドコイル形成ペプチド E4 と Q-body 化したい一本鎖抗体や VHH を融合し提示させ, ここに E4 と強く ($K_d < 1$ nM) 相互作用する事が知られる K4 ペプチドを蛍光標識して加える事で, 細胞上での Q-body 応答検出を試みた。

まずこのための予備実験として, E4 と強く ($K_d < 1$ nM) 相互作用する事が知られる K4 ペプチドを合成し, C 末端に TAMRA を標識した K4-TAMRA ペプチドと, N 末に E4 配列を融合したオステオカルシン認識抗体 Fab あるいは MTX 認識 VHH と混合して蛍光応答を調べた。この結果, 特に MTX 認識 VHH において, 上記の mini Q-body に勝るとも劣らない蛍光応答を得る事に成功した(Yasuda et al., *Chem. Commun.*, 2021)。

そこで次に, N 末側を FITC で, C 末側を TAMRA で標識した K4 ペプチドを, 上記の VHH 提示酵母と混合し 488 nm レーザーを持つフローサイトメトリーで蛍光観察した所, 抗原 MTX が無い時には低い TAMRA の赤色蛍光を示すが MTX 添加時には高い TAMRA 蛍光を示す事が判明

し、この方法で Q-body の性能を細胞ごとに調べられる事が確かめられた(Inoue et al., *Sci. Rep.*, 2021, 図 3)。そこで 30 程度のクローンからなる HSA 認識 VHH ライブラリを同じ方法で酵母提示し、そこから抗原不在時により深くクエンチし、抗原存在時に高い TAMRA 蛍光を示すクローンを選択する事に成功した。すなわち、この方法を用いて良い Q-body を選択する系の構築に成功した。現在、変異導入ライブラリからの高応答クローンの選択を試みている。

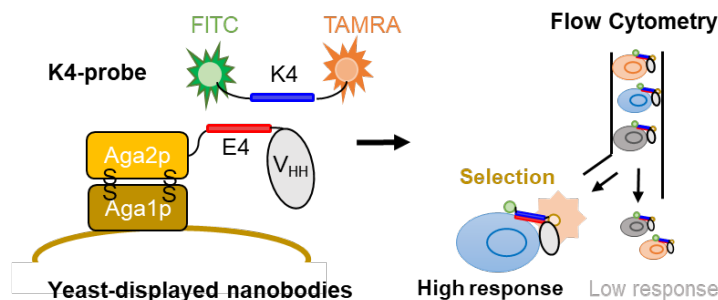


図 3. 酵母提示系を用いた高性能 Q-body の選択

③ 発光酵素, 他の色素との融合

蛍光測定法は一般的に比色法より高感度な反面、励起光照射が必要なため測定系が大型になりがちである。この問題に対処するため、一本鎖抗体 scFv 型および Fab 型のオステオカルシン Q-body について、その色素標識タグ N 末側に発光酵素 NLuc を付加した BRET Q-body を構築し、励起光不要の測定系を目指した。その結果、抗原依存的な BRET 効率の増加という予想しなかった現象により、通常の Q-body としての蛍光応答よりも高い、発光色変化を伴う発光応答を観察することに成功した(Takahashi, Yasuda, et al., *Anal. Chem.*, 2021, 図 4)。これをプレスリリースした所、Altmetric score 49 という大きな反響を得た。励起光照射が不要なため装置の小型化が可能となり、例えばスマートフォンでの発光色検出による POCT の実現も比較的容易と考えられ、今後の発展が期待される。また NLuc-抗体間のリンカー長の検討も行ったが性能に大きな影響は見られず、他の抗体への展開も容易と思われた。今後はダブルラベル型 Q-body への応用も試みることで、より幅広い種類の抗原検出への応用の可能性を探りたい。

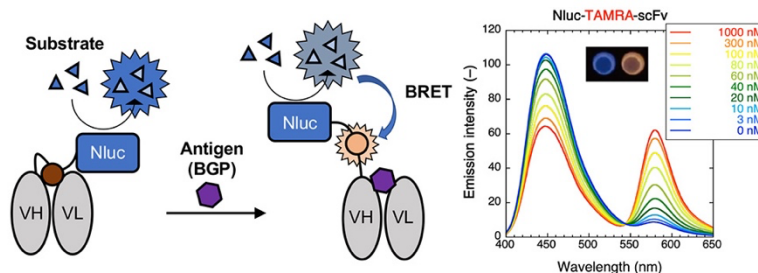


図 4. BRET Q-body

また上記の BRET Q-body に

ついては、強く安定な発光を示す NLuc を酵素として利用したが、将来の商業化にあたってはライセンスが必要との懸念があった。そこで、産総研の SB Kim らによりカイアシ類発光酵素のコンセンサス配列から構築された ALuc をもとに、その短縮化を図ることで、NLuc とほぼ同等の発光強度を示すがよりサイズの小さい(13 kDa)発光酵素 picALuc の開発を行った(Ohmuro-Matsuyama, Furuta, Ueda et al., *ACS Chem. Biol.*, 2022, 図 5)。picALuc はこれまで報告された発光酵素の中でもっともサイズが小さい。今後、小型レポーター酵素としての利用とともに、抗原結合能への影響を最小限に止めた BRET Q-body の構築などに生かせるものと期待される。

このほか、研究期間中に多くの抗原(覚せい剤, His-tag, TNF α , CD20 等)に対する Q-body の構築に成功した。これらについて報告すると共に、これまで報告された Q-body に関する研究を総括する総説の執筆を行った(Dong and Ueda, *Sensors*, 2021)。さらに主に共同研究により、Q-body の測定原理と密接に関わる免疫測定原理であるオープンサンドイッチ免疫測定法について、低分子の非競合的イムクロマト系開発を(Harada et al. *Anal. Sci.*, 2021)を含む多くの成果を得た。

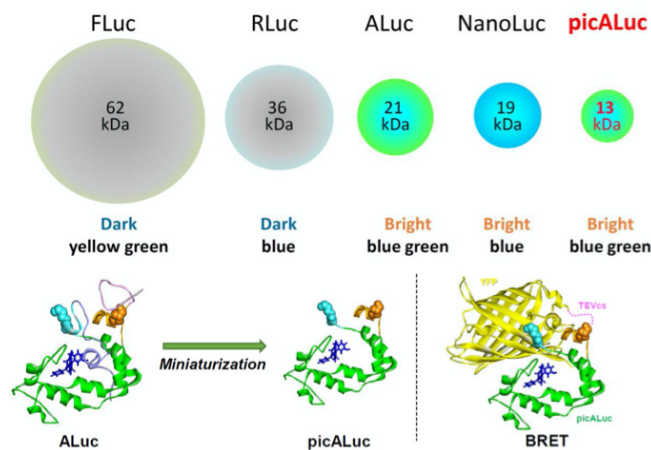


図 5. 最小の発光酵素 picALuc の構築

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 36件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ohmuro-Matsuyama Yuki, Furuta Tadaomi, Matsui Hayato, Kanai Masaki, Ueda Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Miniaturization of Bright Light-Emitting Luciferase ALuc: picALuc	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 864 ~ 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.1c00897	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 Inoue Akihito, Yasuda Takanobu, Zhu Bo, Kitaguchi Tetsuya, Murakami Akikazu, Ueda Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation and selection of potent fluorescent immunosensors by combining fluorescent peptide and nanobodies displayed on yeast surface	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02022-7	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 Li Haimei, Li Xinyu, Chen Limei, Li Baowei, Dong Hang, Liu Hongying, Yang Xueying, Ueda Hiroshi, Dong Jinhua	4. 巻 6
2. 論文標題 Quench-Release-Based Fluorescent Immunosensor for the Rapid Detection of Tumor Necrosis Factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 31009 ~ 31016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c03941	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 Ohmuro-Matsuyama Yuki, Gomi Keiko, Shimoda Takuya, Yamaji Hideki, Ueda Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Improving the Stability of Protein-Protein Interaction Assay FlimPIA Using a Thermostabilized Firefly Luciferase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 778120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2021.778120	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 Sato Shinichi, Matsumura Masaki, Ueda Hiroshi, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Preparation of an antigen-responsive fluorogenic immunosensor by tyrosine chemical modification of the antibody complementarity determining region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9760 ~ 9763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC03231C	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 Yasuda Takanobu, Inoue Akihito, Kitaguchi Tetsuya, Ueda Hiroshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Rapid construction of fluorescence quenching-based immunosensor Q-bodies using α -helical coiled-coil peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8206 ~ 8209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC02605D	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 Ning Xuerao, Yasuda Takanobu, Kitaguchi Tetsuya, Ueda Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Construction of Fluorescent Immunosensor Quenchbody to Detect His-Tagged Recombinant Proteins Produced in Bioprocess	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 4993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s21154993	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 Liang Yifan, Wang Yu, Wang Feng, Li Jiadong, Wang Chenglong, Dong Jinhua, Ueda Hiroshi, Xiao Zhili, Shen Yudong, Xu Zhenlin, Wang Hong	4. 巻 361
2. 論文標題 An enhanced open sandwich immunoassay by molecular evolution for noncompetitive detection of <i>Alternaria</i> mycotoxin tenuazonic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 130103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodchem.2021.130103	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 Mita Marie, Sugawara Izumi, Harada Kazuki, Ito Motoki, Takizawa Mai, Ishida Kentaro, Ueda Hiroshi, Kitaguchi Tetsuya, Tsuboi Takashi	4. 巻 29
2. 論文標題 Development of red genetically encoded biosensor for visualization of intracellular glucose dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 98 ~ 108.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2021.06.002	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 Takahashi Riho, Yasuda Takanobu, Ohmuro-Matsuyama Yuki, Ueda Hiroshi	4. 巻 93
2. 論文標題 BRET Q-Body: A Ratiometric Quench-based Bioluminescent Immunosensor Made of Luciferase?Dye?Antibody Fusion with Enhanced Response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 7571 ~ 7578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c05217	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 Ueda Hiroshi, Dong Jinhua	4. 巻 1
2. 論文標題 Biosensors: Homogeneous Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reference Module in Biomedical Sciences	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-12-822548-6.00053-4	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 Ohmuro-Matsuyama Yuki, Kitaguchi Tetsuya, Kimura Hiroshi, Ueda Hiroshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Simple Fluorogenic Cellular Assay for Histone Deacetylase Inhibitors Based on Split-Yellow Fluorescent Protein and Intrabodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 10039 ~ 10046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c06281	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 Mita Marie、Wongso Devina、Ueda Hiroshi、Tsuboi Takashi、Kitaguchi Tetsuya	4. 巻 2274
2. 論文標題 Development of a Single Fluorescent Protein-Based Green Glucose Indicator by Semirational Molecular Design and Molecular Evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1258-3_9	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 Okuyama Hiroto、Tamaki Takanori、Oshiba Yuhei、Ueda Hiroshi、Yamaguchi Takeo	4. 巻 93
2. 論文標題 Numerical Modeling for Sensitive and Rapid Molecular Detection by Membrane-Based Immunosensors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 7210 ~ 7219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.1c00250	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 Dong Jinhua、Oka Yuya、Jeong Hee Jin、Ohmuro Matsuyama Yuki、Ueda Hiroshi	4. 巻 117
2. 論文標題 Detection and destruction of HER2 positive cancer cells by Ultra Quenchbody siRNA complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.27302	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 Sato Shinichi、Matsumura Masaki、Kadonosono Tetsuya、Abe Satoshi、Ueno Takafumi、Ueda Hiroshi、Nakamura Hiroyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Site-Selective Protein Chemical Modification of Exposed Tyrosine Residues Using Tyrosine Click Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1417 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.0c00120	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 Han Chungyong, Choi Beom K., Kim Seon-Hee, Sim Su-Jung, Han Seongeun, Park Bomi, Tsuchiya Yohei, Takahashi Masaki, Kim Young H., Eom Hyeon-Seok, Kitaguchi Tetsuya, Ueda Hiroshi, Kwon Byoung S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Polymorphic Region-Specific Antibody for Evaluation of Affinity-Associated Profile of Chimeric Antigen Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 293 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.04.004	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 Jeong Hee-Jin, Dong Jinhua, Yeom Chang-Hun, Ueda Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Synthesis of Quenchbodies for One-Pot Detection of Stimulant Drug Methamphetamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods and Protocols	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mps3020043	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 Dong Jinhua, Miyake Chihiro, Yasuda Takanobu, Oyama Hiroyuki, Morita Izumi, Tsukahara Tomoya, Takahashi Masaki, Jeong Hee-Jin, Kitaguchi Tetsuya, Kobayashi Norihiro, Ueda Hiroshi	4. 巻 165
2. 論文標題 PM Q-probe: A fluorescent binding protein that converts many antibodies to a fluorescent biosensor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 112425 ~ 112425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2020.112425	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 Chen Limei, Tan Ruyang, Zhou Yongmei, Zhang Liqian, Zhang Shengshuo, Li Xinyu, Cong Yang, Li Haimei, Sun Panpan, Ueda Hiroshi, Dong Jinhua	4. 巻 158
2. 論文標題 Development of an Open sandwich ELISA for the detection of microcystin-LR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microchemical Journal	6. 最初と最後の頁 105325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.microc.2020.105325	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 Inoue Akihito, Ohmuro-Matsuyama Yuki, Kitaguchi Tetsuya, Ueda Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Creation of a Nanobody-Based Fluorescent Immunosensor Mini Q-body for Rapid Signal-On Detection of Small Hapten Methotrexate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 3457 ~ 3464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.0c01404	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 Harada Kazuki, Chihara Takami, Hayasaka Yuki, Mita Marie, Takizawa Mai, Ishida Kentaro, Arai Mary, Tsuno Saki, Matsumoto Mitsuharu, Ishihara Takeshi, Ueda Hiroshi, Kitaguchi Tetsuya, Tsuboi Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Green fluorescent protein-based lactate and pyruvate indicators suitable for biochemical assays and live cell imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76440-4	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 HARADA Yoshitaka, OHMURO-MATSUYAMA Yuki, TSUNA Mika, UEDA Hiroshi	4. 巻 37
2. 論文標題 An Open Sandwich Immunochromatography for Non-competitive Detection of Small Antigens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 455 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCP06	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 Dong Jinhua, Ueda Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Recent Advances in Quenchbody, a Fluorescent Immunosensor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s21041223	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 Dale Renee、Ohmuro-Matsuyama Yuki、Ueda Hiroshi、Kato Naohiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Non-Steady State Analysis of Enzyme Kinetics in Real Time Elucidates Substrate Association and Dissociation Rates: Demonstration with Analysis of Firefly Luciferase Mutants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2695 ~ 2702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00272	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 Su Jiulong、Beh Cyrus、Ohmuro-Matsuyama Yuki、Kitaguchi Tetsuya、Hoon Shawn、Ueda Hiroshi	4. 巻 128
2. 論文標題 Creation of stable and strictly regulated enzyme switch for signal-on immunodetection of various small antigens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 677 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2019.05.015	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 Chung Chan-I、Sato Yuko、Ohmuro-Matsuyama Yuki、Machida Shinichi、Kurumizaka Hitoshi、Kimura Hiroshi、Ueda Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Intrabody-based FRET probe to visualize endogenous histone acetylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46573-2	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 Cong Yang、Dong Hang、Wei Xiaoyuan、Zhang Liqian、Bai Jingkun、Wu Jingliang、Huang Johnny X.、Gao Zhiqin、Ueda Hiroshi、Dong Jinhua	4. 巻 182
2. 論文標題 A novel murine antibody and an open sandwich immunoassay for the detection of clenbuterol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ecotoxicology and Environmental Safety	6. 最初と最後の頁 109473 ~ 109473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2019.109473	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 Su Jiulong, Kitaguchi Tetsuya, Ohmuro-Matsuyama Yuki, Seah Theresa, Ghadessy Farid J., Hoon Shawn, Ueda Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Transmembrane signaling on a protocell: Creation of receptor-enzyme chimeras for immunodetection of specific antibodies and antigens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54539-7	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 Kanai Yasushi, Ohmuro-Matsuyama Yuki, Tanioku Masami, Ushiba Shota, Ono Takao, Inoue Koichi, Kitaguchi Tetsuya, Kimura Masahiko, Ueda Hiroshi, Matsumoto Kazuhiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Graphene Field Effect Transistor-Based Immunosensor for Ultrasensitive Noncompetitive Detection of Small Antigens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 24 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.9b02137	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 Su Jiulong, Dong Jinhua, Kitaguchi Tetsuya, Ohmuro-Matsuyama Yuki, Ueda Hiroshi	4. 巻 143
2. 論文標題 Noncompetitive homogeneous immunodetection of small molecules based on beta-glucuronidase complementation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 2096 ~ 2101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8AN00074C	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 Zhao Shitao, Dong Jinhua, Jeong Hee-Jin, Okumura Koichi, Ueda Hiroshi	4. 巻 410
2. 論文標題 Rapid detection of the neonicotinoid insecticide imidacloprid using a quenchbody assay	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 4219 ~ 4226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-018-1074-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 該当する

1. 著者名 Dong Jinhua, Fujita Richi, Zako Tamotsu, Ueda Hiroshi	4. 巻 550
2. 論文標題 Construction of Quenchbodies to detect and image amyloid oligomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 61~67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2018.04.016	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 Ohmuro-Matsuyama Yuki, Yamashita Takahiro, Gomi Keiko, Yamaji Hideki, Ueda Hiroshi	4. 巻 563
2. 論文標題 Evaluation of protein-ligand interactions using the luminescent interaction assay FlimPIA with streptavidin-biotin linkage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 61~66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2018.10.010	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 Sasao Aiko, Takaki Michiyo, Jeong Hee-Jin, Yonemitsu Kosei, Ohtsu Yuki, Tsutsumi Hiroshi, Furukawa Shota, Morioka Hiroshi, Ueda Hiroshi, Nishitani Yoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of a fluvoxamine detection system using a Quenchbody, a novel fluorescent biosensor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Testing and Analysis	6. 最初と最後の頁 601-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dta.2520	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 Jeong Hee-Jin, Dong Jinhua, Ueda Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Single-Step Detection of the Influenza Virus Hemagglutinin Using Bacterially-Produced Quenchbodies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s19010052	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 Mita Marie、Ito Motoki、Harada Kazuki、Sugawara Izumi、Ueda Hiroshi、Tsuboi Takashi、Kitaguchi Tetsuya	4. 巻 91
2. 論文標題 Green Fluorescent Protein-Based Glucose Indicators Report Glucose Dynamics in Living Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 4821 ~ 4830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b00447	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 Ohmuro-Matsuyama Yuki、Ueda Hiroshi	4. 巻 1
2. 論文標題 A Novel Protein-Protein Interaction Assay Based on the Functional Complementation of Mutant Firefly Luciferases: Split Structure Versus Divided Reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Protein-Protein Interaction Assays	6. 最初と最後の頁 11-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5772/intechopen.75644	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 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hiroshi Ueda, Akihito Inoue, Takanobu Yasuda, and Akikazu Murakami
2. 発表標題 Evaluation and Selection of Potent Fluorescent Immunosensors by Combining Fluorescent Peptide and Nanobodies Displayed on Yeast Surface
3. 学会等名 Virtual International Symposium on Immunoanalytical Technologies for Environmental Monitoring and Human Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 発光酵素の蛋白質工学とそのセンサー化
3. 学会等名 生物発光化学発光研究会第36回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田 宏、有坂 亮汰、朴 俊泰、董 金華、柴田 貴広、北口 哲也、内田 浩二
2. 発表標題 ゲノム編集法による酸化脂質類の非競合的免疫測定系の構築
3. 学会等名 第74回 日本酸化ストレス学会シンポジウム Ss2-1 "酸化ストレス疾患病態解析における分析技術の新展開" (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Ueda, J. Dong, T. Yasuda, M. Takahashi, K. Sasamoto, H. Oyama, I. Morita, H.J. Jeong, T. Kitaguchi, N. Kobayashi
2. 発表標題 PM Q-probe: a fluorescent binding protein that converts many natural antibodies to a fluorescent biosensor
3. 学会等名 Biosensors 2021 Online (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田 宏, 蘇 九龍
2. 発表標題 人工細胞系を用いたデジタル免疫測定への挑戦
3. 学会等名 日本生物工学会生物工学Webシンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 1人, 1分, 1ドルで判定可能なSARS-CoV-2診断のための取り組み
3. 学会等名 東京工業大学科学技術創成研究院 研究院公開 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Creation of a Nanobody-Based Fluorescent Immunosensor Mini Q-body for Rapid Signal-On Detection of Small Hapten Methotrexate
3. 学会等名 The 3rd International Conference on Nanobody for Immunological Analysis and Application (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda
2. 発表標題 A fluorescent immunosensor for diagnosing the corona for one individual, one minute and one dollar
3. 学会等名 2nd Tokyo Tech International Open Innovation Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jiulong Su, Yasuyuki Nakamura, Tetsuya Kitaguchi, Jun Ishii, Akihito Kondo, Norihiro Kobayashi, Shiro Miyake, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Development of patrol yeasts for the detection of toxic substances in foods
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 暁人・安田 貴信・北口哲也・上田 宏
2. 発表標題 蛍光免疫センサー-Q-body を提示した酵母細胞の構築と抗原検出
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会 (オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田 宏・董 金華・三宅 千絢・安田 貴信・高橋 昌樹・大山 浩之・森田 いずみ・北口 哲也・小林 典裕
2. 発表標題 抗体を蛍光免疫センサーQ-body化可能なタンパク質PM Q-probeによる各種バイオマーカーの測定
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会（オンライン）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wang Junqian, 北口 哲也, 上田 宏
2. 発表標題 蛍光タンパク質の抗原依存的会合を利用した新規免疫センサーシステムの開発
3. 学会等名 化学工学会 第86年会（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Dai Yancen・泉谷 篤史・安田 貴信・北口 哲也・上田 宏
2. 発表標題 Q-body技術によるがん抑制タンパク質p53の簡便検出
3. 学会等名 化学工学会 第86年会（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹本 佳那・安田 貴信・北口 哲也・上田 宏
2. 発表標題 迅速簡便に高性能な蛍光免疫センサーを構築可能なCoiled Q-probeの創出
3. 学会等名 化学工学会 第86年会（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朱 博・董 金華・寧 雪じょう・井上 暁人・北口 哲也・上田 宏
2. 発表標題 蛍光標識抗体Quenchbodyを用いた1分間SARS-CoV-2検出法の開発
3. 学会等名 化学工学会 第86年会（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 ノーベル化学賞を受賞したイノベーター： Gregory Winter博士
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会関東支部例会，東工大すずかけ台キャンパス，横浜（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 蛋白質工学の基礎技術：蛋白質機能の設計と分子進化
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会，神戸国際会議場（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 理想の免疫測定を目指した抗体タンパク質のセンサー化戦略
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会シンポジウム「タンパク質を素材とする分析ツールの進化デザイン」，千葉大学西千葉キャンパス（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 宏, 安田 貴信, 上野 慶行, 井上 暁人, 高橋 昌樹, 大室 有紀, 北口 哲也, 董 金華
2. 発表標題 Beyond Q-body: 色素修飾が不要な新規免疫測定素子の構築
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会シンポジウム「産業化を目指した生体分子工学の新たな潮流」, 岡山大学津島キャンパス(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 タンパク質工学的手法による各種蛍光・発光免疫センサーの開発
3. 学会等名 電気学会 光・量子デバイス研究会「医療・バイオ応用を目指したナノ構造・ナノ界面」, 西播磨地場産業センター, 姫路(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田貴信、井上暁人、大室有紀、北口哲也、上田宏
2. 発表標題 コイルドコイル形成ペプチドを利用した蛍光ラベル化法による抗体断片のバイオセンサー化
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田貴信、井上暁人、大室有紀、北口哲也、上田宏
2. 発表標題 コイルドコイル形成ペプチドを利用した蛍光ラベル化法による抗体断片の迅速FRETバイオセンサー化
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際会議場
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野慶行・安田貴信・大室有紀・北口哲也・上田宏
2. 発表標題 抗原依存的に発光活性が増大する免疫センサータンパク質Hi-Bodyの開発
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会, 神戸国際会議場
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiulong SU, Cyrus BEH, Tetsuya KITAGUCHI, Yuki OHMURO, Theresa SEAH, Shawn HOON, Hiroshi UEDA
2. 発表標題 Creation of Novel Enzyme Immunosensors and Its Integration to Protocell for Digital Detection of Various anti-Peptide Antibodies
3. 学会等名 The 14th Asian Congress on Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大室 有紀, 北口 哲也, 木村 宏, 上田 宏
2. 発表標題 YFP断片融合抗体プローブを用いたヒストン翻訳後修飾検出系の構築
3. 学会等名 2019年度日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野慶行・安田貴信・大室有紀・北口哲也・上田宏
2. 発表標題 抗原結合依存的に発光活性を増大させる免疫センサータンパク複合体の開発
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiulong SU, Cyrus BEH, Tetsuya KITAGUCHI, Yuki OHMURO, Theresa SEAH, Shawn HOON, Hiroshi UEDA
2. 発表標題 Creation of a novel sensor enzyme and its integration into protocell for digital detection of various anti-epitope tag antibodies
3. 学会等名 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCCHE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大室 有紀・金 誠培・上田 宏
2. 発表標題 小さく、高発現・高輝度なALucの作製
3. 学会等名 生物発光化学発光研究会第35回学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junetae PARK, Yuki OHMURO-MATSUYAMA, Masayoshi TANAKA, Mina OKOCHI, Hiroshi UEDA
2. 発表標題 Improved stability of 3-split Nanoluc system by introducing hydrophilic mutations in LcBiT probe
3. 学会等名 酵素工学研究会第82回講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 宏
2. 発表標題 抗体のセンサー化最前線
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会, 福岡国際会議場 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda, Kazuhiko Matsumoto
2. 発表標題 Open Sandwich Immunoassay on Graphene Field Effect Transistors
3. 学会等名 Silver Jubilee Assembly of AdvancedMaterials Congress - 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井 康, 大室 有紀, 谷奥 正巳, 牛場 翔太, 小野 堯生, 井上 恒一, 木村 雅彦, 上田 宏, 松本 和彦
2. 発表標題 グラフェンFETにおけるヒト血清中での オープンサンドイッチ免疫測定法による低分子ペプチドの検出
3. 学会等名 第66回 応用物理学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiulong SU, Cyrus BEH, Tetsuya KITAGUCHI, Yuki OHMURO, Theresa SEAH, Shawn HOON, Hiroshi UEDA
2. 発表標題 Creation of simple artificial cell-based biosensor that detects tag-specific antibody
3. 学会等名 酵素工学研究会第80回講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiulong SU, Cyrus BEH, Tetsuya KITAGUCHI, Yuki OHMURO, Theresa SEAH, Shawn HOON, Hiroshi UEDA
2. 発表標題 Creation of simple artificial cell-based biosensor that detects tag-specific antibody
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉谷篤史, 安田貴信, 大室有紀, 北口哲也, 上田宏
2. 発表標題 蛍光ラベルを要しないクエンチ抗体構築法の開発
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 宏, 山田 映未, 井上 暁人, 大室 有紀, 北口 哲也
2. 発表標題 高性能な蛍光バイオセンサー構築のための抗体結合プローブの開発
3. 学会等名 2018年度日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 宏, 山田 映未, 井上 暁人, 大室 有紀, 北口 哲也
2. 発表標題 ラクダ科動物由来重鎖抗体を用いた蛍光免疫センサー-mini Q-bodyの構築
3. 学会等名 2018年度日本生物工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田宏, 大室有紀, 北口哲也
2. 発表標題 均相系測定を可能にする抗原応答性標識抗体の創製
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 里帆, 大室 有紀, 上田 宏
2. 発表標題 自ら光るクエンチ抗体BRET Q-bodyの発光特性
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 上田宏
2. 発表標題 クエンチ抗体による環境中低分子の迅速高感度検出
3. 学会等名 日本進化学会第20回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiulong Su, Yuki Omuro, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Thermostabilization of mutant beta-glucuronidase resulted in increased stability and lower background signal of homogeneous immunoassay
3. 学会等名 15th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiulong Su, Yuki Omuro, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Thermostabilization of mutant beta-glucuronidase resulted in increased stability and lower background signal of homogeneous immunoassay
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Ohmuro, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Novel Protein-Protein Interaction Assay Based on the Functional Complementation of Mutant Firefly Luciferases: Split Structure Versus Divided Reaction
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Riho Takahashi, Yuki Ohmuro, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Construction of luminescent immunosensors using luciferase-fused Quenchbody
3. 学会等名 20th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Ohmuro, Hiroshi Ueda
2. 発表標題 Mutant firefly luciferase with enhanced oxidative luminescent activity improved the response of protein-protein interaction assay FliMPIA
3. 学会等名 20th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Ueda, Yuki Ohmuro
2. 発表標題 Homogeneous noncompetitive immunological detection of small molecules by ternary luciferase fragment complementation (OS-BLIA)
3. 学会等名 20th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田宏
2. 発表標題 新規免疫測定法開発におけるBLIの活用例
3. 学会等名 日本ボール-ForteBio User Meeting 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 澤田 嗣郎、小澤 岳昌、北森 武彦、中村 洋(東京理科大学名誉教授)、藤浪 真紀、宮村 一夫、石丸 洋一郎、浦野 泰照、加地 範匡、坂 真智子、鈴木 茂、瀬藤 光利、宗林 由樹、馬場 嘉信、船津 公人、本田 暁紀、末永 智一、宮野 博、本山 晃	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 6
3. 書名 先端の分析法 第2版(8-2-1 上田 宏 "抗体の遺伝子工学と新規免疫測定法への応用")	

1. 著者名 澤田 嗣郎、小澤 岳昌、北森 武彦、中村 洋(東京理科大学名誉教授)、藤浪 真紀、宮村 一夫、石丸 洋一郎、浦野 泰照、加地 範匡、坂 真智子、鈴木 茂、瀬藤 光利、宗林 由樹、馬場 嘉信、船津 公人、本田 暁紀、末永 智一、宮野 博、本山 晃	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 3
3. 書名 先端の分析法 第2版(8-2-2-1 上田 宏 "免疫測定法の高性能化")	

1. 著者名 重 金華, 上田 宏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2
3. 書名 ヒト由来新型コロナウイルス中和抗体に共通する特徴; in 実験医学2020年11月号	

1. 著者名 Ohmuro-Matsuyama Yuki, Ueda Hiroshi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Intech Open	5. 総ページ数 16
3. 書名 Protein-Protein Interaction Assays Using Split-NanoLuc; in Bioluminescence - Analytical Applications and Basic Biology	

1. 著者名 大室有紀, 上田 宏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 分割NanoLucを用いた相互作用検出系による低分子の免疫測定; in 実験医学別冊 発光イメージング実験ガイド (Eds. 永井健治・小澤岳昌), 194-197	

1. 著者名 董 金華, 上田 宏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2
3. 書名 がん以外には結合させない治療用抗体の改造技術; in 実験医学2019年11月号	

〔出願〕 計12件

産業財産権の名称 レポータータンパク質断片を付加した組換え抗体を用いるホモジニアス免疫測定法	発明者 上田宏, 上野慶行, 北口哲也, 大室有紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/20281	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 複数の蛍光色素を結合させたペプチドを用いるホモジニアス免疫測定法	発明者 上田宏, 北口哲也, 大室有紀, 安田貴 信, 井上暁人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/21899	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 抗体断片を含む人工受容体を細胞膜に提示した酵母とこれを用いた抗原検出法	発明者 上田宏, 北口哲也, 蘇九龍, 三宅司郎, 小林典裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020145870	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗原検出又は測定用キット	発明者 上田 宏, 大室 有紀, 三宅 千絢, 塚原 知也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US 16/484,376	出願年 2019年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 蛍光標識抗体または抗体断片	発明者 佐藤伸一, 中村浩之, 上田宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/27279	出願年 2019年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 バイオセンサー	発明者 上田宏, 蘇九龍, 北口哲也, 大室有紀, S.Hoon, C.Beh	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/42761	出願年 2019年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 レポータータンパク質断片を付加した組換え抗体を用いるホモジニアス免疫測定法	発明者 上田宏, 上野慶行, 北口哲也, 大室有紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、201997394	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 複数の蛍光色素を結合させたペプチドを用いるホモジニアス免疫測定法	発明者 上田宏, 北口哲也, 大室有紀, 安田貴信, 井上暁人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019105006	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 低分子化合物の簡易検出法	発明者 上田宏, 原田義孝, 綱美香	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、202056188	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 ホモジニアス免疫測定法に適した酵素変異体	発明者 上田宏, 蘇九龍, 北口哲也, 大室有紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/2264	出願年 2020年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 バイオセンサー	発明者 上田宏, 蘇九龍, 北口哲也, 大室有紀, 他	権利者 東京工業大学, A*STAR
産業財産権の種類、番号 特許、2018207624	出願年 2018年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 ホモジニアス免疫測定法に適した酵素変異体	発明者 上田宏, 蘇九龍, 北口哲也, 大室有紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、201921450	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

上田北口研究室
<http://www.ueda.res.titech.ac.jp/html/page3.html>
 世界最小サイズの発光酵素picALucの開発に成功 - ライフサイエンス分野・創薬分野の基礎研究や診断・検査薬に
<https://www.titech.ac.jp/news/2022/063746>
 抗体の極めて簡便な蛍光センサー化に成功 - 各種低分子の高感度かつ簡便な検出が可能に -
<http://www.res.titech.ac.jp/news/research/202010uk.html>
 東工大ニュース：ヒストンタンパク質の翻訳後修飾の可視化に成功
<https://www.titech.ac.jp/news/2019/044764.html>
 東工大ニュース：人工細胞の免疫センサー化に成功 分離ステップ不要のデジタル免疫測定系の実現へ
<https://www.titech.ac.jp/news/2019/045854.html>

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	大室 有紀 (松山有紀) (Ohmuro Yuki) (30571088)	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教 (12608)	削除：2020年2月12日

	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 協力者	村上 明一 (Murakami Akikazu)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部大学院医歯薬学研究部(歯学 域)・准教授 (16101)	

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