

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号： 12601
研究種目： 特別推進研究
研究期間： 2010～2014
課題番号： 22000006
研究課題名（和文） 光機能性分子の開発と医療への応用
研究課題名（英文） Development of synthetic photo-functional molecules for medical applications
研究代表者
長野 哲雄 (NAGANO, Tetsuo)
東京大学・創薬オープンイノベーションセンター・客員教授
研究者番号： 20111552
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）： 424, 100, 000 円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は過去 20 年にわたり、標的分子を認識して蛍光シグナルが変化する「蛍光プローブ」に代表される光機能性分子について研究を行っている。本研究ではその集大成として、新たな蛍光団の創成から生体イメージングに至る総合的・多面的な研究を行い、数多くのプローブの開発に成功した。また、創薬研究における化合物スクリーニングや標的分子同定に有用な関連技術開発を行うと共に、新規 MRI 造影剤や光増感剤の開発も達成した。

研究成果の概要（英文）：Our group has studied on fluorescent probes, which change their fluorescence properties upon recognition of target molecules, and other photofunctional molecules in the last 20 years. In this project, we performed both basic and applied research regarding photofunctional molecules, from the development of novel fluorescent molecules to in vivo cancer imaging. We also developed useful imaging technologies for drug discovery, as well as MRI contrast reagents and photosensitizers.

研究分野：生体関連化学

キーワード：生体機能関連化学、ケミカルバイオロジー、分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

MRI や PET、光イメージングなどの手法を用いて生体内の分子プロセスを可視化する「分子イメージング」技術は、疾患のメカニズム解明や早期診断を可能にする革新的な手段として大きな注目を集めている。また創薬の分野においても、細胞内あるいは in vivo 蛍光イメージングを用いた薬効評価により、新薬開発の効率化を図ろうとする動きが盛んになっている。電磁波照射によって機能を発揮する「光機能性分子」の適用範囲はイメージングに留まらない。例えば、光励起により細胞障害性の活性酸素種 (ROS) を産生する化合物 (光増感剤) を利用して選択的に細胞を殺傷する光線力学療法 (PDT) は、手術や放射線治療、制がん剤に次ぐ新たながん治療法として盛んに研究されており、その一部は実際に臨床でも使用されている。

我々の研究グループではこれまで、標的分子を認識して蛍光特性が変化する「蛍光プローブ」を中心とする光機能性分子の設計・合

成研究を精力的に展開してきた。また、開発した分子を細胞・組織イメージングに応用し、一酸化窒素 (NO) や亜鉛イオン、活性酸素等の生物学に貢献してきた。しかし、我々のこれまでの光機能性分子は基礎生物学への応用を志向したものであり、医療や創薬研究への応用を目指したプローブ開発は必ずしも十分ではなかった。

2. 研究の目的

疾患部位において選択的にシグナル強度が変化する「蛍光プローブ」や「MRI 造影剤」の開発は、各種疾患の非侵襲的かつ早期の診断を達成する上で重要である。また、光照射により細胞を殺傷する「光増感剤」は、新たながん治療法として近年注目されている。本研究では、最終的な医療 (= 診断、治療、創薬研究) 応用を視野に入れつつ、これら 3 種に代表される実用的な「光機能性分子」を合理的に開発することを目標とした。具体的には、(1) in vivo イメージングに適した蛍光ブ

ローブの開発、(2) 新規光増感剤の開発とがん病変部位への集積による優れた光線力学療法の開発、(3) 機能性 MRI 造影剤の開発による病変部位の可視化、(4) 高精度分析に適した蛍光プローブの開発による疾患マーカー分子の高感度検出、(5) 蛍光プローブを用いた新薬候補化合物評価手法の開発と実証、の5点を達成すべく研究を行った。

3. 研究の方法

アカデミア研究として独創的かつ実用的な光機能性分子を開発するにあたっては、単に既存の化合物を場当たりに修飾するのではなく、物理化学的原理に基づいて新たな設計指針を立案したり、化学的に新規な分子を合成したりすることが不可欠である。我々はまずこれらの基礎研究に取り組み、以下で詳述する新たな蛍光団および蛍光制御原理の開発、MRI 造影剤の設計原理の提唱、光増感剤の設計原理の構築を行った。続いて、得られた知見に基づいて実際の機能性分子を合成し、*in vitro* および細胞実験において機能を確認すると共に、必要に応じて構造修飾や実験プロトコルの最適化を実施した。更に、医学部附属病院所属の研究分担者および外部の生物系・医学系研究者と共同で、臨床を見据えた動物実験やヒト血液サンプルを用いた実験、大規模ライブラリーからの化合物スクリーニングを行った。

4. 研究成果

以下、5つの研究目標について得られた具体的な成果を述べる。これらはいずれも当該分野の国際一流誌に受理されており、世界をリードする最先端の研究成果といえる。

(1) *in vivo* イメージングに適した蛍光プローブの開発

①がんや虚血性疾患の病変部位は、一般に低酸素微小環境 (*hypoxia*) と呼ばれる酸素濃度が低い状態になっている。生体内で *hypoxia* を検出することは疾患の早期診断・治療に有用であると考えられる。本研究ではまず、生体イメージングに適したシアニン類を蛍光団に用いた新規低酸素感受性プローブの開発を行った。具体的には、*hypoxia* で活性が亢進しているとされる P450 還元酵素等によるアゾ基の還元反応を利用して FRET の解消により蛍光団の蛍光が上昇する

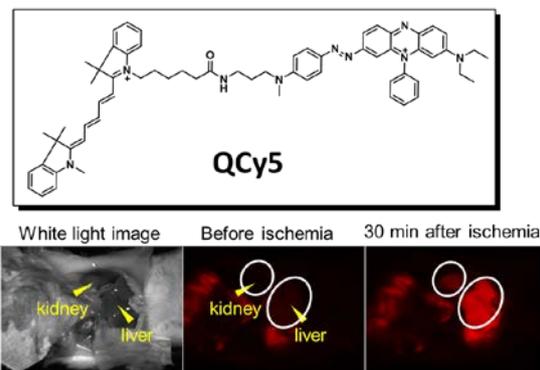


図1. 低酸素検出近赤外蛍光プローブQCy5

プローブ QCy5 (図1) を合成した。In vitro および培養細胞での検討から QCy5 は低酸素条件選択的に迅速かつ大幅に蛍光上昇を示すことがわかったため、動物 (マウス) を用いた *in vivo* イメージングを行ったところ、図1に示すように虚血刺激 (血管の結紮) を行った肝臓において蛍光の上昇が観察された (*JACS*, 2015, 132, 15846)。

しかし、QCy5 の蛍光上昇は強い低酸素条件でないと起こらず、臨床的に注目されている酸素濃度を蛍光で検出するのは難しかった上に、分子量が大きいため体内動態にも課題があった。そこで我々は、アミノ基を有する蛍光色素に低酸素感受性部位であるアゾ基を直接導入した Azo rhodamine 類を初めて合成し、これらが低酸素検出プローブとして機能することを示した (図2)。このうち MAR は 1-5% の弱い低酸素状態でも蛍光強度の上昇を示し、東北大学医学部と共同でラット網膜の虚血状態を検出することに成功した (*ACIE*, 2013, 52, 13028)。

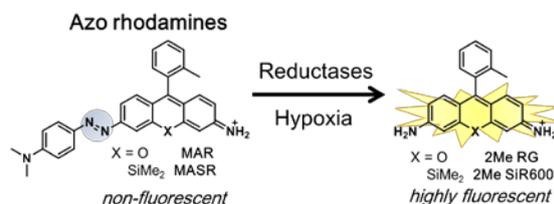


図2. 新規低酸素検出蛍光プローブMAR, MASR

我々は更に、蛍光消光団である QSY-21 色素が低酸素条件下で比較的安定なラジカルを生成することを発見し、これを利用して可逆的な低酸素プローブを開発した (*JACS*, 2012, 134, 19588)。

②650-900 nm の近赤外領域は、生体成分の吸収が少なく *in vivo* 蛍光イメージングにおいて最適な波長とされる。近赤外領域に発光を有する蛍光団としては①で用いたシアニン類が良く知られているが、光退色に弱く安定性に欠けるといふ欠点もある。また最近、赤色蛍光団であるローダミン類の 10 位酸素原子を Si 原子に置換した化合物 (SiR) が近赤外領域に蛍光を示すことが報告されたが、蛍光プローブへの展開や誘導体の光学特性については全く知られていなかった。そこで我々はまず、この酸素原子を他の 14 族または 16 族元素へと置き換えた化合物を種々合成し、その光学特性や蛍光強度制御の可能性について精査した (*ACS Chem. Biol.*, 2011, 6, 600; *JACS*, 2011, 133, 5680; *JACS*, 2011, 133, 14157; *JACS*, 2012, 134, 5029 他)。一連の研究の結果、SiR 類は大きな長波長シフトと光安定性を同時に達成できること、還元的光誘起電子移動 (α -PeT) による蛍光強度制御が比較的容易であることが明らかとなった。これらの知見に基づいて開発した pH プローブや Zn^{2+} プローブ、次亜塩素酸イオン

プローブはいずれも反応前後で大きな蛍光強度変化を示し、細胞イメージングや*in vivo*イメージングにおいて有用であった。更に我々は、フルオレセイン類においても酸素原子をSi原子に置換することで吸収・蛍光波長の長波長化が起こることを初めて示し、この変換により開発した新規赤色蛍光団をTokyoMagenta (TM) と命名した。そしてTMを基本骨格とする蛍光プローブを各種開発し、イメージングへと応用した (*Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4162; *ACIE*, **2013**, 52, 3874 他)。これらのプローブの中で、Ca²⁺を標的とするCaSiR-1 (図3) およびCaTM-2は現在タカラバイオから市販されている。

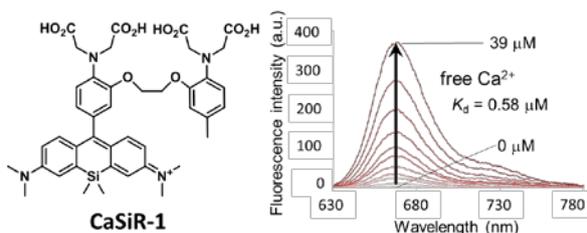


図3. Ca²⁺蛍光プローブCaSiR-1の構造と蛍光スペクトル

③タンパク質のペプチド結合を加水分解する酵素であるプロテアーゼはヒト体内に500種類ほど存在するとされ多くの疾患に関与している。実際、プロテアーゼ活性を検出するプローブは、がんを始めとする病変部位の術中診断に有用と考えられるが、これまでの蛍光プローブは波長や蛍光強度変化幅の点でSNが十分ではなかった。そこで我々は、有機蛍光分子の中でも明るく視認性に優れたローダミン(HMRG)の分子内環化反応に着目し、プロテアーゼとの反応により迅速かつ大きな蛍光上昇を示す新規蛍光プローブ群の開発に成功した(図4、*JACS*, **2013**, 135, 409)。その後の検討により、特にGGT(γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)プローブのがん選択性が高いことが分かり、現在は東京大学医学部附属病院を中心に、臨床応用を目指したヒト摘出サンプルでの実験も行われている。

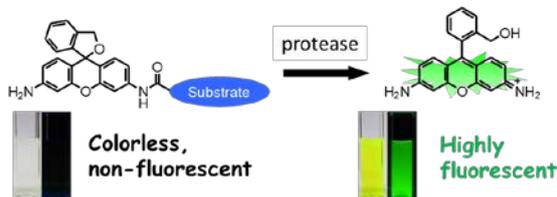


図4. HMRGを用いたプロテアーゼ蛍光プローブ

(2) 新規光増感剤の開発とがん病変部位への集積による優れた光線力学療法の開発

光照射に伴い活性酸素(¹O₂)を産生して細胞を殺傷する「光増感剤」は、がん治療や細胞生物学研究において有用な分子ツールである。しかし、一般的な光増感剤を用いた場合、病変部位以外へと分布した光増感剤に

対して太陽光等の治療目的以外の光が当たることにより、正常な組織で炎症が起きてしまう副作用が存在する。そこで我々は、特定の酵素反応によって活性化されることで初めて¹O₂酸素生成能を獲得する機能性光増感剤を新たに開発することにより、上記の問題点の克服を目指した。

具体的な分子設計としては、増感剤の基本骨格としてSe原子を10位に導入したロドール類(SeRhodol)を選択し、分子内環化反応による増感能のOn/Off制御を目指した。共鳴エネルギー移動(FRET)や光誘起電子移動(PeT)を原理とする機能性増感剤の報告は過去にあるが、本設計はこれらと比較して反応前の活性を大きく抑制でき、非特異的な光毒性を低減できると考えられる。実際にモデルとなるSeRhodol類を合成して¹O₂産生能を測定したところ、色素の酸素原子をアルキル化することで期待通り分子内環化が促進され、中性条件下で可視領域の吸収を持たなくなることが分かった。

続いて、レポーター酵素として汎用されるβ-galactosidaseを標的とした機能性増感剤SeRhodol galを合成し、ショウジョウバエを用いた実験において、光照射および標的酵素が共に存在するときのみ¹O₂による細胞死が起こることを示した(図5、*ACIE*, **2014**, 53, 6772)。更に、類似の設計に基づきプロテアーゼ(GGT)を標的とする機能性増感剤の開発を行い、鶏卵モデルを用いてがん細胞選択的PDTを実現できることを示した(論文投稿準備中)。

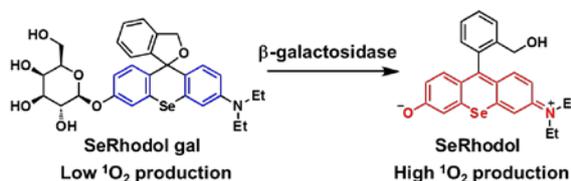


図5. SeRhodolを用いた機能性光増感剤

(3) 機能性MRI造影剤の開発による病変部位の可視化

核磁気共鳴画像法(MRI)は一般に生体内の水素原子核に由来するNMRシグナルを画像化する手法であり、生体深部まで撮像可能である、分解能が高い、放射線被曝がない等の利点から臨床医療において様々な疾患の画像診断に汎用されている。MRIの撮像においては、より詳細な画像診断を行うために、水素原子核のMRシグナルを増大させる効果を持つガドリニウム(Gd³⁺)錯体をはじめとしたMRI造影剤が用いられることがある。さらに近年では、Gd³⁺錯体に分子認識や局在制御などの機能を導入することで、特定の病態や生体分子を可視化する機能性MRI造影剤の開発も試みられている。しかし、従来のMRI造影剤は総じて細胞膜の透過性が悪く、標的組織への十分な集積を達成する事が難

しなかったため、生体イメージングにおける感度は十分になかった。

そこで我々は、 Gd^{3+} 錯体に細胞内滞留性の高い蛍光色素を結合させることで、体内における標的部位への集積性を向上させると共に、蛍光・MRIのデュアルイメージングを達成しようと考えた。具体的には、まず肝臓に集積しやすいことが知られるシアニン構造を Gd^{3+} 錯体に導入し、マウスを用いて化合物の動態を検討したところ、設計どおり肝細胞内に Gd^{3+} 錯体が導入されることが分かった (*Bioconjugate Chem.*, **2011**, *22*, 2227)。続いて脂肪滴への集積が知られる蛍光色素であるBDPを錯体に導入した化合物を合成し、動脈硬化巣の可視化を目指した。合成した誘導体のうち、特に2BDP3Gdは優れた特性を有しており、疾患モデル動物における動脈硬化巣をMRIでイメージング可能であった (図6、*Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 8611、表紙に採用)。

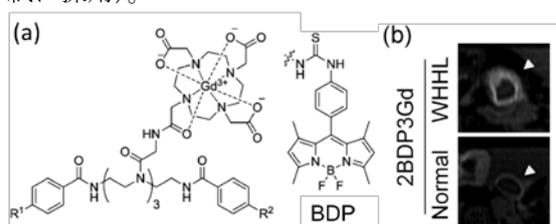


図6. 2BDP3Gd ($R^{1,2}=BDP$)の構造(a)とウサギ大動脈のMRI画像(b)。 WHHL=動脈硬化モデル

(4) 高精度分析に適した蛍光プローブの開発による疾患マーカー分子の高感度検出

①脂質やポリアミンの代謝により生成するアクロレインは、脳梗塞のバイオマーカーとしても期待されている不飽和アルデヒドである。アクロレインの検出には現在 HPLC を用いた方法が用いられているが、この手法は同時多検体処理を必要とする臨床検査には不向きであった。そこで我々は、チオール基の Michael 付加反応に続くアルデヒドの捕捉反応によりアクロレインをマイクロビーズに固定化し、夾雑物を洗浄除去することで S/N の大幅な向上を図るという全く新しい分析手法を開発した。種々の条件検討の結果、最終的には $52 \mu\text{L}$ という微量のヒト血液サンプルを用いた場合でも $0.5 \mu\text{M}$ 以下のアクロレインを検出することに成功したほか、シクロフォスファミド (CPA) 投与モデルマウスにおける血中アクロレイン濃度の上昇を検出できることも示した (*Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 14946、裏表紙に採用)。更に、東京大学医学部附属病院および千葉大学医学部と共同で、疾患患者サンプルでのアクロレイン測定も実施した。

② Tb^{3+} を始めとする希土類の錯体は、水中でミリ秒オーダーの長い発光寿命を有することが知られており、時間分解測定を利用することで通常の蛍光分子より高い S/N での分析

が可能になる。そこで我々は本研究において、酵素反応により発光強度が変化する希土類発光プローブの開発に取り組み、薬物代謝酵素である NAT やレポーター酵素である ALP の活性を高感度に検出可能なプローブを開発した (*Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2234; *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7377)。更に、多くの酸化還元酵素に対して補酵素となる NAD(P)H が Tb^{3+} 錯体に対して消光能を有することを見出し、これを利用した一般性の高い酵素アッセイ系の構築を行った (図7、*Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8319)。

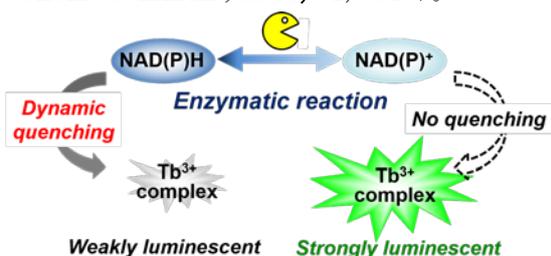


図7. NAD(P)H依存性酵素の新規活性検出法

③電気泳動により分画された酵素の活性をゲル上で検出する zymography 法は、複雑な混合物中で特定の酵素活性を検出するための有用な手法である。しかし通常の蛍光基質を用いた場合、ゲル中での拡散の影響で高感度な検出が難しい。そこで我々は、泳動を行ったゲルを細かく切断して蛍光プローブと反応させることで高感度な酵素活性検出を可能にする DEG 法を開発した (*JACS*, **2013**, *135*, 6002)。本法は、LC/MS/MS によるプロテオミクス解析と組み合わせることで生体サンプル中における特定の蛍光プローブの代謝責任酵素を同定する手法としても有用性が期待される。

(5) 蛍光プローブを用いた新薬候補化合物評価手法の開発と実証

①細胞膜上または細胞外でヌクレオチドやリン脂質の代謝を司る酵素である NPP ファミリーは、最近の研究から炎症や疼痛、腎臓病等に関与することが示唆されており、創薬標的として注目されている。しかし、これらの酵素活性を区別して検出する方法は乏しく、阻害剤探索や機能解明の妨げとなっていた。我々は、東北大学薬学部の青木淳賢教授と共同で、自身が以前開発した蛍光母核である TokyoGreen を基にした分子設計により NPP2 および 6 の活性を簡便かつ高感度に測定する蛍光プローブの開発に成功した。そして、これらプローブを用いて東京大学創薬オープンイノベーションセンター (名称は当時) が保有する公的化合物ライブラリーをスクリーニングすることで、各酵素に選択的な低分子阻害剤を複数発見した (図8、*JACS*, **2011**, *133*, 12021; *ACS Chem. Biol.*, **2013**, *8*, 1713)。中でも NPP2 に対する阻害剤の一つは治療薬のリード化合物として有望な優れ

た薬理効果を有しており、国際特許の取得に加えて製薬企業への導出を達成した。

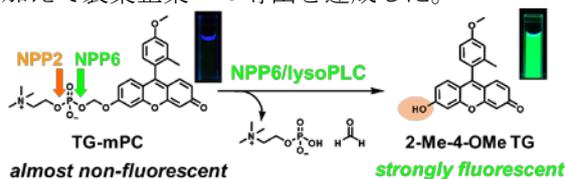


図8. NPP6の活性検出蛍光プローブ

②最近の研究により、タンパク質のポリユビキチン化はタンパク質分解だけでなく様々なシグナル伝達に関係することが明らかとなってきた。中でも、直鎖状ポリユビキチン化を担う酵素複合体である LUBAC は、がん等の疾患に関与することが疑われている。そこで我々は、大阪大学医学部（当時）の岩井一宏教授と共同で、時間分解発光測定を用いた LUBAC の活性評価系を開発し、東京大学創薬オープンイノベーションセンター（名称は当時）が保有する公的化合物ライブラリーから阻害剤スクリーニングを行った。その結果、真菌が産生する二次代謝物である gliotoxin が LUBAC に対する阻害能を有することが明らかとなった。そして、種々の実験により gliotoxin が LUBAC 依存的な直鎖状ポリユビキチン化を阻害することで NF- κ B の活性化を抑制することを示した (*ACS Chem. Biol.*, **2015**, *10*, 675)。

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 62 件 代表的なものを記載、これらは全て査読あり)

- ① H. Ito, T. Terai, K. Hanaoka, T. Ueno, T. Komatsu, T. Nagano, Y. Urano, Detection of NAD(P)H-dependent enzyme activity with dynamic luminescence quenching of terbium complexes, *Chem. Commun.*, **51**, 8319-8322 (2015), doi: 10.1039/c5cc01613d
- ② S. Iwaki, K. Hokamura, M. Ogawa, Y. Takehara, Y. Muramatsu, T. Yamane, K. Hirabayashi, Y. Morimoto, K. Hagiwara, K. Nakahara, T. Mineno, T. Terai, T. Komatsu, T. Ueno, K. Tamura, Y. Adachi, Y. Hirata, M. Arita, H. Arai, K. Umemura, T. Nagano, K. Hanaoka, Design Strategy for Small Molecule-based Targeted MRI Contrast Agents: Application for Detection of Atherosclerotic Plaques, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 8611-8618 (2014), doi: 10.1039/C4OB01270D
- ③ M. Togashi, T. Terai, H. Kojima, K. Hanaoka, K. Igarashi, Y. Hirata, Y.

Urano, T. Nagano, Practical Fluorescence Detection of Acrolein in Human Plasma via a Two-step Tethering Approach, *Chem. Commun.*, **50**, 14946-14948 (2014), doi: 10.1039/C4CC02578D

- ④ Y. Ichikawa, M. Kamiya, F. Obata, M. Miura, T. Terai, T. Komatsu, T. Ueno, K. Hanaoka, T. Nagano, Y. Urano, Selective Ablation of β -Galactosidase-expressing Cells with a Rationally Designed Activatable Photosensitizer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 6772-6775 (2014), doi: 10.1002/anie.201403221
- ⑤ W. Piao, S. Tsuda, Y. Tanaka, S. Maeda, F. Liu, S. Takahashi, Y. Kushida, T. Komatsu, T. Ueno, T. Terai, T. Nakazawa, M. Uchiyama, K. Morokuma, T. Nagano, K. Hanaoka, Development of a New Class of Azo-based Fluorescence Probes to Detect Different Levels of Hypoxia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 13028-13032 (2013), doi: 10.1002/anie.201305784
- ⑥ T. Komatsu, K. Hanaoka, A. Adibekian, T. Terai, T. Ueno, M. Kawaguchi, B. Cravatt, T. Nagano, Diced Electrophoresis Gel Assay for Screening Enzymes with Specified Activities, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 6002-6005 (2013), doi: 10.1021/ja401792d
- ⑦ T. Egawa, K. Hirabayashi, Y. Koide, C. Kobayashi, N. Takahashi, T. Mineno, T. Terai, T. Ueno, T. Komatsu, Y. Ikegaya, N. Matsuki, T. Nagano, K. Hanaoka, Red Fluorescence Probe for Monitoring Dynamics of Cytoplasmic Calcium Ion, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 3874-3877 (2013), doi: 10.1002/anie.201210279
- ⑧ M. Sakabe, D. Asanuma, M. Kamiya, R. Iwatate, K. Hanaoka, T. Terai, T. Nagano, Y. Urano, Rational Design of Highly Sensitive Fluorescence Probes For Protease and Glycosidase Based on Precisely Controlled Spirocyclization, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 409-414 (2013), doi: 10.1021/ja309688m
- ⑨ M. Kawaguchi, T. Okabe, S. Okudaira, K. Hanaoka, Y. Fujikawa, T. Terai, T. Komatsu, H. Kojima, J. Aoki, T. Nagano, Fluorescence Probe for Lysophospholipase C/NPP6 Activity and a Potent NPP6 Inhibitor, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 12021-12030 (2011), doi: 10.1021/ja201028t
- ⑩ Y. Koide, Y. Urano, K. Hanaoka, T. Terai, T. Nagano, Development of an

Si-rhodamine-based Far-red to Near-infrared Fluorescence Probe Selective for Hypochlorous Acid and Applications for Biological Imaging, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5860-5862 (2011), doi: 10.1021/ja111470n

- ⑫ T. Egawa, Y. Koide, K. Hanaoka, T. Komatsu, T. Terai, T. Nagano, Development of a Fluorescein Analogue, TokyoMagenta, as a Novel Scaffold for Fluorescence Probes in Red Region, *Chem. Commun.*, **47**, 4162-4164 (2011), doi: 10.1039/C1CC00078K

〔学会発表〕(計 371 件、最近の国際発表のみを記載)

- ① T. Komatsu, K. Hanaoka, T. Nagano, Y. Urano, Discovering Enzymes with Desired Biochemical Activities with Use of Small Molecular Fluorescent Substrate Probes, ICBS2014, 2014 年 11 月 17 日～2014 年 11 月 19 日, サンフランシスコ (米国)
- ② K. Hanaoka, T. Egawa, K. Hirabayashi, T. Nagano, Y. Urano, Development of a Red Fluorescence Probe for Monitoring Dynamics of Cytoplasmic Calcium Ion, ICBS2014, 2014 年 11 月 17 日～2014 年 11 月 19 日, サンフランシスコ (米国)
- ③ T. Hirata, T. Terai, T. Nagano, Y. Urano, Development of hybrid potassium ion probe for detection of local potassium ion transition on cellular membrane, EMBO Conference Series: Chemical Biology2014, 2014 年 8 月 20 日～2014 年 8 月 23 日, ハイデルベルグ (ドイツ)

〔図書〕(計 4 件、代表的なものを記載)

- ① 花岡健二郎、羊土社、実験医学 (増刊号) 疾患克服を目指したケミカルバイオロジー、2012、1120-1127
- ② 寺井琢也、長野哲雄、シーエムシー出版、蛍光イメージング/MRIプローブの開発と最新動向、2011、1-9

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 26 件、代表的なものを記載)

名称：オートタキシン阻害活性を有する 1-置換イミダゾピリミジノン誘導體
発明者：長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、川口充康、濡木理、石谷隆一郎、西増弘志、青木淳賢、遠藤毅、館野佑介、神田泰彦、浅田直也、藤越千明、和田俊博、田中伸幸
権利者：国立大学法人東京大学、国立大学法人東北大学、塩野義株式会社
種類：特許

番号：PCT/JP2014/078963

出願年月日：2014. 10. 30

国内外の別： 国外

名称：蛍光プローブ

発明者：長野哲雄、花岡健二郎、小出裕一郎、江川堯寛

権利者：国立大学法人東京大学

種類：特許

番号：PCT/JP2012/053853

出願年月日：2012. 2. 17

国内外の別： 国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~taisha/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長野 哲雄 (NAGANO, Tetsuo)

東京大学・創薬オープンイノベーションセンター・客員教授

研究者番号：20111552

(2) 研究分担者

平田 恭信 (HIRATA Yasunobu)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70167609

(2013 年度からは研究協力者)

花岡 健二郎 (HANAOKA Kenjiro)

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号：70451854

寺井 琢也 (TERAI Takuya)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：00508145

上野 匡 (UENO Tasuku)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：60462660

(2011 年度から参加)

小松 徹 (KOMATSU Toru)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：40599172

(2011 年度から参加)

高橋 政夫 (TAKAHASHI Masao)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00447418

(2013 年度から参加)