

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2015

課題番号：24689003

研究課題名(和文)ランタノイド金属イオン錯体の論理的分子設計による生体内可視化プローブの開発

研究課題名(英文)Rational design and synthesis of lanthanide metal ion complexes for the development of bioimaging probes

研究代表者

花岡 健二郎 (HANAOKA, KENJIRO)

東京大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70451854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、ランタノイド金属イオン錯体の持つ優れた化学的特性を生命科学研究に応用することを目的に、低酸素環境や動脈硬化といった病態の可視化を目指した(1) MRIプローブおよび(2) 蛍光プローブといった2つのモダリティに対応した可視化プローブを論理的分子設計によって開発することを行った。これまでに、低酸素環境を認識してMRIシグナルが変化する機能性MRI造影剤や動脈硬化巣に集積・可視化するMRIプローブの開発、さらには、各種蛍光プローブなどの開発にも成功している。生体内における異常な低酸素状態はがんをはじめとする様々な疾患に関与し、一方、動脈硬化の早期発見は極めて重要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to utilize the unique chemical properties of lanthanide metal ions for the rational development of imaging probes in different modalities: (1) MRI probes and (2) fluorescent probes, aimed for the application in life sciences. So far, we have successfully developed a MRI probe for hypoxia, which showed MRI signal increase in response to hypoxia, a MRI probe accumulating at the site of atherosclerosis, several fluorescent probes, and so on. Unusual hypoxia inside bodies is related to various diseases including tumors, and also early detection of atherosclerosis is extremely important for the treatment.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：分析科学 分子認識 薬学 有機化学 イメージング MRI 蛍光 低酸素

1. 研究開始当初の背景

ランタノイドは、La (ランタン) から Lu (ルテチウム) までの 15 の元素の総称であり、周期表の 1 つの枠に全て入っている。それらの 3 価イオンの外側電子配置は全て $5s^25p^6$ と全く同じであり、その内側にある 4f 軌道の不完全な電子配置がランタノイドの特徴的な性質の一つの根元となっている。

このようなランタノイド金属イオン錯体の生体応用として、バイオイメージングが挙げられる。例えば現在、生体内の画像化法として PET (positron emission tomography) や X 線 CT、超音波、MRI、内視鏡などが用いられており、中でも MRI は、放射線被爆がなく体の深部に渡る画像を生体に傷つけることなく撮影することができる利点を持つ。特に、他の画像化法と比較して高い画像分解能を示し解剖学的な画像を撮影することに優れているため、臨床医療の現場において脳出血、脳血栓、脳梗塞などの様々な診断に汎用されている。MRI の原理としては、NMR (nuclear magnetic resonance) 現象を利用し、生体内に多量に存在する水分子の水素原子核の空間的分布を測定することで、生体内の解剖学的な画像を作り上げている。また、ランタノイドの一つであるガドリニウムイオン (Gd^{3+}) 錯体は MRI 造影剤の一つとして汎用されており、その強い磁性から Gd^{3+} 錯体近傍の水分子の水素原子核の MRI シグナルを増幅する。一方、一般にいう MRI 造影剤は、単に MRI 画像のコントラストを明瞭化するものであるが、近年この Gd^{3+} 錯体の配位子を有機化学的に修飾することで、機能を有する MRI プローブが開発されている。

2. 研究の目的

本研究では、ランタノイド金属イオン錯体の持つ通常の有機小分子にはない優れた化学的特性を基礎生命科学研究に応用することを目的に、低酸素環境や動脈硬化といった病態の可視化を目指した (1) MRI プローブおよび (2) 蛍光プローブといった 2 つのモダリティに対応した可視化プローブを論理的分子設計によって開発することを目指した。

3. 研究の方法

MRI においては、主に水分子に由来する 1H -NMR 信号を元に画像を構築しているため、その信号強度は水分子の縦緩和時間 (T_1) 及び横緩和時間 (T_2) に依存する。一方、常磁性金属イオン錯体などの常磁性化合物は、周囲の水分子と磁気的に相互作用し、水分子の緩和時間を変化させることから MRI 画像をより鮮明にすることができる。そのため、MRI 造影剤として利用されてきた。現在臨床医療において利用されている MRI 造影剤としては、常磁性金属イオン錯体と超常磁性酸化鉄粒子 (SPIO) が挙げられる。中でも、Magnevist[®] をはじめとする Gd^{3+} 錯体は MRI 造影剤として汎用されている。

Gd^{3+} はランタノイド金属イオンの一つであり、7 つの未対電子を有している。そのため、 Gd^{3+} は極めて大きなスピン磁気モーメントを持っており、周囲の水分子と相互作用することで水分子のプロトンの緩和を促進し、 T_1 及び T_2 を短縮することが知られている。 Gd^{3+} は特に T_1 短縮効果が強いので、スピンエコー法にて T_1 強調画像を撮像した場合、 Gd^{3+} 系 MRI 造影剤が存在する部位において強い MRI シグナルを観測することができる。この Gd^{3+} 錯体を基に様々な機能性 MRI 造影剤が開発されてきたが、その分子設計戦略から大きく二つに分類することができる。一つは標的生体分子を捉えて錯体分子の造影能が変化するように分子設計されたもの (“smart” MRI 造影剤とも呼ばれる) であり、もう一つが生体分子と結合するリガンドや抗体などに錯体分子を結合させたものである。

“smart” MRI 造影剤は、 Gd^{3+} 錯体が標的生体分子に反応して T_1 時間に与える影響の強さである緩和能 (r_1) の値を変化させるように分子設計される。特に Gd^{3+} への水分子の配位数 (q) の増加に伴って、 r_1 値が大きくなることが分かっている。本研究において、低酸素環境を認識して MRI シグナルが変化する機能性 MRI 造影剤の開発に成功した (図 1)。生体内における異常な低酸素状態はがんをはじめとする様々な疾患に関与している事も報告されている。そのため、生体内での低酸素環境の可視化は基礎生命科学研究のみならず臨床医療においても非常に有用となる。

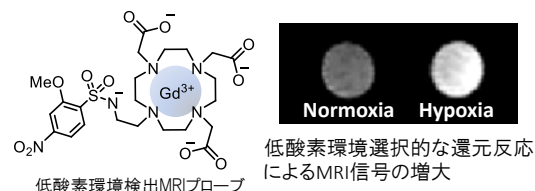


図 1 (左) 開発した低酸素環境を検出する MRI プローブ; (右) 低酸素環境の負荷による還元反応によって開発した MRI プローブが示す MRI シグナルの変化

具体的には、ベンゼンスルホンアミド構造を有する Gd^{3+} 錯体では、スルホンアミド基の p 位置置換基の電子吸引性に依存してスルホンアミド基の pK_a 、即ち Gd^{3+} への水分子の配位の pK_a が変化し、結果として r_1 が変化することが報告されている。さらに、低酸素環境下においては還元反応が亢進することに着目し、スルホンアミド基の p 位に低酸素感受性部位としてニトロ基を導入し、これがアミノ基へと還元されることをスイッチとして r_1 が大きく増大するプローブの設計および合成を行った。この化合物は pH 変化に伴った水分子の配位数の変化により最大で 3 倍の r_1 の変化を示し、さらに *in vitro* におけるモデル系であるラット肝ミクロソームを用いた還

元反応において低酸素環境下でのみニトロ基からアミノ基へと速い還元反応が進行し、アミノ基をもつ生成物に由来する MRI シグナルの増大が確認された。

もう一つの分子設計は、標的生体分子である受容体などと結合するリガンドや抗体に対して Gd^{3+} 錯体を結合させる分子設計である。しかしながら、これら MRI 造影剤を開発する場合、MRI の感度の低さが問題となる。実際に我々が Gd^{3+} 錯体の検出限界の測定を行ったところ、約 $10 \mu M$ 程度と算出されている。この値は、PET や蛍光など他のモダリティと比較して非常に高い値である。つまり、リガンド結合型の MRI 造影剤を開発する場合、いかに多くの Gd^{3+} 錯体を標的的部位へと集積させるかが重要な点となる。例えば、病変部位において、標的となる生体分子が nM オーダーで存在する場合も多く、一つのリガンドに 10^4 個程度の Gd^{3+} 錯体を結合させた場合でも、 Gd^{3+} の検出限界を大きく超える量を集積させるのは困難である。本研究においては、このような検出限界の問題を突破する一つのアプローチとして、標的とする病変に特徴的な「環境」に集積する MRI 造影剤の開発を試みた。このように「環境」を標的とすることで、標的分子の濃度に依存せずに Gd^{3+} 錯体を集積させることが可能になると考えた。

4. 研究成果

本研究において、これまでに上記の低酸素環境を含めた様々な生命現象(病態)を可視化する MRI プローブ及び蛍光プローブの開発に成功しているが、本報告書では、特に動脈硬化巣を可視化する MRI プローブの開発について記す。

動脈硬化(アテローム性動脈硬化)は血管内膜の肥厚、硬化及び機能低下を示す動脈病変の総称である。動脈硬化の病変において、コレステロールエステル等の脂質から形成される脂質コアを繊維性被膜が包んだ構造(プラーク)を形成している。動脈硬化は心筋梗塞や脳梗塞といった生命予後を決定する重篤な疾患の原因となるが、動脈硬化を基盤とする虚血性疾患は必ずしもプラークの増大による血管の狭窄が原因ではない。むしろ、プラークの破綻により血栓が生じることで急激な塞栓が起こることが主な原因となり虚血性疾患につながるものが近年報告されている。そのため、動脈硬化の早期発見は極めて重要であると言える。そこで、前述のコンセプトに基づき、動脈硬化巣の脂質豊富な「環境」を標的とした新たな MRI 造影剤の開発を試みた。

分子設計としては、脂肪細胞の脂肪滴の染色試薬として利用されている蛍光色素の BODIPY (boron dipyrromethene) に着目した。BODIPY は、脂質への高い親和性を有していることに加え、高い蛍光量子収率を有している。そのため、この BODIPY を分子内に導入することで、MRI 造影剤を蛍光においても検出す

ることが可能となり、MRI だけでは不可能であった細胞イメージングや組織切片での MRI 造影剤の局在などの情報が蛍光観察することができる。このように MRI と蛍光の双方で得られる情報を集めることで、より信頼性の高いイメージングを行うことを期待した(このような技術をマルチモーダルイメージングという)。

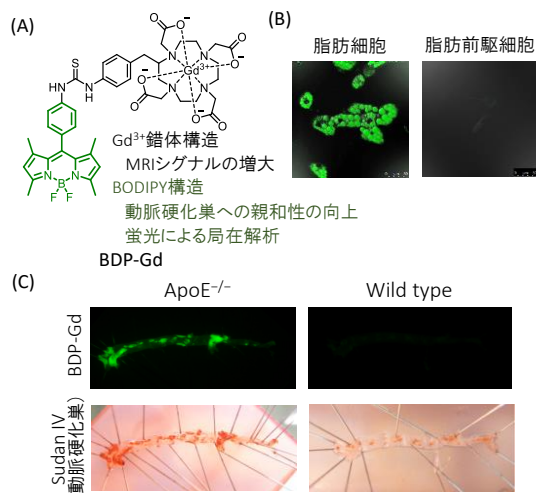


図2 BDP-Gd の評価 (A) BDP-Gd の構造式 ; (B) BDP-Gd を用いた培養した脂肪細胞での蛍光イメージング ; (C) BDP-Gd を用いた *ApoE*^{-/-} マウスでの動脈硬化巣の *ex vivo* 蛍光イメージング

まず我々は、BODIPY と Gd^{3+} 錯体を結合させた化合物 BDP-Gd (図 2 A) を合成し、その評価を行った。まず、BDP-Gd を培養した脂肪細胞にインキュベーションし、その後、蛍光顕微鏡において観察を行ったところ、分化した脂肪細胞の脂肪滴特異的に BDP-Gd が集積することが分かった (図 2 B)。さらに我々は、この BDP-Gd を動脈硬化モデルマウス (*ApoE*^{-/-} マウス) に静注した後に、大動脈を摘出し、*ex vivo* 蛍光イメージングを行った。その結果、コントロールである野生型のマウスの大動脈からはほとんど蛍光は観察されなかったのに対し、*ApoE*^{-/-} マウスの大動脈からは強い蛍光が観察され、その局在は動脈硬化巣の染色試薬である Sudan IV 染色と一致した (図 2 C)。以上より、BDP-Gd は静注後に動脈硬化巣へと集積することが分かった。

次に、動脈硬化巣の *in vivo* MRI イメージングを検討するため、動脈硬化モデルウサギである WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic) ウサギを用いた検討を行った。このモデル動物は、マウスよりもよりヒトに近い症状の動脈硬化を発症することが知られている。この WHHL ウサギに対し、BDP-Gd を静注後、 T_1 強調 MRI 画像の撮像を行ったところ、動脈硬化巣からの MRI 信号の増大は観察されなかった。先ほどの検討から BDP-Gd は静注後に動脈硬化巣に集積することは分かっているが、MRI は蛍光と比較して検出感度において大きく劣っているため、

MRI では撮像できなかつたと考えられた。そこで我々は、この **BDP-Gd** を高感度化することをを行った。

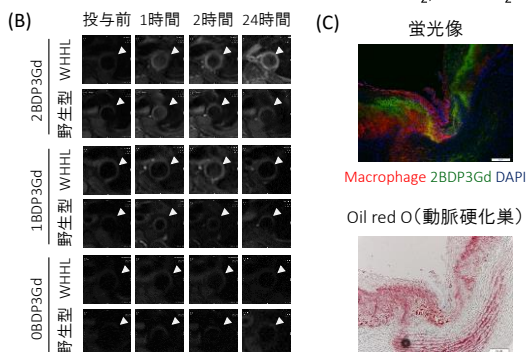
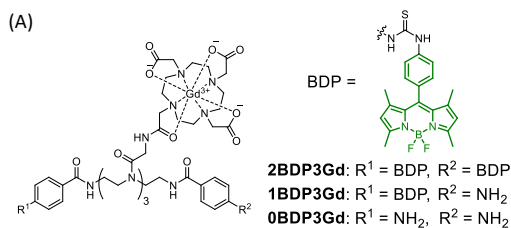


図3 高感度化 MRI 造影剤の評価 (A) 2BDP3Gd、1BDP3Gd、0BDP3Gd の構造式；(B) WHHL ウサギでの動脈硬化巣の *in vivo* MRI イメージング；(C) 2BDP3Gd 投与後の WHHL ウサギの大動脈の組織染色画像

MRI 造影剤の高感度化を目指し、分子内に複数の Gd³⁺錯体を導入した三種類の化合物 2BDP3Gd、1BDP3Gd 及び 0BDP3Gd を合成した(図3A)。これら化合物を用いて WHHL ウサギの動脈硬化巣の *in vivo* MRI イメージングを行った結果、1BDP3Gd 及び 0BDP3Gd では顕著な MRI 信号の増大は見られなかったのに対して、2BDP3Gd を投与した WHHL ウサギにおいては、動脈壁の MRI 信号強度が時間経過とともに増大していく様子が観察された(図3B)。一方、コントロールの野生型のウサギにおいては動脈壁の MRI 信号の増大は観察されなかった。以上より、2BDP3Gd は WHHL ウサギの動脈壁を造影できることが分かった。さらに、この MRI 信号の増大が動脈硬化巣への集積によるものであることを確認するために、動脈壁の組織切片を作成し、蛍光イメージング及び Oil red O 染色を行ったところ、BODIPY に由来する蛍光(緑)と Oil red O 染色が良く一致していた(図3C)。以上の結果から、2BDP3Gd は動脈硬化巣の脂質コアに集積することで、動脈硬化巣からの MRI 信号強度を増大させることが分かった。

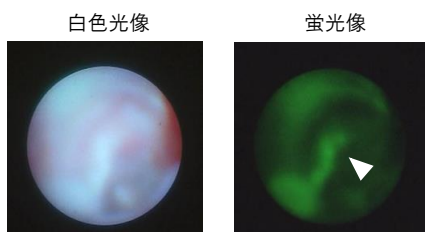


図4 蛍光血管内視鏡を用いた LDL 受容体欠損マウスでの動脈硬化巣(矢印)の *in vivo* 蛍光イメージング

また、我々は 2BDP3Gd が MRI だけでなく蛍光によっても検出可能なことを利用し、動脈硬化モデルマウス(LDL 受容体欠損マウス)の腹部大動脈の動脈硬化巣を、蛍光血管内視鏡を用いて血管の内腔側から *in vivo* 蛍光イメージングすることにも成功している(図4)。

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12件)

- ① 岩木慎平、花岡健二郎、朴文、小松徹、上野匡、寺井琢也、長野哲雄、"Development of of hypoxia-sensitive Gd³⁺-based MRI contrast agents", Bioorg. Med. Chem. Lett.、査読有、vol. 22、2012、pp2798-2802 DOI:10.1016/j.bmcl.2012.02.071
- ② 高橋翔大、朴文、松村有里子、小松徹、上野匡、寺井琢也、蒲池利章、河野雅弘、長野哲雄、花岡健二郎、"Reversible off-on fluorescence probe for hypoxia and imaging of hypoxia-normoxia cycles in live cells", J. Am. Chem. Soc.、査読有、vol.134、2012、pp19588-19591 DOI:10.1021/ja310049d
- ③ 朴文、津田聡、田中佑治、前田理、Liu Fengyi、高橋翔大、串田優、小松徹、上野匡、寺井琢也、中澤徹、内山真伸、諸熊奎治、長野哲雄、花岡健二郎、"Development of azo-based fluorescent probes to detect different levels of hypoxia", Angew. Chem. Int. Ed.、査読有、vol. 52、2013、pp13028-13032 DOI:10.1002/anie.201305784
- ④ 岩木慎平、外村和也、小川美香子、竹原康雄、村松泰明、山根健浩、平林和久、守本祐司、萩沢康介、中原和秀、峯野知子、寺井琢也、小松徹、上野匡、田村啓太、足立雄哉、平田恭信、有田誠、新井洋由、梅村和夫、長野哲雄、花岡健二郎、"Design strategy for small molecule-based targeted MRI contrast agents: application for detection of atherosclerotic plaques", Org. Biomol. Chem.、査読有、vol. 12、2014、pp8611-8618 DOI:10.1039/C4OB01270D
- ⑤ 串田優、長野哲雄、花岡健二郎、"Silicon-substituted xanthene dyes and their applications in bioimaging", Analyst、査読有、vol. 140、2015、pp685-695 DOI:10.1039/c4an01172d
- ⑥ 明珍琢也、花岡健二郎、岩木慎平、上野匡、小松徹、寺井琢也、長野哲雄、浦野泰照、"Development of a series of near-infrared dark quenchers based on Si-rhodamines and their application to fluorescent probes", J. Am. Chem. Soc.、査読有、vol.137、2015、pp4759-4765 DOI:10.1021/jacs.5b00246

- ⑦ 島本一史、花岡健二郎、"Fluorescent probes for hydrogen sulfide (H₂S) and sulfane sulfur and their applications to biological studies", Nitric Oxide, 査読有, vol. 46, 2015, pp72-79
DOI:10.1016/j.niox.2014.11.008
- ⑧ 高野陽子、島本一史、花岡健二郎、"Chemical tools for the study of hydrogen sulfide (H₂S) and sulfane sulfur and their applications to biological studies", J. Clin. Biochem. Nutr., 査読有, vol. 58, 2016, pp7-15
DOI:10.3164/jcfn.15-91

[学会発表] (計 109 件)

- ① Kenjiro Hanaoka, Development of far-red to near-infrared fluorescent dyes and their applications to multicolor imaging, The Second Asian Chemical Biology Conference 2012, 2012 年 7 月 4 日, Southern Beach Hotel & Resort (沖縄)
- ② Kenjiro Hanaoka, Development of hypoxia-sensitive fluorescence probes for multicolor imaging, The First International Symposium on Biofunctional Chemistry 2012, 2012 年 11 月 28, 29 日, 東京工業大学(東京)
- ③ Kenjiro Hanaoka, Development of hypoxia-sensitive fluorescent probes for bioimaging, Oxidants and Antioxidants in Biology, 2012 年 6 月 21, 22 日, Alba (Italy)
- ④ 花岡健二郎, アゾ基を利用した低酸素環境検出蛍光プローブの開発と応用, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 7 年会, 2012 年 6 月 7 日, 京都大学 (京都)
- ⑤ 岩木慎平, 低酸素環境を検出する新規 MRI プローブの開発, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 7 年会, 2012 年 6 月 8 日, 京都大学 (京都)
- ⑥ 岩木慎平, 生体内の低酸素環境の可視化を目指した新規 MRI プローブの開発, 第 6 回 バイオ関連化学シンポジウム, 2012 年 9 月 6 日, 北海道大学 (札幌)
- ⑦ 岩木慎平, 動脈硬化の可視化を目指した MRI プローブの開発とその応用, 日本薬学会 第 133 年会, 2013 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑧ 花岡健二郎, 感受性の異なる低酸素環境検出蛍光プローブの開発, 日本分子イメージング学会 第 7 回総会・学術集会, 2012 年 5 月 25 日, アクトシティ浜松 (浜松)
- ⑨ 岩木慎平, 低酸素環境の可視化を目指した MRI プローブの開発, 日本分子イメージング学会 第 7 回総会・学術集会, 2012 年 5 月 25 日, アクトシティ浜松 (浜松)
- ⑩ 花岡健二郎, 蛍光プローブが拓く未来医学, 第 35 回 未来医学研究会大会, 2012 年 4 月 26 日, 東京女子医科大学 (東京)
- ⑪ 花岡健二郎, 硫化水素 (H₂S) 選択的蛍光プローブの開発とその応用, 第 13 回 日本 NO 学会学術集会, 2013 年 6 月 28-29 日, 沖縄県医師会館 (沖縄)
- ⑫ 花岡健二郎, 硫化水素選択的蛍光プローブの開発とその応用, 第 66 回 日本酸化ストレス学会 学術集会, 2013 年 6 月 13-14 日, 名古屋市 ウィンクあいち (名古屋)
- ⑬ 花岡健二郎, 新規蛍光団の創製から拓く蛍光イメージング, 生体機能関連化学部会若手の会, 第 25 回サマースクール, 2013 年 7 月 26-27 日, 八王子セミナーハウス (八王子)
- ⑭ 岩木慎平, 動脈硬化巣の可視化を目指した MRI 造影剤の開発とその応用, 第 8 回 日本分子イメージング学会学術集会, 2013 年 5 月 30-31 日, 横浜赤レンガ倉庫 1 号館 (横浜)
- ⑮ 岩木慎平, 動脈硬化巣を標的とした MRI プローブの開発とその応用, 日本ケミカルバイオロジー学会 第 8 回年会, 2013 年 6 月 19-21 日, 東京医科歯科大学 (東京)
- ⑯ 岩木慎平, 動脈硬化プラークの可視化を目指した MRI 造影剤の開発, 生体機能関連化学部会若手の会 第 25 回サマースクール, 2013 年 7 月 26-27 日, 八王子セミナーハウス (八王子)
- ⑰ 岩木慎平, 動脈硬化プラークを標的とした MRI プローブの開発, 第 11 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (PPF) 2013, 2013 年 8 月 29-30 日, 清水テルサ (静岡)
- ⑱ Simpei Iwaki, Development of the small molecule-based MRI contrast agent for atherosclerotic plaques, The Sixth Annual World Molecular Imaging Congress (WMIC), 2013 年 9 月 18-22 日, サバンナ (アメリカ)
- ⑲ Shimpei Iwaki, Development of a Gd³⁺-based MRI contrast agent for atherosclerotic plaques, The 2nd Annual Conference of the International Chemical Biology Society (ICBS), 2013 年 10 月 7-9 日, 芝蘭会館 (京都)
- ⑳ 岩木慎平, MRI-蛍光デュアルイメージングプローブ 2BDP3Gd による動脈硬化巣の可視化, 日本薬学会 第 134 年会, 2014 年 3 月 27-30 日, 熊本大学 (熊本)
- ㉑ Kenjiro Hanaoka, Development of far-red to near-infrared small-molecule fluorophores and their applications to multicolor imaging, XII Conference on Optical Chemical Sensors & Biosensors, 2014 年 4 月 13-16 日, アテネ (ギリシャ)
- ㉒ 岩木慎平, MRI-蛍光デュアルイメージングプローブ 2BDP3Gd の血管内視鏡による動脈硬化巣の in vivo imaging への応用, 第 9 回日本分子イメージング学会学術集会, 2014 年 5 月 22-23 日, 千里ライフサイエンスセンター (大阪)
- ㉓ Kenjiro Hanaoka, Development of a H₂S

- fluorescent probe and its application to inhibitor screening for H₂S producing enzyme、第3回国際硫化水素学会(H₂S2014)、2014年6月4-6日、京都大学(京都)
- ②④ Wen Piao、Development of fluorescence probes to detect hypoxia and their applications、Gordon conference (Bioorganic Chemistry)、2014年6月8-14日、ボストン(アメリカ)
- ②⑤ 岩木慎平、動脈硬化を標的としたMRI-蛍光デュアルイメージングプローブの開発、日本ケミカルバイオロジー学会第9回年会、2014年6月11-13日、大阪大学(大阪)
- ②⑥ Kenjiro Hanaoka、Development of far-red to near-infrared small-molecule fluorophores and their applications to multicolor imaging、中国化学会第29届学年会(29thCCS Congress)、2014年8月4-7日、北京(中国)
- ②⑦ Shimpei Iwaki、Development of a Gd³⁺-based MRI contrast agent for the sensitive detection of atherosclerotic plaques、EMBO Conference Series: Chemical Biology 2014、2014年8月20-23日、ハイデルベルグ(ドイツ)
- ②⑧ 岩木慎平、動脈硬化の可視化を目指したMRI-蛍光デュアルイメージングプローブの開発、第8回バイオ関連化学シンポジウム、2014年9月11-13日、岡山大学(岡山)
- ②⑨ 花岡健二郎、新規蛍光団の創製から拓く蛍光イメージング、第二回生体分子サイエンスセミナー、2014年9月2日、東京工業大学(神奈川)
- ③⑩ Kenjiro Hanaoka、Development of small-molecule fluorescence probes to detect hypoxia in vivo、World Molecular Imaging Congress (WMIC)、2015年9月2-5日、ホノルル(アメリカ)
- ③⑪ Kenjiro Hanaoka、Development of far-red to near-infrared fluorophores and their application to fluorescence probes to detect hypoxia in vivo、Pacifichem 2015、2015年12月15-20日、ホノルル(アメリカ)
- ③⑫ 花岡健二郎、新規蛍光団の創製から拓く蛍光プローブの開発、第31回日本DDS学会学術集会、2015年7月2-3日、京王プラザホテル(東京)
- ③⑬ 花岡健二郎、H₂S及びサルフェン硫黄検出蛍光プローブの開発とその応用、Biochemistry and Molecular Biology (BMB2015)、2015年12月1-4日、神戸ポートアイランド(神戸)
- ③⑭ 花岡健二郎、H₂S選択的蛍光プローブの開発と阻害剤スクリーニングへの応用、第89回日本薬理学会年会、2016年3月9-11日、パシフィコ横浜(横浜)

- ③⑮ 花岡健二郎、活性イオン分子を検出する蛍光プローブの開発、日本薬学会第136年会、2016年3月26-29日、パシフィコ横浜(横浜)

[図書](計3件)

- ① 花岡健二郎、羊土社、『疾患克服を目指したケミカルバイオロジー』実験医学(増刊号)“機能性MRI造影剤の分子設計および動脈硬化イメージング”、2012、pp1120-1127
- ② 花岡健二郎、長野哲雄、化学同人(日本化学会編)、『CSJ カレントレビュー第10巻ここまで進んだバイオセンシング・イメージング』“3章 バイオセンシングの歴史と将来展望”、2012、pp15-19
- ③ 花岡健二郎、羊土社、研究成果を薬につながるアカデミア創薬の戦略と実例：蛍光プローブが拓く新しいスクリーニング系、2014、pp64-65

[産業財産権]

○出願状況(計4件)

名称：炭酸脱水素酵素検出用蛍光プローブ
発明者：花岡健二郎、高橋翔大、長野哲雄、浦野泰照

権利者：国立大学法人 東京大学

種類：特許

番号：特願2014-100772

出願年月日：2014年5月14日

国内外の別：国内

名称：sulfane sulfur 選択的蛍光プローブ
発明者：花岡健二郎、島本一史、浦野泰照、高野陽子

権利者：国立大学法人 東京大学

種類：特許

番号：PCT/JP2016/051702

出願年月日：2016年1月21日

国内外の別：外国

[その他]

ホームページ等

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

報道関連情報

・日刊工業新聞(2013年10月25日掲載)にて「がん・虚血性疾患の酸素不足組織 生きたまま視覚化 蛍光色素の新試薬を開発」

6. 研究組織

(1)研究代表者

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