

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「生命現象の解明と応用に資する
新しい計測・分析基盤技術」
研究課題「生体分子の動的可視化プローブの開発と応用」

研究終了報告書

研究期間 平成17年10月～平成23年3月

研究代表者：長野 哲雄
(東京大学大学院薬学系研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

本研究は生体分子（生理活性種・酵素・受容体・タンパク質など）の活性あるいは濃度を時々刻々の変化に対応して、ダイナミックに捉える可視化プローブを創製することを目的としている。これにより、生命現象の作用機構の本質に迫る解析が可能になり、分子イメージングに基づく新たな研究領域が拓けると考えられる。本研究が既存の研究と異なるのは以下の2点である。

1. 蛍光発光の原理に基づいて、論理的に可視化蛍光プローブを創製する事
2. 創製したプローブの有用性を示すため、学術論文での発表だけにとどまらず、実用化・市販化の段階まで行う事

上記の研究方針に基づいて、高次の生命現象を捉える蛍光プローブの創製を目指す。

研究開始からこれまでに、東京大学大学院薬学系研究科長野グループ、東京大学医学部附属病院平田グループ、第一化学薬品株式会社(現・積水メディカル(株))深作グループとの連携に基づいて、「2つの新たな蛍光 off/on 制御機構原理の解明」及び「それら機構原理を用いて 30 を超える可視化プローブの開発」、「33 の特許出願(国内 14 件、海外 19 件)」、「3つの試薬の市販化」に成功し、当初の研究目標を達成した。以下にその詳細を記す。

新規蛍光 off/on 制御機構原理としては、蛍光団が electron donor として機能し、蛍光が off 状態になる現象である d-PeT 機構 (donor excited Photoinduced electron Transfer) を見出した。2つ目の新たな原理として、蛍光団の分子内における閉環・開環反応に基づく蛍光の off/on 制御機構を明らかにした。これまでに開発に成功した蛍光プローブは、キナーゼ活性可視化プローブ、長寿命型蛍光プローブ(DPP4 活性, アクロレイン)、タンパク質発現可視化プローブ、近赤外蛍光プローブ(NO, 低酸素環境, 活性酸素)、環境感受性蛍光プローブなどが挙げられる。実際に開発した可視化プローブを用いて、ブタ好中球における次亜塩素酸の発生や新たな DPP4 阻害剤の発見、ウシ内皮細胞における NO の発生、近赤外蛍光を用いた腫瘍の可視化など生細胞、生体系への応用に成功している。さらに、これらの蛍光可視化プローブを用いて、より臨床を意識した動脈硬化巣の診断および治療を目指した基礎検討も行った。その結果、種々の培養血管細胞あるいは動脈硬化発症遺伝子改変マウスにおいて NO や活性酸素種の検出が可能となった。また動脈硬化巣の構成細胞の由来を蛍光プローブを用いた細胞標識により追跡したところ、骨髄由来でかつ流血中に存在する平滑筋前駆細胞の関与が考えられ、今後、治療のターゲットになると考えられる。また虚血時の血管新生、血管外膜への血管新生の特徴と動脈硬化発症への意義も明らかにし、今後の動脈硬化画像化の根拠となると思われる。臨床応用を考える上で直近にあるのは我々のチームで開発した MRI プローブが最有力である。

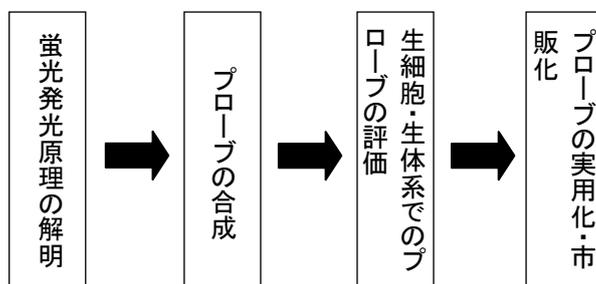
市販化試薬としては、長野グループで発明されたフルオレセイン類縁体の蛍光色素である TokyoGreen®(TG)を蛍光母核とする酵素蛍光基質であるグルコシダーゼ蛍光基質「TG-Glu」とグルクロニダーゼ蛍光基質「TG-GlcU」の実用化を達成した(2006年12月)。また、活性酸素種を可視化する蛍光プローブとして、同じく長野グループで開発された boron dipyrromethene 骨格を有するパーオキシナイトライト(ONOO⁻)蛍光プローブ「NiSPY-3」の実用化にも成功している(2007年12月)。現在、NO 蛍光プローブ「DC1 DA-Cal(AM)」、活性酸素蛍光プローブ「APC」、次亜塩素酸蛍光プローブ「HySOx」、ミトコンドリア局在型 hROS プローブ「MitoAR」について市販化を検討している。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

「研究実施の概要」に記載したように、生命現象を解明するためには、生きた状態の細胞や生体組織あるいは *in vivo* 系において様々な生体分子（生理活性種・酵素・受容体など）のダイナミックな営みを捉えるプローブとその計測法が求められている。本研究は観測したい生体分子を検出できる選択的かつ高感度な蛍光プローブの開発とその生体への応用に関するプロジェクトである。

具体的には図に示すように、(1) 蛍光発光原理の解明、(2) プローブの合成、(3) 生細胞・生体系でのプローブの評価、(4) プローブの実用化・市販化の 4 段階から構成されている。長野グループは、研究の前 2 段階、すなわち「プローブ設計の原理の解明およびその原理に基づいたプローブの有機合成」を行う。また、合成された可視化プローブを生細胞あるいは組織へと適用し、その機能の有用性を評価することで、分子構造の最適化を行う。平田グループは、本研究の 4 段階のうち、3 段階目の「生体系での評価」部分を担うこととなる。生細胞や組織、動物を用いたプローブの有用性を探ることで、開発された蛍光可視化プローブの臨床応用を目指した基礎検討を行う。深作グループは、本研究課題の 4 段階目を担当する。長野グループと平田グループの連携によって開発された蛍光可視化プローブの市販化のための検討として大量合成法を確立し、プローブの安定性等の試験を行う。本研究課題の特徴である「実用化」部分を共同研究として担うことになる。



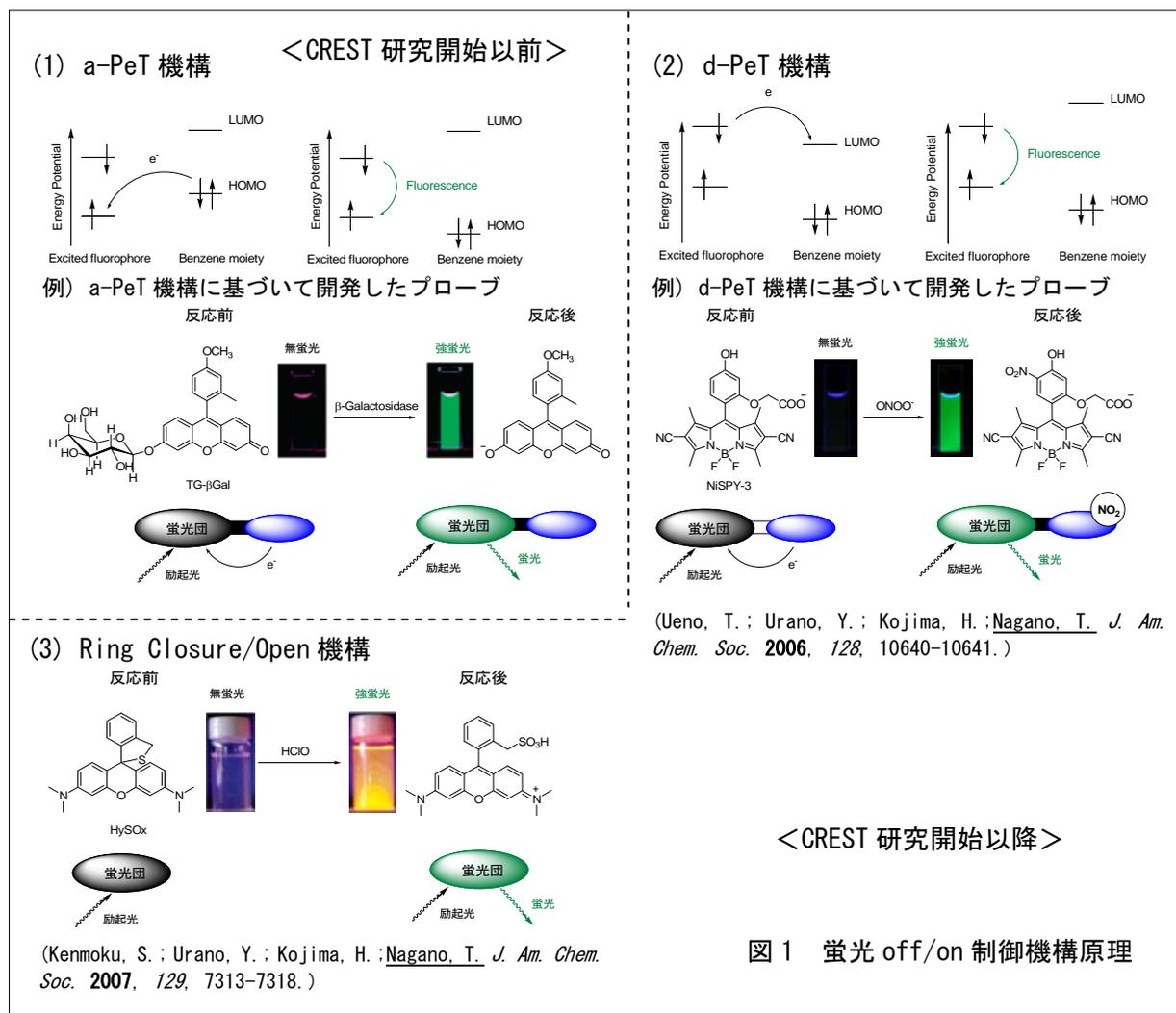
本研究課題の流れ

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

本プロジェクトは、各々の生体分子に対する特異的検出試薬となる新規プローブを、自ら解明した分子設計理論に基づいて精密に設計・合成し、それらを用いて生理学・薬理学的解析を行う研究である。つまり、当初の研究計画（全体研究計画書）において記した「観測対象分子」に関して、論理的に分子設計することで、一つ一つ解決していくこととなる。しかしながら、「新たな蛍光 off/on 制御機構原理」の解明や、「新しい蛍光団母核」の発見は、依然として、偶然性に大きく依存する。また、動物個体レベルでのイメージングは培養細胞を用いた実験系と比較すると非常に複雑で困難であるが、動物実験のノウハウを有する平田グループとの共同研究によって、本 CREST 研究において予想外の進展を遂げた。以下にそれら事項に関して、詳細に記す。

(1) 「新たな蛍光 off/on 制御機構原理」の解明

長野グループは、これまでに独自の研究アプローチによって、多彩な蛍光団母核に応用可能な蛍光 off/on 制御原理の確立に成功している (図 1)。例えば、本研究開始以前には、光誘起電子移動(acceptor excited Photoinduced electron Transfer: a-PeT)機構により蛍光化合物の蛍光強度が off/on 制御できることを明らかにしてきた。さらに本 CREST 研究においては、新たな蛍光 off/on 制御原理として、蛍光団が electron donor として機能し、蛍光が off 状態になる現象を見出し、d-PeT(donor excited Photoinduced electron Transfer)機構と名付けた。a-PeT 機構では electron donor 部位の電子密度を下げる反応を起こすことにより蛍光の off 状態を解除したが、d-PeT 機構では逆に electron donor 部位の電子密度を増加させる反応により、蛍光が off 状態から on 状態に変化する。さらに第 3 の制御原理として、蛍光団の閉環・開環反応に基づく蛍光の off/on 制御原理 (Ring Closure/Open (閉環/開環)機構) を明らかにした。代表的な蛍光化合物であるフルオレセインやローダミンは分子内でラクトン環を形成することで全く蛍光を生じない。つまり、このような分子内環形成反応を独自の分子設計により制御することで、蛍光の off/on 制御が可能であることを見出した。この Ring Closure/Open 機構によってこれまでに次亜塩素酸 (HOCl) 可視化プローブなどの開発に成功している。この PeT 機構と Ring Closure/Open 機構により生体可視化プローブが開発出来ることは、我々が世界に先駆けて見出したものである。



(2) 「新たな蛍光団母核」の発見

i) イミノクマリン

波長変化型蛍光プローブを用いたレシオイメージングは、色素の局在や濃度変化、褪色の影響を受けにくい点で優れている。現在までにレシオイメージングプローブの実用的蛍光団母核としては、fura-2に見られる benzofran 骨格が知られているのみである。しかし benzofran 骨格は短波長の励起であり、細胞障害を引き起こす欠点を有している。本 CREST 研究において、イミノクマリン骨格が長波長励起の波長変化型蛍光プローブの母核として有用であることを新たに見出し、長波長タイプの波長変化型 Zn^{2+} 蛍光プローブを開発することに成功した(図 2a) (Komatsu, K.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13447-13454.)。本プローブは、培養細胞とラットの海馬スライスに応用し、細胞内および海馬に存在する Zn^{2+} をレシオイメージングによって検出可能であることが示された。特に、海馬に存在する Zn^{2+} のレシオイメージングに成功したのは世界で初めてである。以上の結果から、本プローブが生体に応用可能であることが示され、本プローブが Zn^{2+} の動態を解明する非常に有用な手段になるだけでなく、「イミノクマリン」の蛍光団の母核としての有用性も示された。イミノクマリンを用いることで、今後 Zn^{2+} だけでなく様々な波長変化型蛍光プローブの開発が期待できる。実際にこれまで、イミノクマリンの 2 位のイミノ基に着目することで、porcine liver esterase (PLE) の活性を検出可能な蛍光 off/on 型プローブの開発に成功している(本研究結果は、「日本薬学会第 128 年会(横浜 2008. 3. 26-28)」にて口頭発表された(坂部雅世、小松兼介、浦野泰照、寺井琢也、長野哲雄: イミノクマリンを母核に用いた新規蛍光プローブの開発)) (図 2b)。

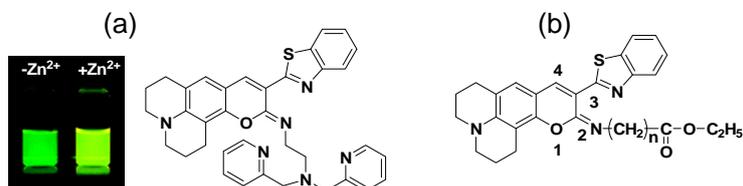


図 2 イミノクマリンを母核とした蛍光プローブ
(a): Zn^{2+} 蛍光プローブ、(b): PLE 活性検出蛍光プローブ

ii) Si 置換 rhodamine

Rhodamine は高い水溶性、高い蛍光量子収率、長い励起波長と蛍光波長 (>500 nm)、蛍光の pH 非依存性、光褪色耐性などバイオイメージングを行う上で多くの利点を有する蛍光団である。本 CREST 研究において、rhodamine のキサンテン環 10 位に $Si(CH_3)_2$ を導入した「Si 置換 rhodamine」を見出した。この蛍光団は、rhodamine の特性を兼ね揃えながら、rhodamine の吸収波長を 90 nm 長波長側に移動させ、吸収波長を 650 nm 付近に持つ。特に、通常の rhodamine が有する「強い褪色耐性」も有することから、Cy5 に代わる色素として 1 分子イメージングへの応用も検討した。また、「a-PeT 機構」、「d-PeT 機構」、「Ring Closure/Open

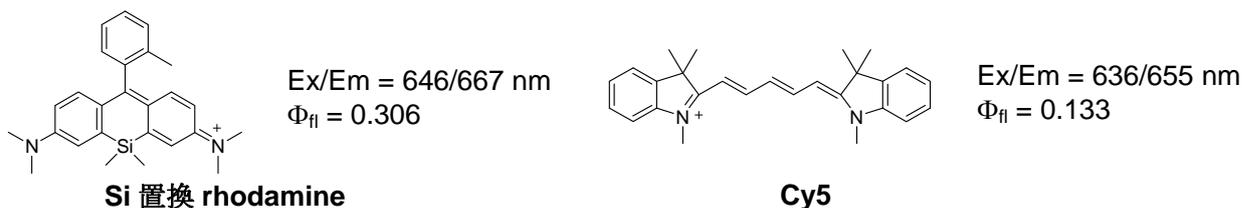


図 3 Si 置換 rhodamine と Cy5 の比較

機構」などの蛍光制御原理にも適用可能であり、様々な蛍光プローブの開発研究へと応用されることが期待される。

(3) 動物個体レベルでのイメージングに対応した可視化プローブの開発

i) 疾患あるいは創薬を視野に入れた可視化プローブの開発

当初の全体研究計画書に加え、研究の進展に伴い、開発したプローブに高次の化学修飾（細胞膜透過性、細胞内滞留性または組織特異性を付与する化学修飾）をほどこし、疾患に関連した病態生理学的な解析あるいは創薬研究への応用に着手した。これらは、本プロジェクトの最終ゴールであるヒトあるいは疾患を対象とした可視化プローブの創製を視野に入れたものである。以下に、具体的に取り組んだ課題について得られた成果を記す。

- 1) 虚血部位検出 *in vivo* 系イメージング (Kiyose, K.; Hanaoka, K.; Oushiki, D.; Nakamura, T.; Kajimura, M.; Suematsu, M.; Nishimatsu, H.; Yamane, T.; Terai, T.; Hirata, Y.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15846-15848.)・・・低酸素環境はがん、心疾患、脳血管疾患など、我が国の死因の上位を占める様々な疾患と関連していることが示唆されている。このことから、生体における低酸素組織を高感度かつ選択的に検出することは、疾患の基礎研究、さらには早期診断や早期治療の道を開くものと期待される。そのような状況下において、簡便性、安全性に優れた蛍光プローブを用いた検出法は殆ど開発されていない。我々は新たに、低酸素認識部位としてアゾ化合物に着目した。アゾ化合物はニトロ化合物と同様に、還元酵素や還元物質により還元的代謝を受け、その結合が開裂し、吸収を失うことが知られている。この還元過程の初発であるアゾ基からアゾアニオンラジカルへの代謝が可逆的であることから、我々はこの過程が酸素濃度依存性であると考えた。具体的には、消光団として近赤外蛍光色素を含む幅広い蛍光色素の蛍光を消光可能でアゾ構造を含む BHQ-3 を使い、蛍光団として Cy5 を用いたプローブ (QCy5) を開発し (図 4)、本プローブがモデル還元酵素系に於いて優れた低酸素環境選択性を示すことを確認した。さらに、QCy5 を MCF-7 細胞および A549 細胞に負荷し、蛍光イメージングを行ったところ、低酸素環境下で培養した条件でのみ強い蛍光上昇が見られた。開発した QCy5 を使い、マウスの肝臓(腎臓)の虚血状態の蛍光イメージングを試みたところ、マウスにプローブを静脈投与後、肝臓の門脈(または腎動脈)を結紮し虚血状態にしたところ、結紮した直後から門脈(または腎動脈)付近の組織の蛍光強度が上昇し始め、時間経過と共に肝臓(または腎臓)全体の蛍光強度の上昇を示した (図 5) (本研究成果は、「第 24 回生体機能関連化学シンポジウム若手フォーラム (福岡 2009. 9. 16)」にて優秀賞を、「第 8 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 岡山 (岡山 2010. 3. 26)」にて若手研究者奨励賞を受賞した)。

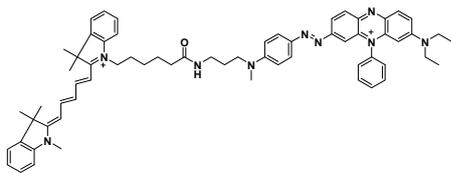


図 4 低酸素環境を検出する蛍光プローブ「QCy5」

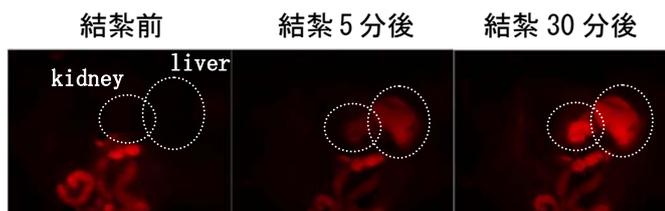


図 5 低酸素環境を検出する蛍光プローブ「QCy5」を静脈投与後、血管を結紮することによる肝臓と腎臓の蛍光上昇

2) 酸化ストレスの in vivo 系イメージング (Oushiki, D.; Kojima, H.; Terai, T.; Arita, M.; Hanaoka, K.; Urano, Y.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 2795-2801.)・・・過剰産生させた活性酸素種(ROS)はタンパク質や脂質、核酸などを酸化することで正常な生体機能を障害する。酸化ストレスと呼ばれるこの状態は疾患への関与も示唆されており、ROS のイメージングは病態解明、さらには創薬研究において不可欠な課題である。一方、近赤外領域に吸収、蛍光波長を有する cyanine 色素は酸化電位が低いために ROS の攻撃を受けやすく、色素自体が ROS の感受性部位になりうる。そこで、ROS 反応性の高い色素と低い色素を組み合わせ FRET(Förster resonance energy transfer)によって蛍光制御することで、近赤外 ROS プローブ(FOSCY-1)の開発に成功している。また、FOSCY-1 を生細胞系に適用し、ヒト前骨髄性白血病細胞である HL60 細胞やブタ好中球が産生する ROS を検出可能であることを示した。さらに、ザイモザン誘発腹膜炎モデルを用いた検討から、生きた動物個体においても ROS が検出可能であることを示した(図 6)。以上の結果から、FOSCY-1 は生体内において ROS を検出できる有用な研究ツールとして、新たな酸化ストレス研究の端緒となることが期待される。(本研究結果は、「第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会(京都 2008. 6. 19-20)」にて、優秀演題賞を受賞した。)

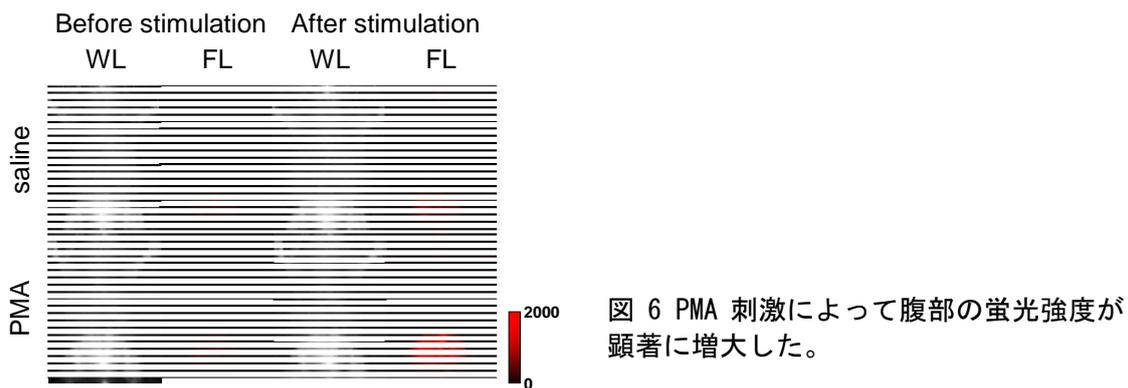


図 6 PMA 刺激によって腹部の蛍光強度が顕著に増大した。

ii) 生体系におけるマルチモダリティーイメージング

本研究計画において主体となる蛍光イメージングを臨床レベルで考えた場合、装置の簡便性、空間分解能、感度など優れた点をいくつも有するが、欠点として生体組織の透過性が他のイメージング手法に比べて劣ることや、生体内部からのイメージングにおいて光散乱が生じることが挙げられる。そこで、蛍光、PET(positron emission tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)、生物発光などを組み合わせることで、それぞれのモダリティーの長所を生かした「マルチモダリティーイメージング技術」が将来の臨床イメージングとして求められている。本研究では、蛍光イメージングと MRI イメージングを組み合わせることで、観察したい生命現象に応じて、互いのイメージング法の短所を補うとともに、それぞれの長所を最大限に引き出すことを試みた。MRI は、生体の断層画像を非侵襲的にかつ高分解能で撮影することが可能であり、現在臨床医療において汎用されている。ガドリニウムイオン(Gd^{3+})錯体を中心とした MRI 造影剤は、その強い磁氣的性質から生体に投与することで組織間のコントラストを向上させることが可能となる。しかしながら、従来の Gd^{3+} 錯体は単に生体内に非特異的に分布するのみであり、特定な機能を有する Gd^{3+} 錯体

の報告は少ない。そこで本研究では、この Gd^{3+} 錯体に特定な機能を付与することで、蛍光イメージングでは難しかった生体内深部の生命現象を可視化することを行った。

具体的な標的としては、動脈硬化巣に着目した。動脈硬化とは血管の内膜が肥厚・硬化し、コレステロールの沈着（プラーク）が生じる病変である。このプラークの破綻により脳梗塞や心筋梗塞といった重篤な虚血性心疾患が生じるリスクが非常に高いことが知られている。プラークの早期発見はそのようなリスクを回避する上で非常に有効な手段になりうる。本研究では、動脈硬化選択的に集積し、動脈硬化巣を可視化可能とする MRI プローブの開発を目的とした。蛍光色素「BODIPY」は動脈硬化部位と性質が類似した脂肪細胞の脂肪滴を染色することが知られている。そこで、BODIPY を Gd^{3+} 錯体構造にデザイン・導入したプローブ（BDP-Gd）を設計・合成し、脂肪細胞へと応用した。その結果、BDP-Gd は脂肪細胞の脂肪滴選択的に集積することがわかった。次に、動脈硬化モデルマウスである ApoE ノックアウトマウスを用いて MRI イメージングを行ったところ、BDP-Gd 投与により動脈硬化部位を可視化することに成功した（図 7A）。また MRI イメージング後、大動脈を摘出したところ、動脈硬化部位に BDP-Gd が集積していることが蛍光顕微鏡によって確認された（図 7B-E）。今後これらの知見を元に、更に高感度に動脈硬化部位を検出可能なプローブの開発を行う事を計画している。（本研究結果は、「第 5 回日本分子イメージング学会（京都 2010. 5. 22-23）」にて優秀ポスター賞を、「日本薬学会第 130 年会（岡山 2010. 3. 28-30）」にて講演ハイライトとして取り上げられた。）

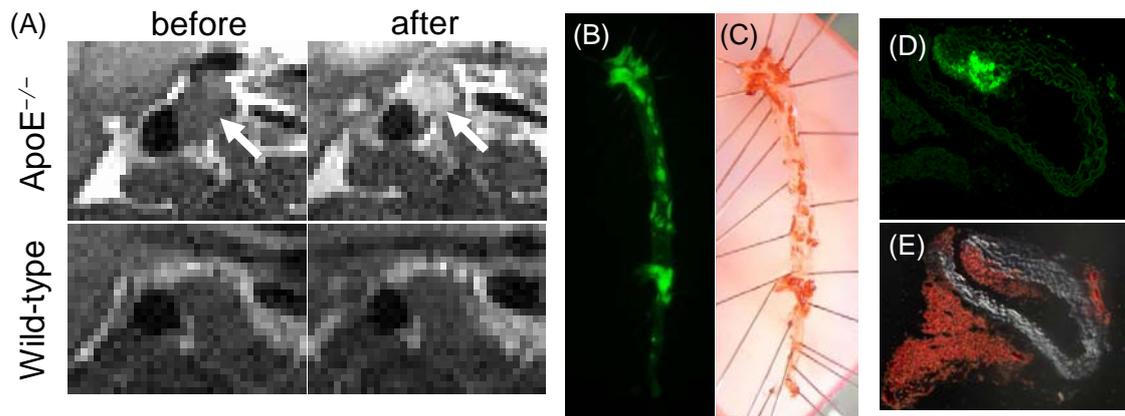


図 7 開発した MRI プローブによる動脈硬化巣の可視化。(A) ApoE ノックアウトマウス及び健常マウスでの大動脈の MRI 断層画像。(B, C) MRI 測定後に摘出した大動脈における MRI プローブからの蛍光像 (B) および SudanIV 染色像 (C)。(D, E) MRI 測定後に摘出した大動脈の凍結切片の蛍光像 (D) および Oil red O 染色像 (E)。

§ 3 研究実施体制

(1)「長野哲雄」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
長野 哲雄	東京大学	教授	H17. 10～H23. 3
小島 宏建	東京大学	特任准教授	H17. 10～H23. 3
羽賀 瑞恵	東京大学	特任研究員	H18. 3～H23. 2
梅山 直子	東京大学	産学官連携研究員	H17. 10～H18. 3
正田 卓司	東京大学	産学官連携研究員	H17. 10～H18. 3
花岡 健二郎	東京大学	講師	H17. 10～H17. 12 H19. 4～H23. 3
寺井 琢也	東京大学	助教	H17. 10～H23. 3
上野 匡	東京大学	特任研究員	H17. 10～H18. 3 H20. 4～H21. 5
我部 有	東京大学	D3	H17. 10～H18. 3
余郷 能紀	東京大学	D3	H17. 10～H18. 3
見目 勝	東京大学	D3	H17. 10～H19. 3
小松 兼介	東京大学	D3	H17. 10～H19. 3
砂原 一公	東京大学	D3	H17. 10～H19. 3
神谷 真子	東京大学	D3	H17. 10～H20. 3
鎌田 浩之	東京大学	D2	H17. 10～H21. 3
大崎 隆	東京大学	M2	H17. 10～H18. 3
小林 知法	東京大学	D3	H17. 10～H21. 3
小松 徹	東京大学	D3	H17. 10～H22. 3
藤川 雄太	東京大学	特任研究員	H17. 10～H21. 9
富田 淑美	東京大学	D3	H18. 4～H23. 3
神田 耕二郎	東京大学	M2	H17. 10～H19. 3
清瀬 一貴	東京大学	特任助教	H17. 10～H22. 7
宋 基央	東京大学	M2	H17. 10～H20. 3
高倉 栄男	東京大学	D3	H17. 10～H22. 3
富樫 将高	東京大学	D3	H17. 10～H22. 3
富安 里江	東京大学	M2	H17. 10～H19. 3
松本 拓也	東京大学	D3	H17. 10～H22. 3
小出 裕一郎	東京大学	D3	H18. 4～H23. 3
梅田 暢大	東京大学	D3	H18. 4～H23. 3
藍澤 早希子	東京大学	M2	H18. 4～H20. 3
浅沼 大祐	東京大学	D3	H18. 4～H23. 3
川村 直輝	東京大学	M2	H18. 4～H21. 3
古謝 玄太	東京大学	M1	H18. 4～H18. 8
八ツ繁 明	東京大学	M2	H18. 4～H20. 3
山根 健浩	東京大学	D3	H20. 4～H23. 3
安保 真裕	東京大学	D2	H19. 4～H23. 3
和泉 沙希	東京大学	M2	H19. 4～H21. 3
黄色 大悲	東京大学	D2	H19. 4～H23. 3
川口 充康	東京大学	D2	H19. 4～H23. 3
坂部 雅世	東京大学	D2	H19. 4～H23. 3

市川 裕樹	東京大学	D1	H20. 4～H23. 3
太田 智恵	東京大学	M2	H20. 4～H22. 3
加藤 陽	東京大学	M1	H20. 4～H20. 8
佐々木 裕未	東京大学	M2	H20. 4～H22. 3
村松 泰明	東京大学	M2	H20. 4～H22. 3
工藤 寛長	東京大学	M2	H20. 4～H22. 3
篠倉 潔	東京大学	D1	H20. 4～H23. 3
長野間 千瑛	東京大学	M2	H20. 4～H22. 9
佐野 公威	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
小嶋 良輔	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
鈴木 聡文	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
平林 和久	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
牧 英里	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
明珍 琢也	東京大学	M2	H21. 4～H23. 3
坂本 裕樹	東京大学	M1	H22. 4～H23. 3
土岐 裕子	東京大学	M1	H22. 4～H23. 3
中島 幸彦	東京大学	M1	H22. 4～H23. 3
朴 文	東京大学	M1	H22. 4～H23. 3
平田 智也	東京大学	M1	H22. 4～H23. 3

②研究項目

- ・ 可視化プローブの論理的設計と合成および生細胞への応用

(2)「平田恭信」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
平田恭信	東京大学大学院医学系 研究科循環器内科	特任准教授	H17. 10～H23. 3
鈴木越	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師	H17. 10～H23. 3
佐田政隆	徳島大学大学院ヘルス バイオサイエンス研究 部循環器内科学	教授	H17. 10～H23. 3
西松寛明	東京大学大学院医学系 研究科泌尿器外科	講師	H17.10～H23.3
長田太助	東京大学大学院医学系 研究科分子血管病態学 講座	特任准教授	H17.10～H23.3
田中君枝	東京大学大学院医学系 研究科分子血管病態学 講座	助教	H20.4～H23.3
里中弘志	東京大学医学部附属病 院臨床試験部	助教	H20.4～H23.3
竹田亮	東京大学医学部附属病 院循環器内科	研究生	H17.10～H18.3

高橋政夫	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教	H17.10～H23.3
清末有宏	東京大学医学部附属病院循環器内科	D4	H19.4～H23.3
金谷悦子	東京大学医学部附属病院循環器内科	産学官連携研究員	H18.4～H20.8
森田麻理絵	東京大学医学部附属病院循環器内科	技術補佐員	H18.4～H23.3
和田玲子	東京大学医学部附属病院循環器内科	技術補佐員	H18.4～H20.8
和田みどり	東京大学医学部附属病院循環器内科	技術補佐員	H21.1～H21.8
中野かおり	東京大学医学部附属病院循環器内科	技術補佐員	H21.1～H22.6
石井飛鳥	東京大学医学部附属病院循環器内科	産学官連携研究員	H18.4～H23.3
藤井由果	東京大学医学部附属病院循環器内科	技術補佐員	H22.10～H23.3

②研究項目

- ・ プローブの臨床応用を目指した生体系での評価検討

(3)「深作昇」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
深作 昇	積水メディカル(株) 経営統括部経営企画部	顧問	H17.10～H23.3
小菅 順一	積水メディカル(株) 薬物動態研究所	主任	H17.10～H23.3
松崎 ひとみ	第一化学薬品(株) 経営統括部事業開拓研究所	所員	H17.10～18.12
柏木 美恵子	積水メディカル(株) つくば研究所	副主任	H17.10～H23.3
岩永 陽介	第一化学薬品(株) 化学薬品統括部生産技術センター	所員	H17.10～H20.3
阿部 準	第一化学薬品(株) 化学薬品統括部生産技術センター	所員	H19.4～H20.3

②研究項目

- ・ 蛍光可視化プローブ分子の大量合成法
- ・ 蛍光可視化プローブ分子の安定性
- ・ 蛍光可視化プローブ分子の実用化検討

§ 4 研究実施内容及び成果

4.1 可視化プローブの論理的設計と合成および生細胞への応用(東京大学 長野グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

[実施方法・実施内容・成果]

生命現象を解明するために、生きた状態の細胞や生体組織あるいは *in vivo* 系において様々な生体分子(生理活性種・酵素・受容体など)のダイナミックな営みを捉えるプローブとその計測法が求められている。本研究は観たい生体分子を標識できる選択的かつ高感度な蛍光プローブの開発とその生体への応用に関するプロジェクトである。長野グループの研究実施項目として、「蛍光可視化プローブの論理的設計と合成および生細胞への応用」に従事している。つまり、蛍光発光制御原理の解明とその原理を用いたプローブの作成を行うことで、真に生命科学研究に有用となるプローブの開発を目指している。

蛍光化合物は有機化学がスタートした19世紀の後半には既に知られていた。例えば、最も代表的な蛍光化合物であるFluoresceinは1871年に報告されているが、それ以来130年以上にわたって蛍光化合物は単なるラベル化剤として使用されてきた。現在、生体中の観たい生体分子を特異的に高感度で捉える蛍光プローブの創製が求められているが、この蛍光化合物がプローブ(探索分子)として機能するためには、蛍光化合物が観たい生体分子と特異的に反応して蛍光特性(蛍光強度、励起・発光波長、蛍光寿命など)が大きく変化することが必要であり、これが新規プローブを創製する上で重要な要件となる。しかしながら、今日まで国内外において蛍光化合物の蛍光強度をある生体分子との反応により論理的に変化させる研究は全く行われてこなかった。我々は、光誘起電子移動(Photoinduced electron Transfer: PeT)機構により蛍光化合物の蛍光強度が制御(off/on)できることを明らかにした。このPeT機構(図1)は、Fluorescein以外のBODIPYあるいはシアニン色素、rhodamineなどの蛍光団にも適用でき、この機構に基づいて様々な蛍光プローブを論理的に分子設計することができる。具体的には、PeT機構における電子移動の効率と速度はRehm-Weller式とMarcus式により規定されるが、これらの式に基づいて蛍光団部位と電子供与部位(donor)の酸化還元電位を変化させること、また誘電率から溶媒効果を考慮することで、合理的に生体分子に対応した蛍光プローブの開発が可能となってきている。更に、PeT機構以外にもFörster Resonance Energy Transfer (FRET)機構、Intramolecular Charge Transfer (ICT)機構に基づいて蛍光プローブを分子設計し、有用なプローブの創製に成功している。また、新たな制御原理として、蛍光団の閉環・開環反応に基づく蛍光のoff/on制御原理(「Ring Closure/Open機構」)を本CREST研究において明らかにした。代表的な蛍光化合物であるフルオレセインやローダミンはラクトン環を形成することで全く蛍光を生じない。つまり、このような分子内環形成反応を独自の分子設計法を基に制御することで、蛍光のoff/on制御が可能であることを見出した。

【当初の研究計画(全体研究計画書)に記した研究項目】

長野グループはこれまでに、独自の研究アプローチによって、多彩な蛍光団母核に応用可能な蛍光off/on制御原理の確立に成功している(図1)。この「a-PeT機構」

や「d-PeT 機構」、「Ring Closure/Open 機構」は様々な蛍光団に応用可能であり、CREST 研究開始以降、新たに多くの蛍光団母核に応用し、その蛍光波長も 400 nm から 800 nm にまで広範囲にわたる (図 8)。また、これら蛍光団は蛍光波長が異なるだけでなく、その分子構造による特有の細胞内局在など多様な性質を示す。生命現象を詳細に理解することを目指す上で、生きている状態の生物試料で起きている様々な事象を、リアルタイムかつ高感度に測定することは重要であり、さらに、生体の「どこで」起きているかを調べることも重要である。そのため、蛍光団母核の選択も蛍光プローブ開発において重要となる。具体的な分子設計法としては、観測対象分子の選択と、それに応じた「蛍光 off/on 制御原理」の選択、さらに、その原理と細胞内や組織での観測したい場所を考慮し、最適な蛍光団母核を選択する。このアプローチによって蛍光プローブの論理的精密設計を可能とし、観測したい生体分子を単に検出するだけでなく、その測定する実験系に適した蛍光プローブを開発できる。

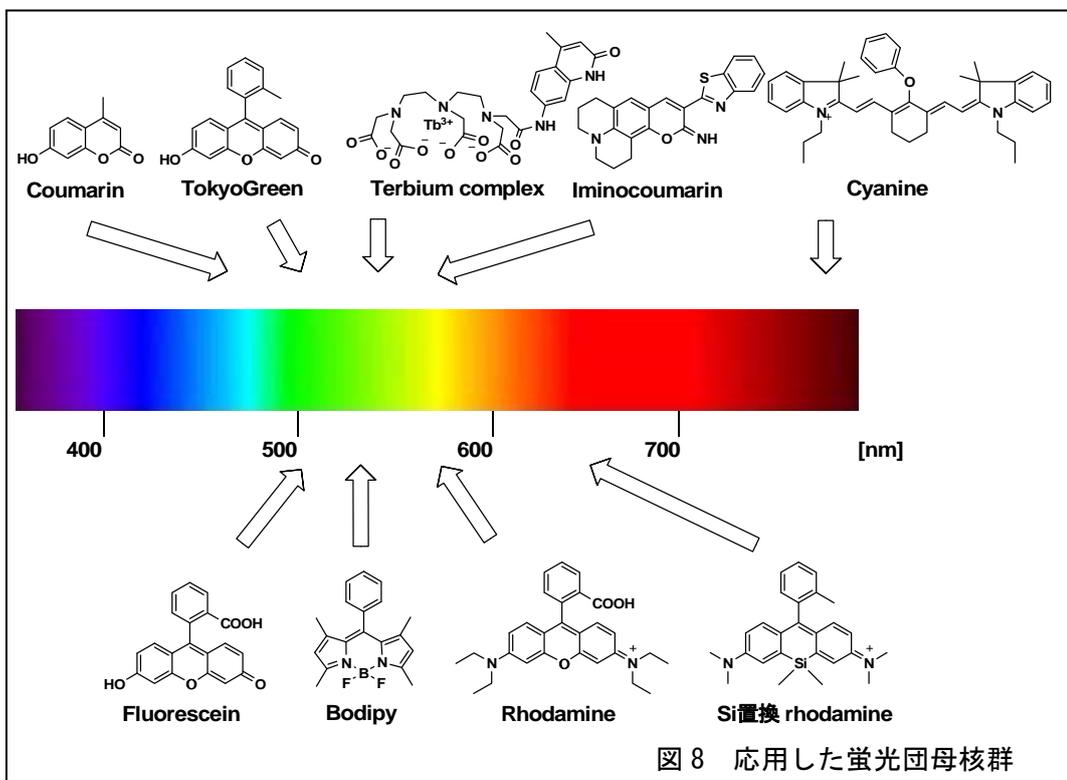


図 8 応用した蛍光団母核群

長野グループが独自に確立した「蛍光制御原理」(図 1)および図 8 に示した「蛍光団母核群」を用いて、以下の観測対象分子(本項では、全体研究計画書に記載した観測対象分子を記載した)を標的とした蛍光プローブの開発研究について記す。いずれの研究項目についても達成に成功している。

a) 新たな蛍光 off/on 制御機構原理の解明

前述の通り本 CREST 研究において、これまでに新たに「d-PeT 機構」と「Ring Closure/Open 機構」の確立に成功している(図 1)。「d-PeT 機構」に関して詳細な機構の検討は完了し(Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10460-10641.), その蛍光 off/on 制御機構原理を応用した新たな蛍光プローブの開発にも成功している。「Ring Closure/Open 機構」に関して、その詳細

に関して明らかにすることに成功し (Kenmoku, S.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7313-7318.)、その蛍光 off/on 制御機構原理を応用した新たな蛍光プローブの開発にも成功している。これら制御原理は多彩な蛍光団母核に応用可能であり、蛍光可視化プローブの分子設計を大きく広げることが可能とする。以下に新たに開発した蛍光プローブの具体例について記す。

(1) がんの in vivo 可視化プローブの開発・・・薬物代謝酵素として知られる glutathione-S-transferase (GST) は、多剤耐性機構への関与や大腸癌の前癌病変である aberrant crypt foci (ACF) における発現上昇が報告されており癌との関連も示唆されている。そこで、「d-PeT 機構」を原理として、生細胞内 GST 活性を直接検出可能な off/on 型蛍光プローブ「DNAT-Me」の開発を行った (Fujikawa, Y.; Urano, Y.; Komatsu, T.; Hanaoka, K.; Kojima, H.; Terai, T.; Inoue, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14533-14543.)。

(2) β -Galactosidase 蛍光プローブ・・・本研究は、がんの特異的検出法の開発によって、実際のがん検出・診断への応用を念頭に、外科手術を志向した開腹下での病変部位の検出および蛍光内視鏡による病変のリアルタイムでの検出を目指している。我々は、ヒト卵巣がん由来細胞において、 β -galactosidase 活性が亢進していることを見出した。そこで、「Ring Closure/Open 機構」を基に新規 β -galactosidase 蛍光プローブを開発し、さらにそれを応用することで、各種モデルマウスにおいて投与後の早い時間から病変を検出することに成功した。(本研究成果は、「2010 World Molecular Imaging Congress (Kyoto 2010.9.7-11)」にてポスター発表した。)

(3) ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) および γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) の活性を検出する蛍光プローブ・・・「Ring Closure/Open 機構」を基に、ローダミン 110 のベンゼン環 2 位の carboxy 基をより求核性の高い hydroxymethyl 基へと変換した RhoHM を開発した。RhoHM は、中性条件下において閉環構造をとり強蛍光性を示す一方、RhoHM のキサンテン環の一方のアミノ基をアミドとした acetyl-RhoHM は、キサンテン環の求電子性が変化するため、中性条件下で閉環構造をとり無吸収・無蛍光と変化した。つまり、RhoHM の一方のアミノ基を酵素の基質となりうるアミノ酸でアミド化することで閉環構造を達成することができる。この原理を利用して、プロテアーゼの中でも肝機能の指標となり、臨床的に重要なロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) および γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) の活性を検出するプローブの開発に成功した。(本研究成果は、「日本薬学会第 130 年会 (岡山 2010.3.28-30)」にて口頭発表した。)

b) キナーゼ活性可視化プローブの開発

キナーゼ活性 (ATP を用いたリン酸化) は生体情報伝達など生体における最も重要な反応の一つで、このリン酸化を特異的に可視化できれば、生命科学研

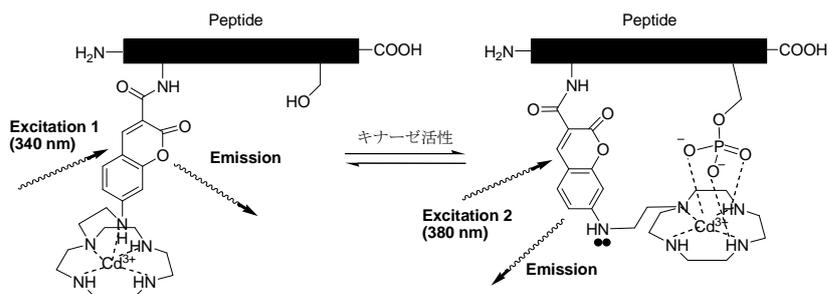


図 9 キナーゼ活性可視化蛍光プローブの分子設計

究に与えるインパクトは極めて大きい。これまで多くの研究者がキナーゼ活性可視化プローブの開発に取り組んできたが、依然として有用なプローブの開発は報告されていない。その難しさは蛍光プローブが単にリン酸基を認識するだけでなく、種々のリン酸化酵素の活性を厳密に区別して認識しなければならないところにある。そこで、特定のアミノ酸配列を持ったペプチドをプローブに組み込むことで、選択性の問題の解決を目指した。

これまでに長野グループは、リン酸基を認識して蛍光が変化する蛍光プローブの開発に成功している (Mizukami, S.; Nagano, T.; Urano, Y.; Odani, A.; Kikuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3920-3925.)。このリン酸基認識蛍光プローブを特定のキナーゼ活性によってリン酸化されるペプチド配列に導入することで、特定のキナーゼ活性を蛍光変化として検出することを目指した。そこで、様々なペプチド配列を合成し、それらに長野グループの開発したリン酸基を認識して蛍光を発する蛍光プローブを組み合わせることで、ペプチド鎖のリン酸化により蛍光が大きく上昇する蛍光プローブの開発に成功した (図 9) (Kikuchi, K.; Hashimoto, S.; Mizukami, S.; Nagano, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2732-2735.)。

c) 長寿命型蛍光プローブの開発

通常の有機小分子の蛍光色素の蛍光寿命がナノ秒オーダーであるのに対して、ユウロピウム (Eu^{3+}) やテルビウム (Tb^{3+}) などの蛍光性ランタノイド金属イオン錯体はサブミリ秒あるいはミリ秒オーダーの長い蛍光寿命を有する。時間分解蛍光測定法は、短寿命の蛍光が減衰した後に、長い蛍光寿命を有する蛍光のみを測定する手法であるため、ランタノイド金属イオン錯体からの蛍光のみを選択的に得ることができ、バックグラウンド蛍光を完全に除去することができる。このプロジェクトでは、このランタノイド錯体に蛍光の off/on 機能を付加した機能性長寿命蛍光プローブの開発を行った。すなわち生体分子と反応することで長寿命の蛍光が変化するプローブを新たに分子設計、開発した。この様なプローブは、生体可視化だけでなく、蛍光を有することが多い新薬候補化合物のスクリーニングシステムにも非常に有効で、High Throughput Screening (HTS) にも応用できる。例えば、創薬研究を行う上で、false positive は極めて深刻な問題であり、これを限りなくゼロに近づけることに利用することができる。 Tb^{3+} や Eu^{3+} を始めとするランタノイド金属イオンは適切な吸光団 (antenna) を組み込んだ配位子と錯体を形成した場合、antenna の励起に引き続いて生じるエネルギー移動により金属イオン特有の強い蛍光を発する。つまり、この antenna 部位をデザイン・合成することで、新たな長寿命型蛍光プローブの開発ができる。以下に開発に成功した長寿命型蛍光プローブについて記す。

(1) : 創薬や臨床検査において重要な酵素活性を標的としたプローブの応用性の高い分子設計を開発することを目的として、モデル酵素としてロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) を用いて、この酵素反応によって蛍光強度が変化するプローブの開発を試みた。長野グループは本研究において、antenna 部位に対する「a-PeT 機構」を原理とし

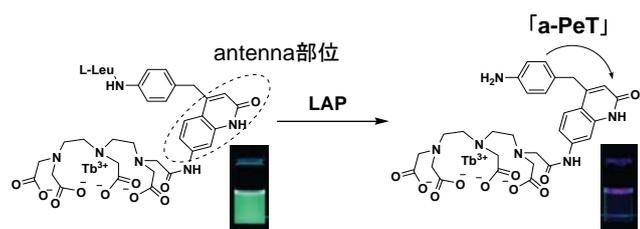


図 10 LAP 活性を検出する蛍光性ランタノイド錯体

てランタノイド蛍光錯体の蛍光強度制御が可能であることを明らかにした。さらにこの知見に基づき、代表的な蛍光性ランタノイド金属イオン錯体である cs124-DTPA-Ln 錯体に蛍光制御部位を導入することで、LAP 活性を検出するセンサー分子の開発に成功した (図 10)。この錯体は阻害剤のスクリーニングおよび臨床診断のためのプローブとして実用的であることを平田グループとの共同研究で明らかにした (1. Terai, T.; Kikuchi, K.; Iwasawa, S.; Kawabe, T.; Hirata, Y.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6938-6946. 2. “蛍光プローブ—ランタノイド金属の蛍光を用いた高感度臨床診断薬の開発—” 長野哲雄、寺井琢也、*脈管学*, **2006**, *46*, 743-748.)。

(2) : Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) は incretin hormone である glucagon-like peptide (GLP-1) の加水分解に関与するプロテアーゼである。そのため、DPP4 阻害剤は GLP-1 の分解を抑制することによって insulin の増加を促し、2 型糖尿病の治療に有効である。そこで、DPP4 阻害剤の高感度スクリーニング系の構築に取り組んだ。スクリーニング手法としては、false positive を最大限に減らすため蛍光性ランタノイド錯体を用いた時間分解蛍光測定法を選択した。具体的には、(1) で記載した「a-PeT 機構」を原理とした分子設計によって、DPP4 活性検出蛍光 Tb³⁺錯体の開発に成功した。実際にスクリーニング系へと応用し 4000 サンプルのスクリーニングを行った結果、阻害剤候補を発見することに成功した (Kawaguchi, M.; Okabe, T.; Terai, T.; Hanaoka, K.; Kojima, H.; Minegishi, I.; Nagano, T., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13479-13486.)。

(3) : 近年注目を集めている酸化ストレスマーカーの「アクロレイン」の検出を目的とした蛍光プローブの開発を行った。アクロレインは脂質過酸化物質であり、動脈硬化、がんなどの多くの疾患との関連が示唆されている。アクロレインは、アニリン誘導体との反応により高収率でキノリン環類を生成する。キノリン環類は Eu³⁺錯体の antenna 部位として活用できることは、本研究において長野グループで確認しており (Hanaoka, K.; Kikuchi, K.; Kobayashi, S.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13502-13509.)、Eu³⁺錯体構造にアニリン部位を導入した分子構造を設計、合成した。開発したプローブとアクロレインを反応させたところ、Eu³⁺錯体の蛍光強度を顕著に上昇させることに成功した (Togashi, M.; Urano, Y.; Kojima, H.; Terai, T.; Hanaoka, K.; Igarashi, K.; Hirata, Y.; Nagano, T., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1704-1707.)。

(4) : 新たな長寿命蛍光団の基本骨格として、Nd³⁺や Yb³⁺などを中心金属とした希土類金属錯体に着目した。Nd³⁺や Yb³⁺などを中心金属とした希土類金属錯体は、800-1100 nm 程度の金属特有の蛍光を有しており、その蛍光は μ 秒オーダーの長い寿命を有している。そこで、機能性プローブへの展開を視野に入れ、新たな蛍光性 Nd³⁺または Yb³⁺錯体の開発および、錯体の発光強度の制御手法に関する基礎的な検討を行った。その結果、BODIPY 骨格をアンテナとすることで強い蛍光が観察され、また、「a-PeT 機構」を用いることで本錯体分子の蛍光強度を論理的に制御できる可能性が示唆された。(本研究成果は、「EMBO Conference Series Chemical Biology 2010 (Germany 2010. 9. 22-25)」にてポスター発表した。)

d) タンパク質発現可視化プローブの開発

タンパク質の生理機能を理解するためにタンパク質を直接可視化することは極めて有効である。可溶性蛍光タンパク質である「GFP」は、観察したいタンパク質との融合タンパク質として発現させることで、目的タンパク質の細胞内局在、動的挙動を観察することを可能とする。しかしながら、GFP 自体が 238 アミノ酸 (27.8kDa) とかなり大きな分子であること、蛍光団形成までに時間がかかること、融合タンパク質のフォールディング効率が予想できないことなど多くの問題を含んでいる。これら欠点を克服するため、タグとなる 10 個程度のアミノ酸からなるペプチド鎖とそれと特異的に反応して蛍光を発する蛍光プローブとを組み合わせ、タンパク質の発現をモニターできるシステムを構築する。つまり、タグであるペプチドとそれと特異的に反応して蛍光を生じるプローブの開発が本プロジェクトのキーポイントとなる。以下に、開発に成功した 2 つの tag ペプチド鎖および蛍光プローブの組み合わせを記す。

(1): マレイミド基を有するタンパク質の蛍光ラベル化試薬において、一般に、Cys の SH 基と選択的に反応するとともに蛍光ラベル化試薬自身の蛍光の増大が観察される。これまでに長野グループは、このマレイミ

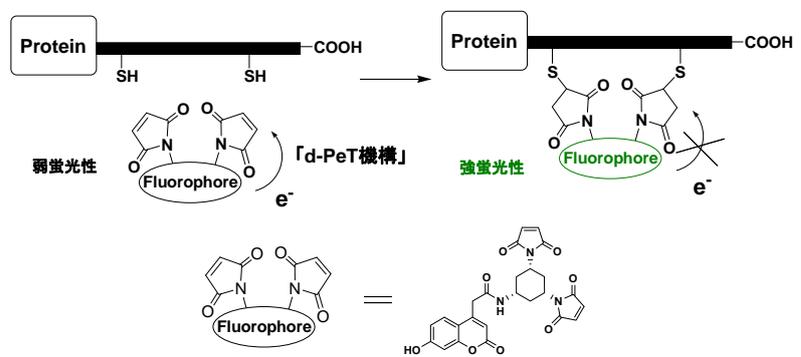


図 11 タンパク質発現可視化プローブの分子設計 (1)

ド基を有する蛍光ラベル化試薬の蛍光消光メカニズムが「d-PeT 機構」によることを明らかにした。更に、d-PeT 機構の原理を応用することで「coumarin」を蛍光団母核とした水溶液中で機能する、最も蛍光強度の差の大きい SH 基検出試薬の開発に成功した。そこで、分子内にマレイミド基を 2 ヶ所に有する蛍光プローブを開発したところ、分子内に 2 ヶ所の Cys を有するペプチドと速やかに反応することから、高い選択性を有していることが示された (図 11)。

(2) : Tag ペプチドと蛍光性小分子との選択的な相互作用として、連続する histidine 配列からなる His tag と、Ni²⁺と NTA(nitrilotriacetic acid)との錯体の相互作用を、また、蛍光の off/on スイッチ機構として「d-PeT 機構」を利用した。つまり、Cys 残基の SH 基との反応性があり、SH 基との反応前は d-PeT により蛍光団の蛍光を消しているが、反応後に d-PeT が解除され蛍光が回復することが期待されるジニトロベンゼン構造を蛍光の off/on スイッチ機構として用いた。実際に Ni²⁺と NTA 錯体構造とジニトロベンゼン構造を持つ蛍光プローブを分子設計・合成したところ、ほぼ無蛍光であった (図 12)。

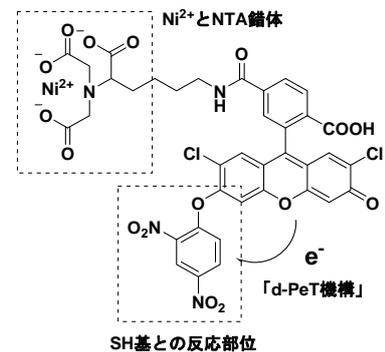


図 12 タンパク質発現可視化プローブの分子設計 (2)

さらに、本プローブは Cys を含む連続する histidine 配列を持つペプチド Ac-Cys-His₆-Tyr-NH₂ の添加によって、20 倍の蛍光上

昇を示した。また、コントロールペプチドである Ac-Cys-Gly₆-Tyr-NH₂ の添加による蛍光上昇との比較から、本蛍光プローブは His tag ペプチド配列との選択的な結合を介して、Cys 残基の SH 基とジニトロベンゼン部位との反応が促進し、蛍光が回復することを明らかとした。(本研究成果は、「日本分析化学会第 59 年会(仙台 2010.9.15-17)」にて口頭発表した。)

e) 臨床応用可能な蛍光プローブの開発

(1) 近赤外領域蛍光発光 Zn²⁺プローブ・・・蛍光プローブによる臨床レベルの診断を可能にするためには、組織透過性の高い近赤外領域での発光(650-900 nm)が求められる。近赤外領域蛍光プローブを用いることで、例えば消化器系の疾病を超早期診断できる可能性がある。

本プロジェクトでは近赤外波長を有する蛍光プローブの開発を目的とする。近赤外蛍光を有する蛍光団母核として、シアニン色素に着目した。これまでに、トリカルボ



図 13 開発した近赤外領域蛍光発光 Zn²⁺プローブ

シアニン骨格を有し、亜鉛イオン(Zn²⁺)をターゲットとした近赤外領域でレシオ測定が可能な波長変化型蛍光プローブの開発に成功している(図 13)(Kiyose, K.; Kojima, H.; Urano, Y.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6548-6549.)。

(2) 近赤外領域蛍光発光 pH プローブ・・・(1)と同様に、蛍光プローブによる臨床レベルでの診断を可能にするためには、組織透過性の良い近赤外領域での発光が求められている。そこで、トリカルボシアニン骨格を有し、pH をターゲットとした近赤外領域でレシオ測定が可能な波長変化型蛍光プローブの開発を行った。異なる pK_a を有するものや、FRET 機構を用いるものなど多数の pH プローブの開発に成功している(Kiyose, K.; Aizawa, S.; Sasaki, E.; Kojima, H.; Urano, Y.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Nagano, T., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9191-9200.)。

(3) 各種活性酸素種・窒素種の蛍光プローブ・・・Reactive Oxygen Species (ROS) は老化やアポトーシス、癌や動脈硬化等の病変、シグナル伝達など、多様な生物学的、病理学的事象に関わる重要な因子である。ミトコンドリアに蓄積する蛍光団である rhodamine をベースとし、「a-PeT 機構」による蛍光制御を原理とする、新規ミトコンドリア局在性 hROS 蛍光プローブの開発に成功した(Koide, Y.; Urano, Y.; Kenmoku, S.; Kojima, H.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10324-10325.)。

(4) 新たな近赤外領域蛍光発光プローブ・・・生体組織の透過性に優れている近赤外領域発光の蛍光化合物は in vivo 可視化に極めて有用である。しかしながら、近赤外領域の蛍光を有する蛍光プローブは、可視光領域の蛍光プローブと比較するとその数は非常に少なく、光褪色され易く、かつ化学修飾が難しいなどの欠点を有している。我々は、rhodamine 骨格のキサンテン環 10 位に Si, Ge, Sn などの高周期 14 族原子を導入することで、650 nm 付近に吸収・蛍光を有することを見出ししている。更なる長波長化を目指し構造展開を行った結果、700 nm 付近に吸収・蛍光を持つ rhodamine の開発にも成功した。また、酸化還元電位測定の結果、14 族原子を導入した rhodamine は「a-PeT 機構」によりその蛍光を高度に制御可能であることを明ら

かにした（本研究成果は、「第24回生体機能関連化学シンポジウム（福岡 2009. 9. 13-15）」にて、講演賞を受賞した）。

(5) 細胞内滞留性の高い蛍光プローブ・・・細胞膜を容易に透過し、かつ、そのまま細胞に滞留するプローブは細胞内で起こるイベントを高感度で測定できると考えられる。特に短寿命の生体機能性分子 NO 等を捉えるプローブにはこの機能が求められる。我々は、プローブに iminodiacetic acid group を導入することによりほぼ完璧に細胞内にプローブを導入し滞留させることに成功した（Izumi, S.; Urano, Y.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10189-10200.）。この分子設計法は一般性があり、他のプローブへの応用も可能であると同時に、プローブの感度向上にもつながる。この分子設計によって開発した NO プローブを用いて、平田グループは大腿動脈血管傷害モデルにおける脂肪細胞由来幹細胞の内膜増殖抑制効果の解明に成功している。

f) 受容体ーリガンド相互作用検出のための蛍光プローブの開発

リガンドが受容体に結合すると受容体は一般に高次構造の変化を起こす。この高次構造の変化をプローブの環境変化に反映させることで、蛍光強度の off/on を引き起こすプローブの開発を行った。このためにはタンパク質の微小な構造変化を大きな蛍光強度変化に変換するためのプローブの分子設計が必要となる。そこで、様々な環境変化を蛍光 off/on で検出することができる新規環境感受性蛍光プローブの開発を行った。蛍光団として pH や溶媒に影響されず常に高い量子収率を有する BODIPY 骨格を選択し、蛍光 off/on のスイッチとしては「a-PeT 機構」を利用した。そこで bodipy 骨格の 8 位に様々な電子密度の電子供与体（donor 部位）を持つ化合物群を合成した。様々な溶媒中で蛍光測定を行った結果、蛍光 off/on の境界が溶媒極性に依存して移動する現象が見出された（Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano,

図 14 これまでに (CREST 以前も含む) 開発に成功したプローブ一覧

- 一酸化窒素(NO)プローブ (DAF-2, DAF-DA, DAF-FM, DAF-FM DA, DAR-4M, DAR-4M AM, DAMBO, DAMBOO, MAMBO, DAC)
- ■ Various Esteraseプローブ(がん細胞可視化プローブを含む)
- Highly Reactive Oxygen Speciesプローブ (HPF, APF, MitoHR, MitoAR)
- ■ Zn²⁺プローブ (ACFs, ZnAF-2, ZnAF-2 DA, ZnAFs, ZnAB, ZnAF-R-2, DIPCY, JICBT-DPA)
- ■ Peroxynitriteプローブ (NiSPY) ■ Mg²⁺プローブ (2'-CFs)
- 一重項酸素プローブ (DPAX-1, -2, -3, DMAX)
- OCl⁻プローブ (HySOx) ■ ■ Acroleinプローブ ■ ■ pHプローブ
- 環境感受性プローブ ■ ■ Anionプローブ (TC2412-Cd)
- グルクロン酸転移酵素プローブ (薬物代謝抱合化反応可視化プローブ)
- Caspaseプローブ
- Phosphodiesteraseプローブ (CPFs) ■ ■ Protein tyrosine phosphataseプローブ (PTPs)
- β-Galactosidaseプローブ (TG-βGal) ■ ■ β-Glucuronidaseプローブ (TG-βGluU)
- Glucosidaseプローブ (TG-βGlu)
- Leucine aminopeptidaseプローブ (臨床検査薬)
- Phosphataseプローブ (TG-Phos)
- DPP-IVプローブ ■ ■ NPP-6プローブ
- ■ 蛋白質発現可視化プローブ
- ■ キナーゼ活性可視化プローブ
- ■ 低酸素感受性プローブ
- ■ Glutathion S-transferaseプローブ (前がん病変可視化プローブ)

T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5597-5604.)。このプローブライブラリーを、中枢神経系において学習・記憶や神経死などの重要な働きを担っているグルタミン酸受容体に結合させることによって、L-グルタミン酸 (Glu) をリアルタイムで検出するプローブの開発に成功している。

[成果の位置づけや類似研究との比較]

生命科学研究において、細胞ネットワーク解析研究、プロテオームなどの網羅的解析研究あるいはトランスレーショナルリサーチ研究が注目されている。これらはいずれもヒトゲノムの解読に基づいており、酵素などの生体分子を単独で解析するのではなく、生きた状態すなわちダイナミックな生命現象を細胞全体あるいは個体で捉える研究と包括することができる。生命科学研究は、その研究対象が生体組織を磨り潰した試験管での解析から細胞、個体、ヒトへ進んでいるということもできる (図 15)。これらの研究では生きた状態で酵素、受容体あるいはカルシウムのような小分子などの生体分子の活性あるいは量を時と場所を特定して (時空間的に) 捉えることが重要で、そのためのツールとして特異的かつ高感度なイメージングプローブの開発が多く生命科学研究者により待ち望まれている。その様な状況下、光イメージングは感度、空間分解能に優れ、更に低分子化合物をプローブ創製の Scaffold として用いた場合、化学修飾により特異性を付与する事も可能であり、これらの観点から光イメージングは魅力ある研究領域である。

本研究課題においては、更に高次の生命現象を捉えるプローブの開発に挑み、これまでに我々は、蛍光発光の off/on 機構「a-PeT 機構」や Förster Resonance Energy Transfer (FRET)機構、Intramolecular Charge Transfer (ICT)機構、本 CREST 研究において新たに見出した「d-PeT 機構」や「Ring Closure/Open 機構」に基づいて多数の有用なプローブを開発してきた。本研究開始からこれまでに、3 試薬の市販化に成功し、それ以外に有用な新規プローブは 30 種以上開発している。つまり、当初の「有用な新規プローブを 10 種以上開発する」という目標は達成されている。このように本研究では独自に開発した蛍光プローブの分子設計原理に基づいて多数の蛍光イメージングプローブを開発している。国内外において GFP あるいは GFP 改変型蛍光タンパク質を用いたイメージング研究は多数あるが、低分子化合物に基づいたプ

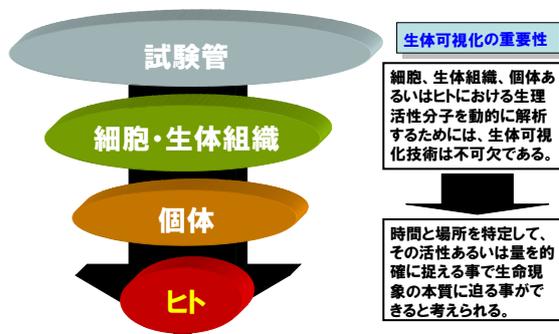


図 15 生命科学研究の方向



図 16 TokyoGreen の紹介 (*Nature Methods*, 2005, 2, 324-325 より)

プローブの創製研究は我々が行うまで、世界中を見渡しても Roger Y. Tsien 博士のカルシウムプローブの Fura-2 以外、ほとんど無かった。この点から本研究のオリジナリティーは極めて高く、研究の価値・インパクトは非常に高いと自己評価している。例えば、我々が創製した蛍光プローブのほとんどは化学系ではトップの学術誌 *J. Am. Chem. Soc.* に報告されている。また、一酸化窒素 (NO) のイメージングプローブ「DAF」は世界中で汎用されており、引用している雑誌も *Science* など一流誌である (*Science*, 208, 320, 1050-1054)。我々によって開発された蛍光団母核である「TokyoGreen」は *Nature Methods* 誌において詳しく紹介された(図 16)。また、細胞内滞留性を高めた高感度蛍光プローブの開発 (Izumi, S.; Urano, Y.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Nagano, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10189-10200.) もまた、*Nature Methods* 誌 (*Nat. Methods*, **2009**, *6*, 634-634.) において詳しく紹介された。これら研究の成果に基づいて、長野が平成 18 年度日本薬学会賞および平成 18 年秋の紫綬褒章、小島宏建が平成 20 年度日本薬学会奨励賞、花岡が平成 22 年度日本薬学会奨励賞、大学院生の神谷真子が第 2 回ロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞などを多数受賞している。最後に強調したい点として、現在 12 種類のプローブを市販しているが、日本のみならず世界中の不特定多数の生命科学研究者が自分の実験系に我々の蛍光プローブを適用して、実用的に用いていることは極めて高レベルの外部評価であると考えている。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究で開発されるプローブのニーズは社会的に高く、研究が成功し、世界の研究者に広く提供された暁には生命科学研究全般に与える影響は大きい。そのため、戦略目標である「生命系科学技術の発展の原動力である未解明の生命現象の解析に資する新たな計測・分析に関する基盤的な技術の創出を目指す」、つまり、「未解明の生命現象の解明」に大きく貢献できると確信している。また本プローブは、新薬候補化合物探索を目的とするスクリーニングにも応用することができ、新薬創製に繋がる可能性もある。さらに、このようなプローブは生命科学研究だけでなく、光学機器や診断機器など工学分野に波及効果を及ぼし、新装置の開発に繋がる。企業にとって新規機器を生み出すシーズともなり、これにより新たな産業、新規雇用を生み出すことができる。

4. 2 プローブの臨床応用を目指した生体系での評価検討 (東京大学 平田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

平田グループは、前述した長野グループにより開発された蛍光プローブの生体系での評価検討を担当した。長野グループと共同して行った主な実験結果については、長野グループの「研究実施内容及び結果」として記載した。それと同時に、長野グループによって開発された可視化プローブの更なる臨床応用への基礎検討として、「可視化プローブの動脈硬化巣の診断および治療に関連した臨床応用の検討」も行った。具体的には、(1) 培養血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、標識タンパク (GFP, LacZ) のトランスジェニックマウスあるいは動脈硬化発症遺伝子改変マウス (Apo E KO マウス) において、長野グループによって開発された蛍光プローブを用いて NO や活性酸素種の検出による動脈硬化巣の可視化を行った。(2) 動脈硬化巣の構成細胞の由来を長野グル

ープによって開発された蛍光プローブを用いて細胞標識により追跡を行った。(3)長野グループによって開発された高感度 NO 検出蛍光プローブ「DC1 DA Cal」を用いて、再生医療における前駆細胞の追跡を行った。(4)動脈硬化の画像化を目的として動脈硬化の発症機序の解析をラット、マウスあるいはヒト培養細胞を用いて行った。以下にそれら詳細を記す。

1) 動脈硬化巣の可視化、画像化

a) NO 蛍光プローブ (DAF2-DA) を用いる方法

動脈硬化は先ず血管内皮機能の障害から始まる点を考慮し、血管内皮細胞からの NO 遊離を蛍光プローブで捉える方法を検討した。長野グループの開発した蛍光プローブである「DAF2-DA」を動物の静脈内に投与し、その後、腎臓、心臓などの動脈硬化を発症しやすい臓器を固定し切片標本を蛍光顕微鏡で観察した。また、NO 遊離を促進させるためにアセチルコリン投与下でも同様の処理をした。NO 蛍光プローブは図 1 の様にアセチルコリンで刺激したラット系球体の NO を明瞭に描出した。しかし、蛍光強度が弱い部分が動脈硬化巣と診断するのでは検出力が低いことがわかった。

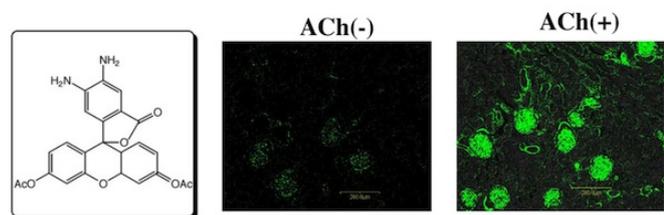


図1. DAF2-DAによるラット腎臓のNOの可視化

b) 活性酸素種 (ROS) 蛍光プローブ (APF) を用いる方法

そこで動脈硬化巣で検出できる指標として ROS の検出を試みた。動脈硬化巣で産生が増加している ROS を上記と同様の方法で観察した。蛍光プローブとしては DCFH および長野グループにより開発された ROS 検出蛍光プローブである「APF」を用いた。ROS 検出に一般に用いられている DCFH では蛍光強度は強いものの時間依存性に強度が増大し特異性も低かった。図 2 のように APF による ROS 総量を測定したところ、特異性は高いものの蛍光強度は十分でなかった。

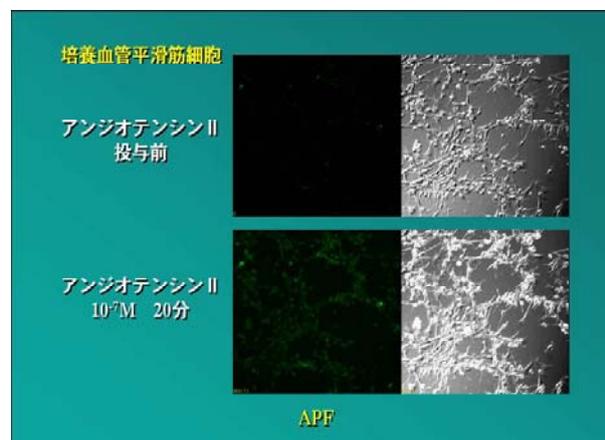


図 2. ラット培養血管平滑筋細胞へのアンジオテンシン II 投与により増加した ROS の長野グループによって開発された「APF」による検出

2) 動脈硬化巣を形成する細胞の起源の追跡

動脈硬化巣では障害内皮の下層に新生内膜を形成することが多い。その構成細胞の由来は必ずしも明らかでないため、その細胞の起源を追跡するために以下の実験を行った。

a) 心臓移植後動脈硬化モデル

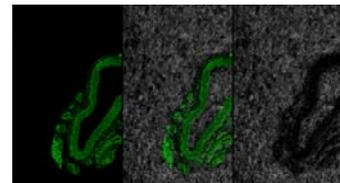
LacZ トランスジェニックマウスの心臓を野生型マウスに移植して移植心の冠動脈

を β -gal 染色で観察した。その逆の移植も行った。さらに骨髄由来細胞の関与を解明するために LacZ マウスから野生型マウスにあらかじめ骨髄移植を行い、その後、同様の心移植を行った。移植心の冠動脈では高度の新生内膜の形成が認められ、 β -gal 染色によりその細胞はレシピエント由来であることがわかった。さらに骨髄移植実験の結果、レシピエントの骨髄由来細胞であることがわかった。

b) 大動脈弁石灰化モデル

ApoE ノックアウトマウスでは加齢とともに動脈硬化が大動脈弁にまで進展して石灰化を生じ、ヒトの大動脈弁狭窄症と類似の病態を呈する。この石灰化には大動脈弁に発現する骨芽細胞様細胞が関与し、その由来は不明である。a) と同様の LacZ マウスの骨髄移植を ApoE マウスに行い、大動脈を β -gal 染色した。大動脈弁石灰化実験においても骨髄由来の骨芽細胞様細胞であることが明らかになった。これらの実験では β -gal 染色によって細胞を同定したが本法は一晩 37°C でインキュベートする操作が必要で、染色コントラストがあまり強くない上に他の蛋白などの同時染色は困難な方法である。そこで長野グループの開発した β -galactosidase 活性を検出する蛍光プローブである「TG β -Gal」を用いて LacZ トランスジェニックマウスの組織を染色した(図 3)。本手法は、簡便であり応用性が高いと考えられる。

大動脈



心筋

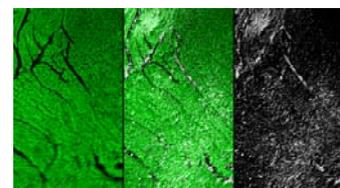


図 3. LacZ transgenic mouse の長野グループで開発された「TG- β Gal」による β -galactosidase 染色

c) 流血中の前駆細胞の追跡

骨髄由来細胞が血流を介して動脈硬化巣の形成に関与することを証明するために、GFP トランスジェニックマウスと野生型マウスをパラビオーシスにより腹部を側々吻合で結合し、野生型マウスの大腿動脈の内皮を擦過して生じる新生内膜中の GFP 陽性細胞の存在を観察した。また GFP トランスジェニックマウスと野生型マウスのパラビオーシスモデルを作成し、野生型マウスの大腿動脈を機械的に傷害して新生内膜を増殖させた。同部の細胞には GFP ならびに平滑筋と内皮のマーカーを認めた。新生内膜の形成に流血中の前駆細胞の関与があると考えられた(図 4)。

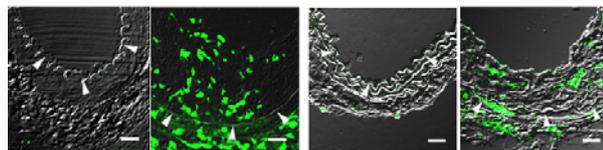
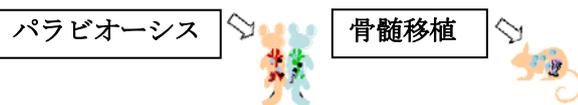


図 4. 大腿動脈内皮擦過による新生内膜形成への骨髄由来細胞の寄与

3) 再生医療に用いる前駆細胞の追跡

a) Rat 大腿動脈血管傷害モデルにおける脂肪細胞由来幹細胞の内膜増殖抑制効果の検討

再生医療を担う幹細胞として ES 細胞、iPS 細胞が注目されているが、これら以外に皮下脂肪細胞由来幹細胞のヒトへの応用も着目されている。皮下脂肪中に多く含

まれている脂肪細胞由来肝細胞 (adipose-derived stem cells ;ASC) は様々な細胞系統に分化することが知られている。本研究では Wistar rat から採取した ASC を用い、in vitro において血管内皮細胞 (endothelial cell ; EC) に分化するかを検討した。その確認に長野グループの開発した高感度 NO 検出蛍光プローブ

「DCI-DA Cal」による NO 遊離能の検出が可能かを解析した。また同時に rat の大腿動脈血管傷害モデルにおいて ACS を投与し、血管平滑筋細胞増殖への影響などを検討した。その結果、ASC は CD29 および CD90 を発現したが CD34 は発現せず、これは ASC が骨髄細胞由来間葉幹細胞に類似していることを示唆した。ASC を内皮増殖培養液 (endothelial growth medium ; EGM) で培養し EC に分化誘導させると、ASC は Flt-1 を発現したが、

Flk-1 および成熟した EC のマーカーである CD31, VE-cadherin は発現しなかった。また ASC は EGM で培養すると angiotensin-1 を産生した。さらに「DCI-DA Cal」による検討から VEGF による NO 産生も確認された (図 5)。また、chemotaxis assay において ASC は EC の migration を促した。さらに、EGM 培養 ASC を血管傷害した大腿動脈に血管内側に投与したところ、内膜増殖を有意に抑制した。このとき ASC が直接内皮細胞に組み込まれていないため、EGM 培養 ASC を血管外側から投与したが、内側から投与したときと同様に内膜増殖を有意に抑制し EC の修復が促進されていた (図 6)。これらの結果から、ASC は傍分泌的作用により EC の migration を促進し、内皮の修復および内膜増殖の抑制をしたと考えられた。

4) 動脈硬化発生機序の解析

a) 動脈硬化病変の外膜微小血管 (vasa vasorum) の役割

動脈硬化発生機序を解析することは、動脈硬化の可視化法の開発に非常に有用である。そのため、これら発生機序に関する研究を行った。動脈硬化は、Ross の仮説により「血管の慢性炎症」とであると提唱され、広く受け入れられている。この仮説に従い、動脈硬化研究は、血管内皮や新生内膜、中膜に焦点を当てた報告がほとんど

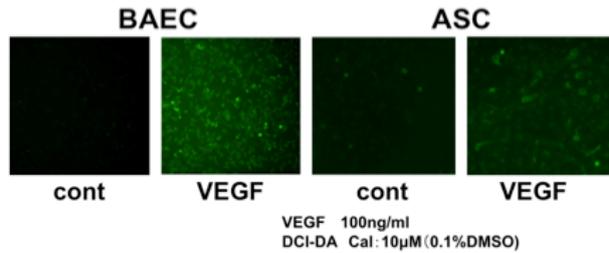


図5. VEGFによる培養血管内皮細胞からのNOの遊離。DCI-DA Calによる測定。

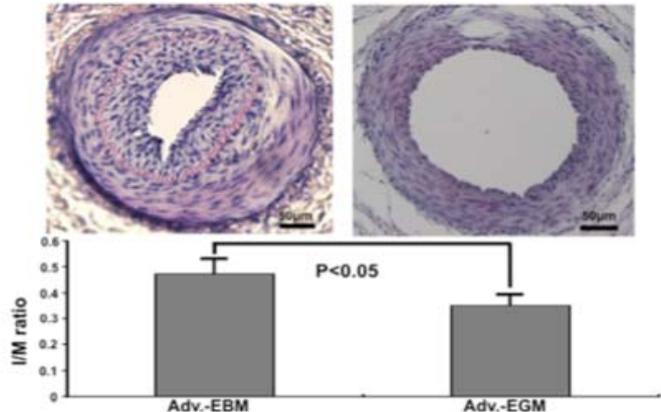


図6 ラット大腿動脈の血管傷害後の新生内膜の形成。脂肪細胞由来幹細胞を血管外膜側から投与した場合も新生内膜形成を抑制した。

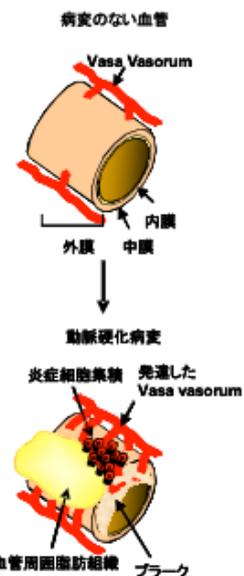


図7 動脈硬化発症における外膜微小血管の役割

である。一方で、動脈硬化病変の外膜側に、病変の進展に伴い微小血管 (vasa vasorum) の増殖が起こることも古くから報告されている。つまり、外膜側から内膜側方向に、動脈硬化病変の調節が行われている可能性がある (図 7)。

そこで本研究では高脂血症モデルマウスである ApoE 欠損 (ApoE^{-/-}) マウスを用い、動脈硬化病変が形成される過程での vasa vasorum の時間経過を観察した。ApoE^{-/-}マウスの 49 週令までは、プラーク病変は認められたが薄い病変であり、vasa vasorum の増殖は認められなかった。高齢 (67 週令から 94 週令) では、すべてのマウスの腹部大動

脈に動脈硬化プラークの形成を認め、病変の外膜には、増殖した vasa vasorum を認めた。高齢マウスのプラーク病変を持つ血管の外膜では、微小血管 (図 8 の外膜の赤色の小円) が増殖している。また、徐放性 bFGF 投与 13 週後に腹部大動脈を観察したところ、bFGF 投与群では、動脈硬化プラークを認めた。bFGF 投与群の大動脈では、プラーク部分の血管外膜に vasa vasorum の増殖を認めた。病変が形成される過程の観察では、プラークが形成される前に、vasa vasorum の増殖が認められた。vasa vasorum の周囲には、マクロファージの集積も認められた (図 9)。

以上より血管外膜 vasa vasorum は、動脈硬化病変の発達と密接に関連しており、従来言われている血管内膜側から外膜側の方向だけでなく、外膜側から内膜側への炎症の波及も、動脈硬化病変形成の初期から影響していると思われる。

(2) 研究成果の今後期待される効果

動脈硬化巢の同定に NO や ROS の検出を利用を試みたが、同部における酸化ストレスのソースとして重用視されているパーオキシナイトライドの蛍光プローブである NiSPY-3 が長野グループによって開発されたため、これを応用することでより感度の高い検出が可能になると期待される。また、動脈硬化病態に直結した酸化ストレスマーカーを血液サンプルで安定的に測定できる方法を今後、開発していきたい。このような酸化ストレスマーカーは多く検討されているが、臨床病態を反映するマーカーとはなっていないのが現状である。他のアプローチとしては、脂肪細胞由来幹

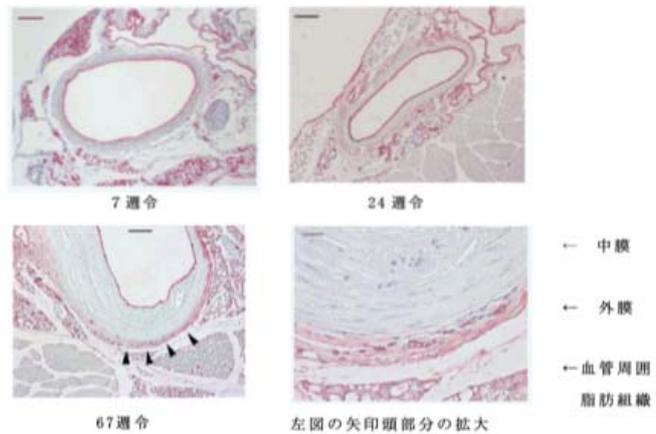


図8 ApoE^{-/-}マウスの腹部大動脈周囲の vasa vasorum の経時的変化

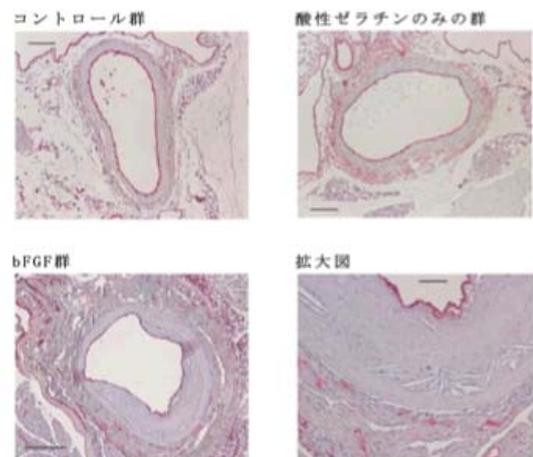


図9 ApoE^{-/-}マウスの腹部大動脈周囲に強制的に vasa vasorum 増殖を起こした際の動脈壁の反応

細胞を本細胞独自の性質を利用して標識化できるプローブを作成していきたい。臨床応用を考えると外来性タンパクによる標識化は採用できない。本 CREST 研究において、骨髄細胞標識化の工夫により動脈硬化巣を構成する細胞の少なくとも一部は骨髄由来の前駆細胞であることが明らかにしている。この細胞を標的とする治療法の開発は有用な方法となる。一方、血管新生療法を初めとする再生治療にもこうした前駆細胞の役割が大きいことが明らかになった。これらの研究結果は国際的にも独自性が高く、応用範囲が広いと考えられる。動物実験では上記のような細胞標識化が可能であったが、安全な再生医療の確立にはヒトでも標識可能な方法を見いだす必要がある。また、骨髄由来の前駆細胞が動脈硬化巣の形成に関与し得ることが明らかになり、その同定が GFP や長野グループが開発した「TGB-Gal」で可能になったことは今後の動脈硬化巣の診断あるいは治療法に直結する知見と考えられる。例えば、薬物の抗動脈硬化作用の判定には極めて有用と考えられる。また、ヒトの生体内での画像化を考える上ではこれらの方法では制約が大きく、MRI 造影剤の開発が最も有力であると考えられ、長野グループとの共同研究によって、その開発に着手した。臨床応用を考える上で直近にあるのは長野グループの開発した MRI プローブが最も有力であると考えている。これまでの動脈硬化巣に関する基礎検討から得られた知見をもとに開発に成功した MRI プローブの研究結果の詳細は、「(3) 動物個体レベルでのイメージングに対応した可視化プローブの開発」の「ii) 生体系におけるマルチモダリティイメージング」の項に記載している。

4.3 プローブの大量合成法の確立と実用化の検討（積水メディカル株式会社 深作グループ）

(1) 研究実施内容及び成果

新たに開発される蛍光可視化プローブが生命科学研究に有用であることを明らかにするため、本研究の最終段階として実用化検討を行い、優れたプローブを世界的に供給する体制を作ることが本研究の目的であり、深作グループ(積水メディカル株式会社(旧第一化学薬品株式会社))の研究課題と役割は「プローブの大量合成法の確立と実用化の検討」にある。すなわち、長野グループによって開発された生体分子の動的可視化蛍光プローブについて

1. 大量合成法確立（工業的合成法）
 2. 安定性の確認
 3. 研究用試薬販売と販売を通じた市場ニーズの本研究へのフィードバック、すなわち研究用試薬としての販売によりビジネス化への可能性の探索
- を行う。これによって、長野グループによって開発された蛍光プローブの製品化を目標に実用化検討を行い、従来品にないよりスペシフィックな試薬の製品化を行って蛍光プローブの実用化・汎用化を推進した。

本 CREST 研究に先立ち深作グループは長野グループおよび平田グループとの共同研究において「DAF-2」、「DAF-2DA」、「DAR-4M」、「DAR-4MAM」などの NO 蛍光プローブ、「ZnAF-2」、「ZnAF-2DA」の亜鉛蛍光プローブ、および「APF」、「HPF」などの活性酸素プローブ、および「TG-βGal」などを製品化し蛍光プローブとしての製品化を達

成し市場ニーズの
問い掛けを行って
きた(図1)。その経
験から、本研究も製
品化・実用化と一体
化して進めること
の重要性を新たに
認識してスタート
した。長野グループ
との綿密な連携、発
明品に対する価値

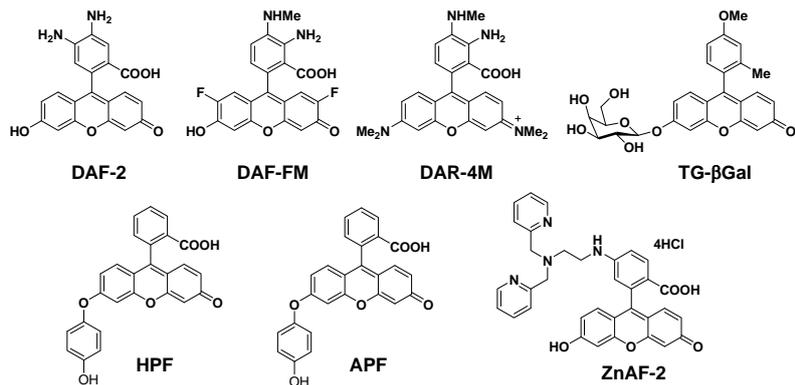


図1. 長野グループ及び深作グループによって、本 CREST 研究以前に製品化に成功した蛍光プローブ

判断(知財化対応とビジネス的評価と社内展開における開発への相互理解)、販売を想定しての候補化合物の選定、続いての開発検討、合成実験、応用性確認、製品化、包装を経て発売に至る流れを構築しながらの実行である。加えて、価値・有用性・需要・市場を加味した社内コンセンサスも重要であることは言うまでもない。

長野グループとの連携で価値・有用性・需要・市場を考慮して開発すべき蛍光プローブを決めることに始まり、開発ターゲットの決定後は上市を想定しての計画に基づき合成検討を繰り返し、大量合成法を確立した。目的の化合物は原則として不純物が検出されない程度に精製して(実際には純度 98%以上を保証し)ユーザーに使用していただくことを基本としている。なお学術的に極めて重要な蛍光プローブであっても製品化できるかどうかは得られた蛍光プローブの性質、特に安定性に大きく依存する。実際に深作グループは、「DAF-2」などの従来の NO 蛍光プローブでは測定が不可能な組織深部の NO 測定が可能な近赤外プローブ「DAC-P」の製造法を検討したが、保管安定性が極めて悪くその後の開発を中止した例もある(図2)。通常、製品化は室温～-80℃で安定に取り扱えるものとしており、販売する形態(粉末または溶液)に合わせて安定性試験を行い、-80℃以上の温度で少なくとも1年以上安定であるものについて市販している。

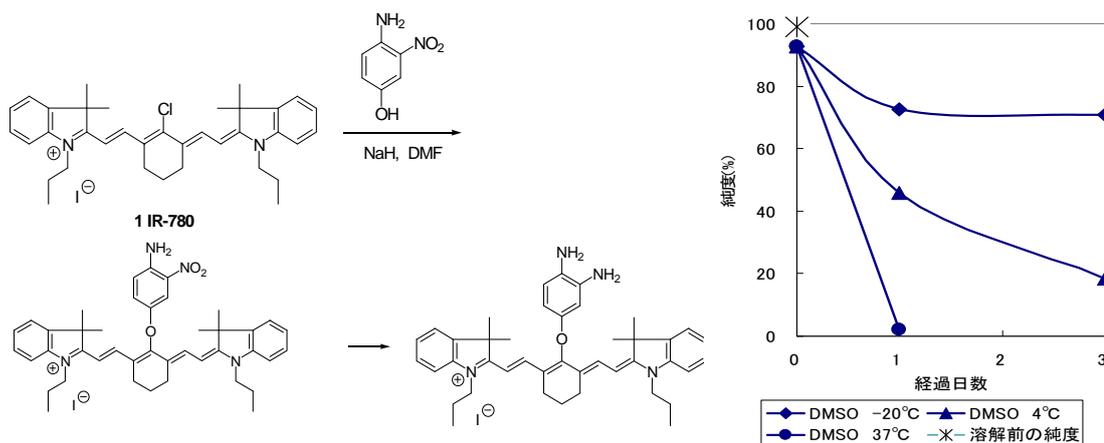


図2. DAC-P 安定性試験

また、先に述べた販売済み蛍光プローブはフルオレセイン、ローダミンを蛍光団としたものが殆どであったが、本 CREST 研究開始からこれまでに長野グループに

る研究は大きく進展し、測定ターゲットの捕捉・反応部位、蛍光団ともに目的に応じて自在の分子設計が可能になっている。例えば、長野グループによってフルオレセイン類縁体の新規蛍光団 (TokyoGreen、以下 TG と略す)、ローダミン類縁体の新規蛍光団が発明され、これらに加えてBODIPY (boron dipyrromethene)、カルボシアニン蛍光団等をベースとし、従来の活性酸素種、金属イオンに加え、酵素、pH、低酸素状態等に対する蛍光プローブが開発されている。

以下に、本 CREST 研究において行った蛍光プローブの実用化検討の詳細について記す。

積水メディカル株式会社には試薬を販売するチャンネルがなく (旧第一化学薬品株式会社には研究用試薬を販売する組織が存在)、蛍光プローブの汎用化 (販売) を進めるためには社内での対応策が必要であり、本プロジェクトの進行の過程で以下のステップによる実用化・市販化方法を新たに構築した (図 3)。

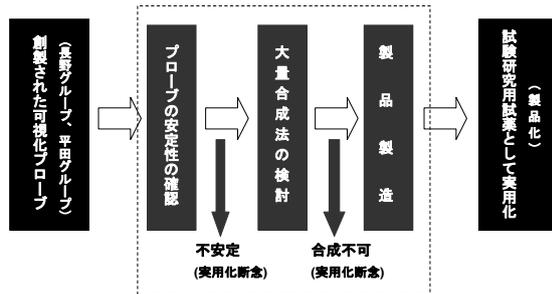


図 3. 蛍光プローブの実用化検討 (研究用試薬としての市販化)

- ① 開発テーマの選択 (開発候補化合物の選択) を行う。長野グループとの協議を経て、その時点で最も新しく実用性の高いプローブを選択し開発計画を行う。
- ② 候補化合物の試作合成と安定性試験を行い、同時に長野グループとの協議で実用性試験を確認する。試薬として安定性に耐えうるもの (目安として 6 ヶ月で 1% 前後、1 年で 2% 以内の純度低下のものに限る) は製品化に向けて進めることとし、大量合成 (製品化のための大量合成法) を確立する。
- ③ 研究者の方の使用しやすい形状を調査検討し (小分けを含む)、使用明細、MSDS、保存法を定め製品化・市販計画を行う。
- ④ 市販計画に従い上市販売する。具体的には、発売案内、パンフレット作成、定期的な安定性試験による在庫管理、在庫補充合成による製品化を行う。
- ⑤ 他に市場性の確認、特許対応等を並行して実施する。

[市販化を達成できた蛍光プローブ]

これまでに 3 つの蛍光プローブの市販化に成功した (図 4)。

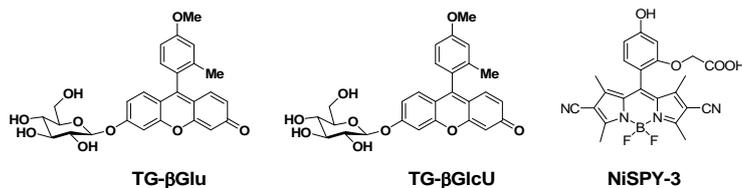


図 4. 本 CREST 研究において、市販化に成功した蛍光プローブ

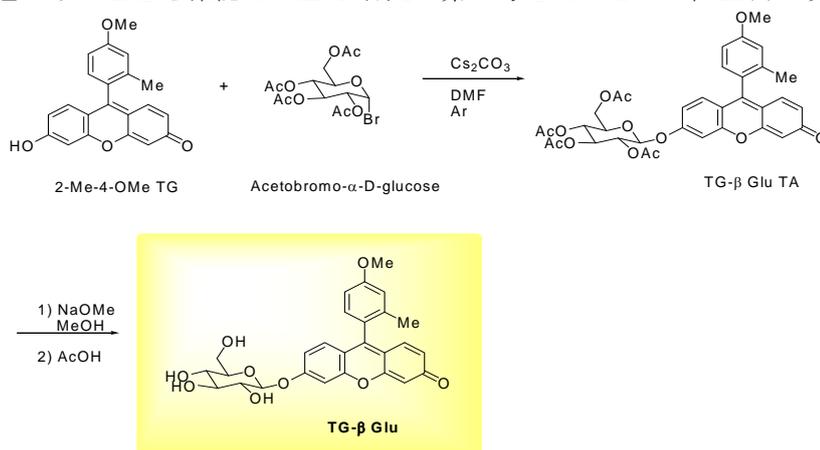
1) TG を母核とする酵素蛍光基質

フルオレセンやローダミンのような従来からある蛍光色素でなく実際に長野グル

ープによって開発されたフルオレセイン類縁体の新規蛍光色素 TokyoGreen® (TG) (*J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4888-4894.) を蛍光母核とする酵素蛍光基質を初めて製品化することに成功した。

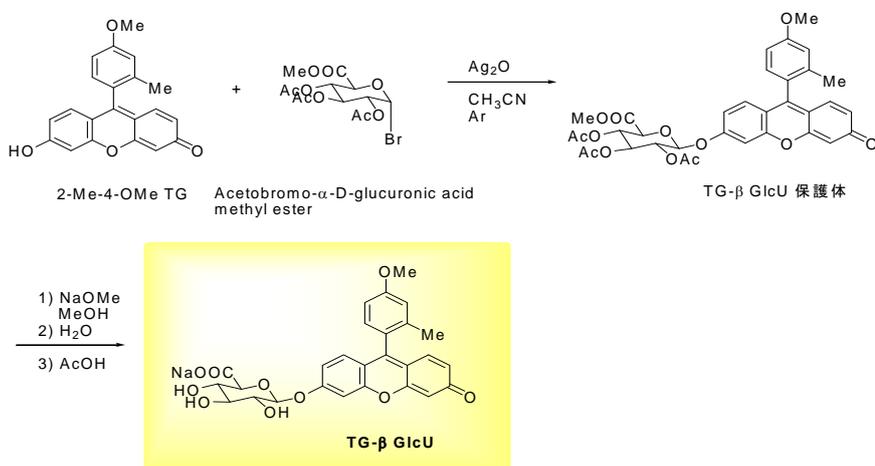
① TG-β Glu

β-グルコシダーゼ酵素基質として TG をベースにした「TG-β Glu」を設計し、以下の合成ルートに従って純度 99%以上で合成した。合成後、安定性試験で保管に問題のないことを確認し CREST 研究の第一号として 2006 年 12 月に発売した。



② TG-β GlcU

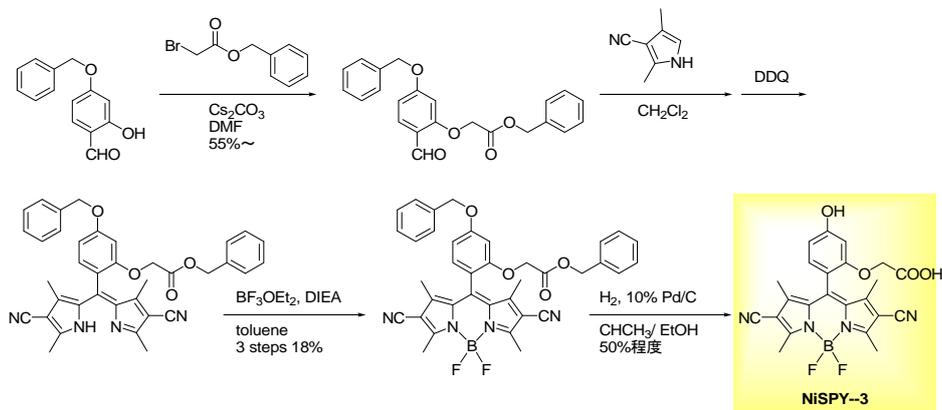
β-グルクロニダーゼ酵素基質として TG をベースにした「TG-β GlcU」を設計し以下の合成ルートに従って合成した。99%以上の純度の目的物を得、安定性試験により保管に問題のないことを確認し 2006 年 12 月に TG-β Glu と共に発売した。



2) パーオキシナイトライト蛍光プローブ「NiSPY-3」

パーオキシナイトライト蛍光プローブ「NiSPY-3」は、BODIPY 骨格を有するプローブであり、大量合成法確立、安定性試験を経て製品化に成功した (*J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 10640-10641.)。従来、生体内で選択的に可視化することが困難であったパーオキシナイトライトをバイオイメージングできる蛍光プローブであり、酸化ストレスなどの生命現象の解明に貢献することが期待される。BODIPY を骨格とした化合物では初めての製品化となった。下記の合成ルートにより目的物を合成し、安

定性試験を経て 2007 年 12 月に上市した。



以上、大量合成法の確立と実用化を達成し上市できたのは「TG-βGlu」、「TG-βGlcU」、「NiSPY-3」の3種の蛍光プローブである。以前に発売したNO、亜鉛、活性酸素（hROS）用蛍光プローブに比べると特殊性のある測定対象のため現時点で市場は小さいが、総合的な品揃えが出来つつある意義は非常に大きいと思われる。

[市販化の準備中にある蛍光プローブ(図5)]

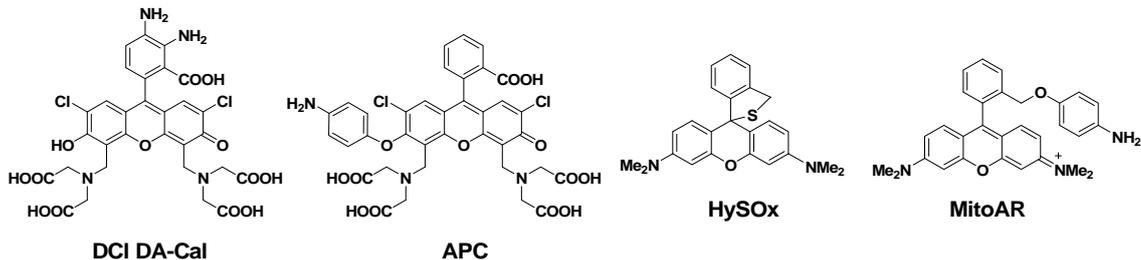


図5. 市販を予定し検討中の蛍光プローブ

① (DCI DA-CaI (AM) (細胞内高滞留型 NO 蛍光プローブ)

現在、DCI DA-CaI (AM)の大量合成法を検討中であり、平成 22 年度中の実用化を目指して開発中である。DCI DA-CaI (AM)は、長野グループの論文発表後直ぐに Nature methods に Research Highlight として紹介されるなど、世界的に大変注目度の高いプローブであり、従来 NO 蛍光プローブ (DAF-2 DA や DAR-4M AM) に比べ、細胞内の NO を非常に高感度に測定できることが特徴である。実用化することで、より微量の NO までイメージングすることが可能となることから、特に低活性型の NO 合成酵素 (eNOS 及び nNOS) の研究に貢献することが期待される。

② APC (細胞内高滞留型 hROS 蛍光プローブ)

大量合成法を検討中であり、来年度の実用化を目指して開発中である。上記 (DCI DA-CaI (AM) 同様、カルセイン型の蛍光プローブは高滞留型として世界的に大変注目度の高いプローブであり、従来 hROS 蛍光プローブ (APF や HPF) に比べ、細胞内の hROS を非常に高感度に測定でき、より微量の hROS までイメージングすることが可能

となる

③ HySOx (次亜塩素酸イオン蛍光プローブ)

検討の結果、大量合成法を確立し市販化による実用化に目処を付けることができた。生命現象の解明に貢献することが期待される。今後、生物応用への実用を確認して市販化を目指している。

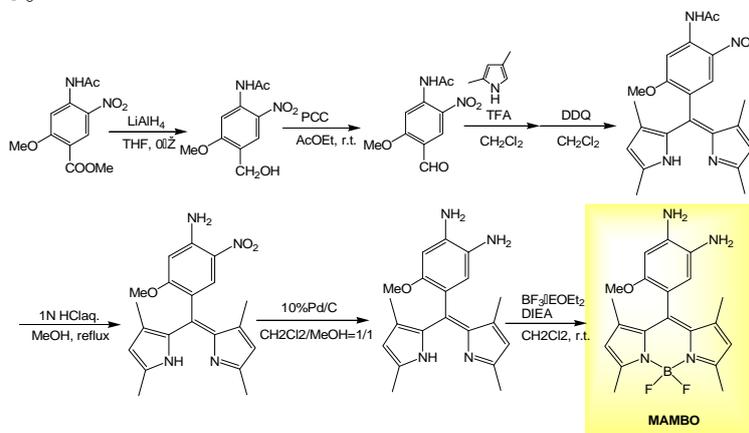
④ MitoAR (ミトコンドリア局在型 hROS プローブ)

本件については大量合成法を検討中である。HySOx とともに活性酸素種選択性と生体内局在特性を有することから、市販化により生命現象の解明に貢献することが期待される。

[その他の開発]

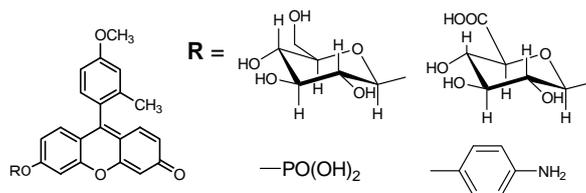
① MAMBO (NO 蛍光プローブ)

Boron dipyrromethene 骨格を有する NO 蛍光プローブ MAMBO (薬学会第 126 年会、2006 年 3 月) の実用化検討を行った。「MAMBO」は、既に実用化されている DAF 類より NO との反応性が高いことから、バイオイメージング用途としての実用化を含め、広範な用途での使用が期待される。以下の合成ルートにより合成法を確立した。実用化のための工業的製造法を検討して大量合成法を確立し、製造面での実用化を可能とした。しかしながら、他のタイプ(蛍光色素骨格)の蛍光プローブと比較して特別に優位な要素があれば市販の可能性を調査するが、現時点では見つかっておらずペンディング中である。



② ホスファターゼ基質、酸化酵素基質

ウエスタンブロッティング法の発色剤として TG を蛍光母核としたホスファターゼ基質、及び APF、HPF に替わる TG を母核とした酸化酵素基質について検討を行ったが安定性、反応性に問題があり、製品化が不可能となり断念した。検討した化合物の構造を以下に示す。



③ 2-Me-4-OMe TG 及び 2-Me Si-Rhodamine の急性毒性試験

本研究で開発・実用化の検討を進める蛍光プローブは、生きた細胞、組織のみならず個体(マウスやラット等の動物、最終的にはヒト)中の生体分子の活性や濃度を可視化して生命現象を解明することを目的としている。したがって、実際に創製された蛍光プローブの毒性の有無を確認する必要がある。長野グループで開発された蛍光性化合物である「2-Me-4-OMe TG」及び「2-Me Si-Rhodamine」を合成し、ラットにおける単回経口投与急性毒性試験を実施した。その結果、生体イメージングで用いる用量程度では、これら 2 つの化合物が個体に対して毒性を示さないことを確認した。「2-Me-4-OMe TG」及び「2-Me Si-Rhodamine」は共に種々の置換基を導入した誘導体の合成が容易であり、生体に対して毒性の無い蛍光プローブを創製する上で有用な蛍光団となることが確認された。但し、現時点では市販計画はなく実際の生物応用が進む段階で候補骨格の蛍光プローブとして位置づけていく。

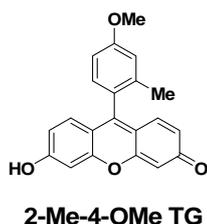


図 6. 長野グループで開発した「2-Me-4-OMe TG」及び「2-Me Si-Rhodamine」の分子構造式

[蛍光プローブの実用化(研究用試薬の市販化)以外の挑戦]

医療面での使用の可能性を探るため長野グループによって開発された蛍光プローブ(DAF-2、MAMBO)を用いて呼気中のNOを測定する検出するシステムについて検討を行ったが原理的段階で止まっている。

(2) 研究成果の今後期待される効果

上記の開発中の蛍光プローブは順次実用化・市販化を試み、基礎化合物から応用性の期待できる蛍光プローブまで幅の広い品揃えを行う予定である。特に今年度内に市販を予定しているカルセイン型の蛍光プローブ(DC1 DA-Cal(AM))は細胞内高滞留性を有するので応用性が期待でき世に出した後の反響に注目していきたい。また、蛍光プローブはこれまでは基礎研究での使用が主であったが、長野グループでの発明品の機能性、特異性が増し、細胞ベースでの医薬品の評価やハイコンテックススクリーニング等での使用にも十分に可能であると考えられ、創薬、診断薬に向けての応用に向けて展開していきたい。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 8 件、国際 (欧文) 誌 84 件)

[国際]

1. Takuya Terai, Kazuya Kikuchi, Shin-ya Iwasawa, Takao Kawabe, Yasunobu Hirata, Yasuteru Urano and Tetsuo Nagano : "Modulation of Luminescence Intensity of Lanthanide Complexes by Photoinduced Electron Transfer and Its Application to a Long-Lived Protease Probe", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 6938-6946 (2006). (doi:10.1021/ja060729t)
2. Akira Minami, Naomi Sakurada, Sayuri Fuke, Kazuya Kikuchi, Tetsuo Nagano, Naoto Oku, and Atsushi Takeda : "Inhibition of Presynaptic Activity by Zinc Released From Mossy Terminals During Tetanic Stimulation", **Journal of Neuroscience Research**, 83, 167-176 (2006). (doi:10.1002/jnr.20714)
3. Kazuki Kiyose, Hirotatsu Kojima, Yasuteru Urano and Tetsuo Nagano : "Development of a Ratiometric Fluorescent Zinc Ion Probe in Near-Infrared Region, Based on Tricarbocyanine Chromophore", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 6548-6549 (2006). (doi:10.1021/ja060399c)
4. Yu Gabe, Tasuku Ueno, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : "Tunable Design Strategy for Fluorescence Probes Based on 4-Substituted BODIPY Chromophore ; Improvement of Highly Sensitive Fluorescence Probe for Nitric Oxide", **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, 386, 621-626 (2006). (doi:10.1007/s00216-006-0587-y)
5. Tasuku Ueno, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano : "Mechanism-Based Molecular Design of Highly Selective Fluorescence Probes for Nitrative Stress", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 10640-10641 (2006). (doi: 10.1021/ja061972v)
6. Toru Komatsu, Kazuya Kikuchi, Hideo Takakusa, Kenjiro Hanaoka, Tasuku Ueno, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, and Tetsuo Nagano : "Design and Synthesis of an Enzyme Activity-Based Labeling Molecule with Fluorescence Spectral Change", **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 15946-15947 (2006). (doi:10.1021/ja0657307)
7. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Hirata Y, Naruse M : "Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity", **Hypertension**, 48, 165-171 (2006). (doi:10.1161/01.HYP.0000226054.53527.bb)
8. Abe M, Sata M, Suzuki E, Takeda R, Takahashi M, Nishimatsu H, Nagata D, Kangawa K, Matsuo H, Nagai R, Hirata Y : "Effects of adrenomedullin on acute ischemia-induced collateral development and mobilization of bone marrow-derived cells", **Clin Sci (Lond)**, 111, 381-387 (2006). (doi:10.1042/CS20060137)
9. Sahara M, Takahashi T, Imai Y, Nakajima T, Yao A, Morita T, Hirata Y, Nagai R : "New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension", **Cardiovasc Drugs Ther**, 20, 377-86 (2006). (doi:10.1007/s10557-006-0498-3)
10. Mako Kamiya, Hisataka Kobayashi, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Marcelino Bernardo, Tetsuo Nagano, Peter L. Choyke and Yasuteru Urano : "An Enzymatically Activated Fluorescence Probe for Targeted Tumor Imaging", **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 3918-3929 (2007). (doi:10.1021/ja067710a)
11. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R : "Diverse Contribution of Bone Marrow-Derived Cells to Vascular Remodeling Associated With Pulmonary Arterial Hypertension and Arterial Neointimal Formation", **Circulation**, 115, 509-17 (2007). (doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655837)
12. Suguru Kenmoku, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : "Development

- of a Highly Specific, Rhodamine-based Fluorescence Probe for Hypochlorous Acid and its Application to Real-time Imaging of Phagocytosis”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 7313–7318 (2007). (doi:10.1021/ja068740g)
13. Hisato Sunahara, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, and Tetsuo Nagano : “Design and Synthesis of a Library of BODIPY-based Environmental Polarity Sensors Utilizing Photoinduced Electron Transfer-controlled Fluorescence ON/OFF Switching”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 5597–5604 (2007). (doi:10.1021/ja068551y)
 14. Shirakawa I, Sata M, Saiura A, Kaneda Y, Yashiro H, Hirata Y, Makuuchi M, Nagai R : “Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation”, **Biomed Pharmacother**, 61, 154–159 (2007). (doi:10.1016/j.biopha.2006.09.017)
 15. Nakamura K, Sata M, Iwata H, Sakai Y, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R : “A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in ischemic heart”, **Clin Sci (Lond)**, 112, 607–616 (2007). (doi:10.1042/CS20060301)
 16. Tomonori Kobayashi, Yasuteru Urano, Mako Kamiya, Tasuku Ueno, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : “Highly Activatable and Rapidly Releasable Caged Fluorescein Derivatives”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 6696–6697 (2007). (doi:10.1021/ja070376d)
 17. Takuya Matsumoto, Yasuteru Urano, Takuji Shoda, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : “A Thiol-Reactive Fluorescence Probe Based on Donor-Excited Photoinduced Electron Transfer: Key Role of Ortho Substitution”, **Org. Lett.**, 9, 3375–3377 (2007). (doi:10.1021/ol071352e)
 18. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Suguru Kenmoku, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : “Design and Synthesis of Fluorescent Probes for Selective Detection of Highly Reactive Oxygen Species in Mitochondria of Living Cells”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 10324–10325 (2007). (doi:10.1021/ja073220m)
 19. Kensuke Komatsu, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano : “Development of an Iminocoumarin-Based Zinc Sensor Suitable for Ratiometric Fluorescence Imaging of Neuronal Zinc”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 13447–13454 (2007). (doi:10.1021/ja072432g)
 20. Tanaka K., Sata M., Natoti T., Kim-Kaneyama J-R., Nose K., Shibamura M., Hirata Y., Nagai R. : “Circulating progenitor cells contribute to neointimal formation in non-irradiated chimeric mice”, **FASEB J.**, 22, 428–436 (2008). (doi:10.1096/fj.06-6884com)
 21. Huang P. H., Sata M., Nishimatsu H., Sumi M., Hirata Y., Nagai R. : “Pioglitazone ameliorates endothelial dysfunction and restores ischemia-induced angiogenesis in diabetic mice”, **Biomed. Pharmacother.**, 62, 46–52 (2008). (doi:10.1016/j.biopha.2007.06.014)
 22. Kenjiro Hanaoka, Kazuya Kikuchi, Shigeru Kobayashi and Tetsuo Nagano : “Time-Resolved Long-Lived Luminescence Imaging Method Employing Luminescent Lanthanide Probes with a New Microscopy System”, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 13502–13509 (2007). (doi:10.1021/ja073392j)
 23. Takatoshi Yogo, Yasuteru Urano, Akiko Mizushima, Hisato Sunahara, Takanari Inoue, Kenzo Hirose, Masamitsu Iino, Kazuya Kikuchi and Tetsuo Nagano : “Selective Photoinactivation of Protein Function through Environment-sensitive Switching of Singlet Oxygen Generation by Photosensitizer”, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 105, 28–32 (2008). (doi:10.1073/pnas.0611717105)
 24. Nishimatsu H, Suzuki E, Takeda R, Takahashi M, Oba S, Kimura K, Nagano T, Hirata Y : “Blockade of endogenous proinflammatory cytokines ameliorates endothelial

- dysfunction in obese Zucker rats”, **Hypertens Res.**, 31, 737–743 (2008). (doi:10.1291/hypres.31.737)
25. Takeda R, Suzuki E, Takahashi M, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y: “Calcineurin is critical for sodium-induced neointimal formation in normotensive and hypertensive rats”, **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, 294, H2871–H2878 (2008). (doi:10.1152/ajpheart.00031.2008)
 26. Takahashi M, Suzuki E, Takeda R, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y: “Angiotensin II and tumor necrosis factor- α synergistically promote monocyte chemoattractant protein-1 expression: roles of NF κ B, p38 and reactive oxygen species”, **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, 294, H2879–88 (2008). (doi:10.1152/ajpheart.91406.2007)
 27. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Toru Komatsu, Kenjiro Hanaoka, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Hideshi Inoue and Tetsuo Nagano : “Design and Synthesis of Highly Sensitive Fluorogenic Substrates for Glutathione S-transferase (GST) and Application for Activity Imaging in Living Cells”, **J. Am. Chem. Soc.**, 130, 14533–14543 (2008). (doi:10.1021/ja802423n)
 28. Kenjiro Hanaoka, Kazuya Kikuchi, Takuya Terai, Toru Komatsu and Tetsuo Nagano : “A Gd³⁺-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Sensitive to β -Galactosidase Activity Utilizing a Receptor-Induced Magnetization Enhancement (RIME) Phenomenon”, **Chem. Eur. J.**, 14, 987–995 (2008). (doi:10.1002/chem.200700785)
 29. Mitsuyasu Kawaguchi, Takuya Terai, Rei Utata, Miki Kato, Keiko Tsuganezawa, Akiko Tanaka, Hirotatsu Kojima, Takayosi Okabe and Tetsuo Nagano : “Development of a Novel Fluorescent Probe for Fluorescence Correlation Spectroscopic Detection of Kinase Inhibitors”, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 18, 3752–3755 (2008). (doi:10.1016/j.bmcl.2008.05.040)
 30. Matsumoto M, Sata M, Fukuda D, Tanaka K, Soma M, Hirata Y and Nagai R. : “Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice.”, **Atherosclerosis**, 197, 524–533 (2008). (doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.023)
 31. Saki Izumi, Yasuteru Urano, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai and Tetsuo Nagano : “A Simple and Effective Strategy To Increase the Sensitivity of Fluorescence Probes in Living Cells”, **J. Am. Chem. Soc.**, 131, 10189–10200 (2009). (DOI: 10.1021/ja902511p)
 32. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y : “Adipose Tissue-Derived Stem Cells Inhibit Neointimal Formation in a Paracrine Fashion in Rat Femoral Artery” , **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 298:H415–H423 (2010). (DOI: 10.1152/ajpheart.00391.2009)
 33. Yasuteru Urano, Daisuke Asanuma, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Tristan Barrett, Mako Kamiya, Tetsuo Nagano, Toshiaki Watanabe, Akira Hasegawa, Peter L Choyke and Hisataka Kobayashi : “Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes”, **Nature Medicine**, 15, 104–109 (2009). (DOI: 10.1038/nm.1854)
 34. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Akira Yatsushige, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Design and Development of Enzymatically Activatable Photosensitizer Based on Unique Characteristics of Thiazole Orange”, **J. Am. Chem. Soc.**, 131, 6058–6059 (2009). (DOI: 10.1021/ja900443b)
 35. Daisuke Nagata, Arihiro Kiyosue, Masao Takahashi, Hiroshi Satonaka, Kimie Tanaka, Masataka Sata, Tetsuo Nagano, Ryoza Nagai and Yasunobu Hirata : “A New

- Constitutively Active Mutant of AMP-activated Protein Kinase Inhibits Anoxia-induced Apoptosis of Vascular Endothelial Cell”, **Hypertension Research**, 32, 133-139 (2009). (DOI: 10.1038/hr.2008.25)
36. Kazuki Kiyose, Sakiko Aizawa, Eita Sasaki, Hirotatsu Kojima, Yasuteru Urano, Kejiro Hanaoka, Takuya Terai and Tetsuo Nagano : “Molecular Design Strategies for Near-infrared Ratiometric Fluorescent Probes Based on Unique Spectral Properties of Aminocyanines”, **Chemistry - A European Journal**, 15, 9191-9200 (2009). (DOI: 10.1002/chem.200900035)
 37. Toru Komatsu, Yasuteru Urano, Yuuta Fujikawa, Tomonori Kobayashi, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Kenjiro Hanaoka and Tetsuo Nagano : “Development of 2,6-carboxy-substituted boron dipyrromethene (BODIPY) as a novel scaffold of ratiometric fluorescent probes for live cell imaging”, **Chem. Commun.**, 7015-7017 (2009). (DOI: 10.1039/b917209b)
 38. Kenjiro Hanaoka, Yasuaki Muramatsu, Yasuteru Urano, Takuya Terai and Tetsuo Nagano : “Design and Synthesis of a Highly Sensitive Off-On Fluorescent Chemosensor for Zinc Ion Utilizing Internal Charge Transfer”, **Chemistry - A European Journal**, 16, 568-572 (2010). (DOI: 10.1002/chem.200901591)
 39. Daihi Oshiki, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Makoto Arita, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano and Tetsuo Nagano “Development and Application of a Near-infrared Fluorescence Probe for Oxidative Stress Based on Differential Reactivity of Linked Cyanine Dyes” : **J. Am. Chem. Soc.**, 132, 2795-2801 (2010). (DOI: 10.1021/ja910090v)
 40. Masataka Togashi, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Kejiro Hanaoka, Kazuei Igarashi, Yasunobu Hirata and Tetsuo Nagano : “Sensitive Detection of Acrolein in Serum Using Time-resolved Luminescence”, **Organic Letters**, 12, 1704-1707 (2010). (doi:10.1021/ol1002219)
 41. Masuzawa A, Ohno T, Takamoto S, Motomura N, Ono M, Fujita H, Ando J, Morita T, Hirata Y, Nagai R, Hirose A, Shigeeda T, Kato S, Araie M. : “In early-stage diabetic retinopathy, risk of cardiac events after implantation of sirolimus-eluting stent is higher than after coronary artery bypass surgery” , **J Cardiol**, 53:86-93 (2009). (DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.09.003)
 42. Ogawa M, Suzuki JI, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. : “A critical role of COX-2 in the progression of neointimal formation after wire injury in mice” , **Expert Opin Ther Targets**, 13:505-11 (2009). (DOI: 10.1517/14728220902901120)
 43. Asaba K, Tojo A, Onozato ML, Kinugasa S, Miyazaki H, Miyashita K, Uehara Y, Hirata Y, Kimura K, Goto A, Omata M, Fujita T. : “Long-term renal prognosis of IgA nephropathy with therapeutic trend shifts” , **Intern Med**, 48:883-90 (2009). (DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1938)
 44. Suzuki J, Ogawa M, Takayama K, Taniyama Y, Morishita R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M : “Ultrasound-Microbubble mediated ICAM-1 siRNA transfection attenuates neointimal formation after arterial injury in mice” , **J Am Coll Cardiol**, 55:904-913 (2010). (DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.054)
 45. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R : “Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease” , **Int Heart J**, 51:1-6 (2010). (doi:10.1536/ihj.51.1)
 46. Nagata D, Hirata Y : “The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system” , **Hypertens Res**, 33:22-28 (2010). (DOI:10.1038/hr.2009.187)
 47. Hishikari K, Watanabe R, Ogawa M, Suzuki J, Masumura M, Shimizu T, Takayama K,

- Hirata Y, Nagai R, Isobe M : “Early treatment with clarithromycin attenuates rat autoimmune myocarditis via inhibition of matrix metalloproteinase activity” , **Heart**, 96:523–527 (2010). (DOI: 10.1136/hrt.2009.188094)
48. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R : “Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in japanese patients” , **Circ J**, 74:786–791 (2010). (DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0715)
 49. Hirata Y : “Significance of B-type natriuretic peptide measurement in patients with chronic kidney disease” , **Circ J**, 74:632–633 (2010). (DOI:10.1253/circj.CJ-10-0130)
 50. Hideo Takakura, Kiyoshi Sasakura, Tasuku Ueno, Yasuteru Urano, Takuya Terai, Kenjiro Hanaoka, Takashi Tsuboi and Tetsuo Nagano : “Development of Luciferin Analogues Bearing an Amino Group and Their Application as BRET Donors” , **Chemistry–An Asian Journal**,, 5, 2053–2061 (2010). (DOI:10.1002/asia.201000219)
 51. Takatoshi Yogo, Yasuteru Urano, Mako Kamiya, Kiminari Sano and Tetsuo Nagano, “Development of Enzyme-activated Photosensitizer Based on Intramolecular Electron Transfer” , **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 20, 4320–4323 (2010). (DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.091)
 52. Kazuki Kiyose, Kenjiro Hanaoka, Daihi Oushiki, Tomomi Nakamura, Mayumi Kajimura, Makoto Suematsu, Hiroaki Nishimatsu, Takehiro Yamane, Takuya Terai, Yasunobu Hirata and Tetsuo Nagano : “Hypoxia-sensitive Fluorescent Probes for in vivo Real-time Fluorescence Imaging of Acute Ischemia” , **J. Am. Chem. Soc.**, 132, 15846–15848 (2010). (DOI: 10.1021/ja105937q)
 53. Hiromi Sasaki, Kenjiro Hanaoka, Yasuteru Urano, Takuya Terai and Tetsuo Nagano : “Design and Synthesis of a Novel Fluorescence Probe for Zn²⁺ Based on the Spirolactam Ring-opening Process of Rhodamine Derivatives” , **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 19, 1072–1078 (2011). (DOI:10.1016/j.bmc.2010.05.074)
 54. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M, Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. **Atherosclerosis**. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
 55. Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Hisagi M, Nishimura T, Yao A, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. **Circ J**. 2011 Mar 3. [Epub ahead of print]
 56. Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H, Kasuya M, Ogawa Y, Sato K, Kimura K, Homma Y, Hirata Y, Fujita T. miR-200b Precursor Can Ameliorate Renal Tubulointerstitial Fibrosis. **PLoS One** 5:e13614, 2010. (doi:10.1371/journal.pone.0013614)
 57. Takahashi M, Shimizu T, Inajima T, Hosoya Y, Takeda N, Ishizaka N, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R. A Case of Localized IgG4-Related Thoracic Periarteritis and Recurrent Nerve Palsy. **Am J Med Sci** 341:166–169, 2011. (10.1097/MAJ.0b013e3181fbb6f2)
 58. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. **Circ J** 75:121–128, 2010. (doi:10.1253/circj.CJ-10-0770)

59. Nagai R, Awai K, Hirata Y, Iesaka Y, Ishiwata S, Kikuchi T, Mizutani H, Nishitani H, Sakurada H, Shoda M, Soh I, Tani S, Yamaguchi I, Yamashita H, Izumi T, Kanmatsuse K, Ohe T, Yamaguchi T. Guidelines for radiation safety in interventional cardiology (JCS 2006). **Circ J** 74:2760-2785, (2010). (doi:10.1253/circj.CJ-88-0002)
60. Ngoc PB, Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin e2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57:365-72, (2011). (doi:10.1097/FJC.0b013e31820b7be1)
61. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R. Novel IKK inhibitors for treatment of nuclear factor-kappa B-related diseases. **Expert Opin Invest Drugs** 20:395-405, (2011). (doi:10.1517/13543784.2011.559162)
62. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. **Expert Opin Investig Drugs** 20:255-64, (2011). (doi:10.1517/13543784.2011.546784)
63. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Iwata H, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. **Circ J** 2010;74:2441-2447. (doi:10.1253/circj.CJ-10-0158)
64. Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R. : "Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension" , **Int. Heart J.**, 51:272-6, (2010). (doi:10.1536/ihj.51.272)
65. Sahara M, Sata M, Morita T, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R. : "A Phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil enhances angiogenesis through a protein kinase g-dependent hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway" , **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 30:1315-24, (2010). (doi:10.1161/ATVBAHA.109.201327)
66. Iwata H, Sata M, Hirata Y, Fujita H, Morita T, Ando J, Sawaki D, Nagai R. : "Impact of primitive cells in intracoronary thrombi on lesion prognosis: Temporal analysis of cellular constituents of thrombotic material obtained from patients with acute coronary syndrome" , **Heart**, 96:748-55, (2010). (doi:10.1136/hrt.2009.181040)
67. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Iwata H, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. **Circ J**, 74:1764-1765, (2010). (doi: 10.1253/circj.CJ-10-0460)
68. Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Sahara M, Tanaka K, Koibuchi N, Ito S, Kusuhara H, Sugiyama Y, Hirata Y, Nagai R, Sata M. : "The ATP-binding cassette transporter BCRP1/ABCG2 plays a pivotal role in cardiac repair after myocardial infarction via modulation of microvascular endothelial cell survival and function" , **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 30:2128-2135 (2010). (doi:10.1161/ATVBAHA.110.211755)
69. Uchino Y, Watanabe M, Hirata Y, Shigematsu K, Miyata T, Nagai R. : "Efficacy of renal revascularization in a patient with fibromuscular renal artery stenosis and heart failure" , **Int. Heart J.**, 51:432-435, (2010). (doi:10.1536/ihj.51.432)
70. Ogawa M, Suzuki J, Yamaguchi Y, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. :

- “The effects of pharmacological plasminogen activator inhibitor-1 inhibition in acute and chronic rejection in murine cardiac allografts” , **Transplantation**, 91:21-26, (2011). (doi:10.1097/TP.0b013e3181fd3c0f)
71. Suzuki J, Ogawa M, Tamura N, Maejima Y, Takayama K, Maemura K, Honda K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. : “A critical role of sympathetic nerve regulation for the treatment of impaired daily rhythm in hypertensive Dahl rats” , **Hypertens Res.** , 33:1060-1065, (2010). (doi:10.1038/hr.2010.125)
 72. Suzuki JI, Aoyama N, Ogawa M, Hirata Y, Izumi Y, Nagai R, Isobe M. : “Periodontitis and cardiovascular diseases” , **Expert Opin. Ther. Targets**, 14:1023-1027, (2010). (doi:10.1517/14728222.2010.511616)
 73. Nakajima T, Hishikari K, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki JI, Nagashima A, Masumura M, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. : “Clarithromycin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury” , **Expert Opin. Ther. Targets**, 14:881-893, (2010). (doi:10.1517/14728222.2010.502890)
 74. Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, Fukuda T, Madarame H, Uno K, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Nagata T, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R. : “Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise” , **Eur. J. Appl. Physiol.** , 110:905-913, (2010). (doi:10.1007/s00421-010-1572-x)
 75. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 298:H415-H423, (2010). (doi:10.1152/ajpheart.00391.2009)
 76. Nobuhiro Umeda, Tasuku Ueno, Christopher Pohlmeier, Tetsuo Nagano and Takanari Inoue, “A Photocleavable Rapamycin Conjugate for Spatiotemporal Control of Small GTPase Activity” **J. Am. Chem. Soc.** , in press.
 77. Hideo Takakura, Ryosuke Kojima, Yasuteru Urano, Takuya Terai, Kenjiro Hanaoka and Tetsuo Nagano, “Aminoluciferins as Functional Bioluminogenic Substrates of Firefly Luciferase” **Chemistry-An Asian Journal**, in press.
 78. Takuya Myochin, Kazuki Kiyose, Kenjiro Hanaoka, Hirotsu Kojima, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Rational Design of Ratiometric Near-Infrared Fluorescent pH Probes with Various pKa Values, Based on Aminocyanine” **J. Am. Chem. Soc.** , in press.
 79. Takahiro Egawa, Yuichiro Koide, Kenjiro Hanaoka, Toru Komatsu, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Development of a Fluorescein Analogue, TokyoMagenta, as a Novel Scaffold for Fluorescence Probes in Red Region” **Chem. Comm.** , 47, 4162-4164 (2011). (DOI:10.1039/C1CC00078K)
 80. Takuya Matsumoto, Yasuteru Urano, Yoshinori Takahashi, Yusaku Mori, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “In Situ Evaluation of Kinetic Resolution Catalysts for Nitroaldol by using a Rationally Designed Fluorescence Probe” **J. Org. Chem.** , in press.
 81. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Evolution of Group 14 Rhodamines as Platforms for Near-infrared Fluorescence Probes Utilizing Photoinduced Electron Transfer” **ACS Chemical Biology**, in press.
 82. Mitsuyasu Kawaguchi, Kenjiro Hanaoka, Toru Komatsu, Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Development of a Highly Selective Fluorescence Probe for Alkaline Phosphatase” **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, in press.
 83. Toru Komatsu, Kai Johnsson, Hiroyuki Okuno, Haruhiko Bito, Takanari Inoue, Tetsuo Nagano and Yasuteru Urano, “Real-time measurements of protein dynamics using

- fluorescence activation-coupled protein labeling (FAPL) method” *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
84. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai and Tetsuo 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.*, in press.

[国内]

1. 目黒健太郎, 目黒美葉, 安田智洋, 高橋昇子, 高橋政夫, 高野治人, 森田敏宏, 佐田政隆, 平田恭信, 永井良三, 中島敏明: 最大負荷運動と持続運動による血管内皮前駆細胞およびサイトカインに及ぼす急性効果の違い。心臓リハビリテーション 15:160-164, 2010
2. 藤田英子, 佐原真, 杉山裕章, 安東治郎, 藤田英雄, 森田敏宏, 平田恭信, 永井良三: 経皮的腎動脈形成術 (PTR) により腎機能と難治性高血圧の著明な改善が得られた両側腎動脈狭窄症 (RAS) の 2 例。心臓 42:49-59, 2010
3. 寺西恵, 宮下和久, 鈴木正志, 古寺理恵, 斎藤克典, 石井策史, 後藤淳郎, 西山敬介, 平田恭信, 松岡博昭, “血液透析患者の長期生命予後予測因子としての透析後の血漿 ANP と BNP 濃度の有用性”, *Dokkyo J. Med. Sciences*, 35, 71-78 (2008).
4. 河野茂, 渡辺彰, 青木信樹, 舘田一博, 谷口博之, 二木芳人, 平田恭信: ペニシリン耐性肺炎球菌による呼吸器感染症を対象とした garenoxacin の第Ⅲ相一般臨床試験 日本化学療法学会雑誌 55 (S-1): 185-193. 2007
5. 武田憲文, 平田恭信, 永井良三: 後腹膜線維症による心血管病変 呼吸と循環 55:441-447 (2007).
6. 永井良三, 栗井一夫, 家坂義人, 石綿清雄, 菊池透, 櫻田春水, 庄田守男, 宋寅傑, 谷樹昌, 西谷弘, 平田恭信, 水谷宏, 山口一, 山下尋史: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005 年度合同研究班報告) 循環器診療における放射線被ばくに関するガイドライン Guidelines for Radiation Safety in Interventional Cardiology (JCS 2006)。Circ J 70 (Suppl. IV):1247-1299 (2006).
7. 田中君枝, 荻田光彦, 平田恭信, 永井良三: 心不全を伴った高齢者の急性糸球体腎炎 1 症例における血中 B 型ナトリウム利尿ペプチド値の推移。Therapeutic Research 27:519-521 (2006).
8. 寺西恵, 平田恭信, 宮下和久, 鈴木正志, 石井策史, 後藤淳郎, 西山敬介: 血液透析患者の長期生命予後予測因子としての BNP の意義-13 年間の予後調査。日本透析医学会雑誌 39:1467-1473 (2006).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. 長野哲雄, 寺井琢也: 蛍光プローブ ーランタノイド金属の蛍光を用いた高感度臨床診断薬の開発ー, 脈管学, 46, 743-748 (2006).
2. 長野哲雄: バイオイメージングプローブの開発と生体への応用に関する研究, 薬学雑誌, 126, 901-913 (2006).
3. 竹田亮, 平田恭信: メタボリックシンドロームにおける高血圧と腎障害。Mebio 23:41-45 (2006).
4. 平田恭信: 血管内皮機能障害 NO. 日本臨床 64 (suppl 5):254-258 (2006).
5. 長田太助, 平田恭信: 循環生理活性物質 心血管系における AMP-activated protein kinase の役割。日本臨床 64 (suppl 5):143-150 (2006).
6. 平田恭信: 高血圧合併症の抑制をめざして 内科 98:390-392 (2006).
7. 平田恭信, 久代登志男, 林晃一, 石光俊彦: 座談会 降圧薬の選択-最近の進歩 内科

- 98:493-505 (2006).
8. 平田恭信：利尿薬-高血圧における使い方- *Medicina* 43:1538-1540 (2006).
 9. 住吉徹、伊藤貞嘉、下条文武、秋澤忠男、長谷部直幸、平田恭信：Cardio-Renal Syndrome. *Pharma Medica* 24:169-176 (2006).
 10. 平田恭信：Cardiorenal syndrome における血管病因と液性因子 *生体の科学* 57：595-597 (2006).
 11. 平田恭信：Cardiorenal Insufficiency における新規循環調節ペプチドの意義。循環制御 27:305-311 (2006).
 12. 平田恭信：心疾患危険因子の治療-高血圧-。性差からみた女性の循環器疾患診療（天野恵子、山口徹編） *Medical View* 社 pp110-117 (2006).
 13. 平田恭信：アンジオテンシン変換酵素阻害薬。内科学（金澤一郎、北原光夫、山口徹、小俣政男編） *医学書院* pp128-130 (2006).
 14. 長野哲雄：酸化ストレスマーカーの測定、蛍光法、*日本医学出版*、89-94 (2007).
 15. 上野 匡、浦野泰照、長野哲雄、“分子イメージングプローブの開発”、*日本臨床*、65、247-252 (2007).
 16. 小島宏建、長野哲雄、“一酸化窒素 (NO) プローブ群の開発”、*PNE 蛋白質 核酸 酵素*、52、1534-1539 (2007) .
 17. 渡辺昌文、平田恭信：心不全治療薬併用療法-β遮断薬を中心とした併用- *日本臨床* 65 (suppl 5):129-133 (2007).
 18. 武田憲文、平田恭信：心房性ナトリウム利尿ペプチド 主要薬剤各論-特徴、作用機序、薬物動態、適応・禁忌、臨床成績、副作用- *日本臨床* 65 (suppl 5): 110-114 (2007).
 19. 平田恭信：心疾患における慢性腎臓病(CKD) 腎と透析 2007; 62: 893-898.
 20. 平田恭信：血圧異常 *内科* 99: 1075-1081 (2007).
 21. 平田恭信：最新の高血圧診療-血圧管理基準は妥当か、さらに低い基準は必要か- *Modern Physician* 27: 587-593 (2007).
 22. 平田恭信：注目される用語の解説 二次性高血圧。動脈硬化予防 6: 99-101 (2007).
 23. 平田恭信：血管内皮機能を測定すれば何がわかるのか？ *心エコー*8: 624-632 (2007).
 24. 山下尋史、平田恭信：狭心症の臨床と予防管理。 *産業医学ジャーナル* 30: 18-24 (2007).
 25. 斉藤幹、平田恭信：CCUにおける輸液と薬物療法 腎と透析 63(増刊号)：310-316 (2007).
 26. 加藤昌義、平田恭信：心疾患の輸液 腎と透析 63(増刊号)：378-382 (2007).
 27. 平田恭信：高血圧診療ガイドライン2007。今日の治療指診2007年版（山口徹、北原光夫、福井次矢編集） *医学書院* 東京 pp1496-1499 (2007).
 28. 平田恭信：グレリンと急性腎不全。 *Annual Review 腎臓* 2007 *中外医学社* 東京 pp128-132 (2007).
 29. 平田恭信：内皮由来血管拡張物質。血管内皮細胞をめぐる疾患（島田和幸編） *真興交易* 東京 pp56-67 (2007).
 30. Kazuki Kiyose, Hirotatsu Kojima and Tetsuo Nagano：“Functional Near-Infrared Fluorescent Probes”, *Chem. Asian J.*, 3, 506-515 (2008).
 31. Takuya Terai and Tetsuo Nagano, “Fluorescent Probes for Bioimaging Applications”, *Current Opinion in Chemical Biology*, 12, 515-521 (2008).
 32. 長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、“化合物ライブラリー”、*Medical Science Digest*、34、432-433 (2008).
 33. 長野哲雄、“大学における創薬研究に必要な基盤は何か -大学でなぜ薬が作れないのか-”、*現代化学*、5月号 (2008).
 34. 長野哲雄、花岡健二郎、“MRI 用センサー分子の分子設計・化学合成”、*化学フロンティア*⑩ 新しい地平をひらく分析手法の最前線、*化学同人* (2008).
 35. 平田恭信、“心血管イベントの抑制を考える-Cardiorenal Syndrome の成因と治療-”、*内科*、101、I-III (2008).
 36. 平田恭信、“ACE 阻害薬と ARB の腎保護作用に違いはあるか?”、*腎と透析*、64、401-403

- (2008).
37. 平田恭信、"血管作動性物質の病態生理の理解と臨床応用の進歩"、細胞、40、296-297 (2008).
 38. 波多野将、平田恭信、"肺高血圧症治療薬。心血管診療のエクセレンス"、矢崎義雄 監修、日本医師会雑誌、137 (suppl 1)、S263-S266 (2008).
 39. 平田恭信、"高血圧緊急症。新・図解説急・応急処置ガイド"、Medical Practice、25 (suppl)、636-642 (2008).
 40. 長田太助、平田恭信、"アルドステロンによる催炎症作用と血管障害作用"、Mebio、25、44-53 (2008).
 41. 平田恭信、"血圧異常者の保健指導と医療指導の実際。産業医学ジャーナル"、31、33-37 (2008).
 42. 平田恭信、"心機能低下による腎機能障害。心腎関連の病態理解と診療"、磯部光章、佐々木成 編、羊土社、p. 40-p. 49 (2008).
 43. Tetsuo Nagano, "Bioimaging Probes for Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species", *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 45, 111-124 (2009).
 44. 上野 匡、長野哲雄、"分子の蛍光性制御と蛍光プローブ開発 1, 2 & 3"、「薬学分析科学の最前線」日本薬学会物理系薬学部会分析化学担当教員会議編、162-167 (2009).
 45. 浅沼大祐、小林久隆、長野哲雄、浦野泰照、"分子標的蛍光プローブを利用したがんの特異的なイメージング法" 『がん分子標的治療研究マニュアル』日本がん分子標的治療学会編。
 46. 浅沼大祐、小林久隆、長野哲雄、浦野泰照、"新しいがん細胞 *in vivo* イメージング法の開発"、Cancer Frontier「分子標的時代における分子診断、イメージング、遺伝子検査」医薬ジャーナル社、Vol.11.
 47. 長野哲雄、"創薬をめざした構造生物学とケミカルバイオロジーの融合研究"、「PNE 蛋白質核酸酵素」、54、1439-1440 (2009).
 48. 加藤昌義、平田恭信：心筋梗塞・狭心症の二次予防：血圧管理。Mebio 26:30-35 (2009).
 49. 平田恭信：研究室紹介 東京大学大学院循環器内科。血圧 16:290-291 (2009).
 50. 平田恭信：本態性高血圧の成因-腎臓以外の立場から-。日本腎臓学会誌 51:422-427 (2009).
 51. 長田太助、平田恭信：新規 ARB に期待するもの：血管保護関連因子。血圧 16:495-501 (2009).
 52. 平田恭信：循環生理活性物質の最新知見 血管作動性物質-生合成、分泌、生理作用- NO。日本臨牀 67 (増刊号 6 高血圧):199-203 (2009).
 53. 平田恭信：血管内皮機能異常に対する治療戦略。分子心血管病 10:401-406 (2009).
 54. 内野悠一、平田恭信、永井良三：高血圧症の成因。医学と薬学 62: 5-12 (2009).
 55. 里中弘志、平田恭信：専門医へのコンサルト-私のタイミングとコツ- 高血圧。内科 104:1053-1059 (2009).
 56. 今井靖、小川直美、西村敬史、加藤昌義、武田憲文、平田恭信、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、高本眞一：東京大学医学部附属病院におけるマルファン症候群専門外来 包括的な診療体制の実践。呼吸と循環 57: 1099-1103 (2009).
 57. 今井靖、小川直美、平田恭信：アンギオテンシン II 受容体拮抗薬が Marfan 症候群における大動脈起始部拡張の進行を抑制する 内科 103:390-392 (2009).
 58. 平田恭信：高血圧診療ガイドライン 2004。今日の診療指診 2009 年版 山口徹、北原光夫、福井次矢編集 医学書院 東京 p.1561-p.1564 (2009).
 59. 平田恭信：血圧異常。コンパクト内科学 井上修二、上原誉志夫、金澤真雄、川口実、代田常道 編、金芳堂、京都、p. 128-135 (2009).
 60. 平田恭信：第一選択薬の選び方。高血圧診療ハンドブック、浦信行編、羊土社、東京、p. 22-23 (2009).
 61. 平田恭信：合併症ごとにみた第一選択薬。高血圧診療ハンドブック、浦信行編、羊土社、東京、p. 37-42 (2009).

62. 平田恭信：降圧薬の選択。高血圧治療薬ハンドブック、浦信行編、羊土社、東京、p. 36-37 (2009)。
63. 佐原真、平田恭信：腎血管性高血圧。高血圧、小室一成編、羊土社、東京、p. 271-278 (2009)。
64. Tetsuo Nagano : "Development of Fluorescent Probes for Bioimaging Applications", **The Proceedings of the Japan Academy, Series B**, 86, .837-847 (2010). (DOI: 10.2183/pjab.86.837)
65. Kenjiro Hanaoka, "Development of responsive lanthanide-based magnetic resonance imaging and luminescent probes for biological applications", **Chem. Pharm. Bull.**, 58, 1283-1294 (2010)。
66. 平田恭信：心臓 CT 時代を迎えて 心臓 43:111-113, 2011.
67. 牧尚孝, 平田恭信：電解質異常と疾患 心不全と電解質異常 Mebio 28:53-60, 2011.
68. 永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、今井靖、波多野将、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、平田恭信：臨床医学の展望 2011 循環器病学 日本医事新報 4534:45-58, 2011.
69. 平田恭信：高血圧治療ガイドライン 2009。今日の治療指診 2011 年版 山口徹、北原光夫、福井次矢編集 医学書院 pp1764-1767, 2011.
70. 平田恭信：内科治療ピットフォール 高血圧 内科 106:1028-1033, 2010.
71. 平田恭信：心疾患における腎機能障害とその治療 腎と透析 69:451-455, 2010.
72. 永井良三、山下尋史、絹川弘一郎、安喰恒輔、八尾厚史、宇野漢成、竹中克、鈴木順一、平田恭信：臨床医学の展望 2010 循環器病学 日本医事新報 4478:34-45 (2010)。
73. 平田恭信：降圧薬の選択の仕方。循環器研修ノート、永井良三編、診断と治療社、東京、p. 722-724 (2010)。
74. 平田恭信：慢性腎臓病と心血管疾患。循環器病学-基礎と臨床-、川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編、西村書店、東京、p. 1120-1131 (2010)。
75. 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄 "創薬研究基盤としての化合物ライブラリーの構築" 化学工業, 62, 36-42 (2010)
76. 長野哲雄 "ケミカルバイオロジーは何を目指すか" 化学と工業, 64, 030-033 (2011)

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 77 件、国際会議 7 件)

[国際]

1. Hirotatsu Kojima, "Development of fluorescent probes for nitric oxide" Pacificchem 2005, (Hawaii, 2005.12.17) .
2. Hirata Y: "Cytokine release and vascular dysfunction in metabolic syndrome" 2nd World Congress 2006 International Academy of Cardiovascular Sciences (Sapporo, 2006.7.14-16).
Symposium: Atherosclerosis and coronary heart diseases
3. Hirata Y: "Vascular action of adrenomedullin in ischemia and endothelial dysfunction"
The 21st Century COE Program 2006 COE International Symposium of University of Miyazaki (Miyazaki, 2006.8.29) .
Physiologically Active Peptides Controlling Biological Systems
4. Nagata D, Takahashi M, Hirata Y: "Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial nitric oxide synthase activity"
The 21st Meeting of the International Society of Hypertension Satellite Symposium (Takarazuka, 2006.10.20-21).
5. Tetsuo Nagano: "Development of Bioimaging Probes"
The 4th COE International Symposium (Tokyo, 2006.11.13-14).
6. Tetsuo Nagano: "Development of Probes for Bioimaging and Biomarkers"
AIMECS07 (Istanbul Turkey, 2007.7.8-11).

7. Tetsuo Nagano : Development of Bioimaging Probes Based on Rational Molecular Design and Its Biological Applications
2008 Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea (Seoul, KOREA 2008. 10. 23-24) .

[国内]

1. 長野哲雄：蛍光イメージングは薬物活性にどのように有効か
第 33 回薬物活性シンポジウム、オーガナイザー・講演（新潟県新潟市（朱鷺メッセ）2005. 10. 5)
2. 長野哲雄：生体情報を捕らえるバイオイメージング蛍光プローブ
第 49 回日本薬学会関東支部大会、招待講演（東京都清瀬市（明治薬科大学）2005. 10. 8)
3. 長野哲雄：有機化学で生命現象を捉える－分子イメージングの研究の最前線
分子薬学セミナー、講演（千葉県野田市（東京理科大学）、2005. 10. 25)
4. 長野哲雄：光イメージングとケミカルバイオロジー
21 世紀 COE プログラム「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」シンポジウム、招待講演（北海道札幌市（北海道大学）2005. 11. 17)
5. 長野哲雄：有機化学で生命現象を捉える－蛍光可視化プローブの分子設計法－
有機合成化学協会関東支部主催、有機合成化学ミニシンポジウム、招待講演（千葉市（千葉大学）2005. 11. 22)
6. 小島宏建：蛍光分子イメージング
第 29 回未来医学研究会大会、招待講演（東京都新宿区（東京女子医科大学）2006. 3. 11)
7. 平田恭信：Cardiorenal Insufficiency における新規循環調節ペプチド発見の意義
第 27 回循環制御医学会（東京 2006. 5. 19-20）
シンポジウム：体液性因子と循環制御：from cell to bedside
8. 平田恭信. 市民公開講座 高血圧と言われたら－高血圧の合併症を防ぐために－
第 79 回日本薬理学会（横浜市：2006. 3. 11)
9. 長田太助, 高橋政夫, 島津章, 平田恭信, 成瀬光栄：<シンポジウム：アルドステロンと生活習慣病における臓器障害> アルドステロンの血管障害作用の分子機構と血管特異的 11 β -HSD2 過剰発現マウスの開発
第 79 回日本内分泌学会学術総会（神戸 2006. 5. 19)
10. 竹田亮, 平田恭信：メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能障害と炎症性サイトカイン
第 6 回日本 NO 学会（東京 2006. 5. 25-26）
シンポジウム：NO/酸化ストレスとメタボリックシンドローム
11. 長野哲雄：パーオキシナイトライト特異的蛍光プローブの開発
第 6 回日本 NO 学会（東京 2006. 5. 25-26)
12. 長野哲雄：蛍光可視化バイオプローブの開発とその生体系への応用
日本化学会関東支部講演会（東京 2006. 6. 28)
13. 長野哲雄：日本における Chemical Biology 研究
文部科学省タンパク 3000 プロジェクト第 5 回産学連携フォーラム（仙台 2006. 6. 30)
14. 長野哲雄：ケミカルバイオロジーが拓く新たな世界
東京カンファレンス 2006（千葉 2006. 9. 1)
15. 長野哲雄：バイオイメージングプローブの開発と生体へ応用に関する研究
ゲノム創薬フォーラムキーテクノロジー2006（京都 2006. 9. 19)
16. 長野哲雄：Chemical Biology と Molecular Imaging
疾患プロテオミクス研究会（東京 2006. 11. 6)
17. 長野哲雄：細胞を見る、分子を見る－分子イメージング技術の最先端－
第 27 回日本医学会総会（大阪 2007. 4. 6)
18. 長野哲雄：バイオイメージングプローブ創製における光誘起電子移動機構の有用性

- 日本分析化学会第 68 回分析化学討論会 (宇都宮 2007. 5. 16)
19. 長野哲雄：大学における新たなバイオ研究の胎動ーケミカルバイオロジー研究ーゲノム創薬フォーラム第 17 回談話会 (東京長井記念ホール 2007. 6. 5)
 20. 長野哲雄：新規生体可視化プローブの創製と応用研究
蓬庵社講演会 (大阪 2007. 7. 4)
 21. 長野哲雄：分子イメージングと創薬
第 23 回創薬セミナー (八ヶ岳 2007. 7. 26)
 22. 長野哲雄：亜鉛バイオイメージングプローブの開発とその応用
メタロチオネイン及びメタロバイオサイエンス研究 2007 (徳島 2007. 9. 28)
 23. 長野哲雄：バイオイメージングで新たな生命科学研究を切り開く
バイオ・ナノテクフォーラム ～未来への挑戦～ (日本化学会 2007. 10. 16)
 24. 長野哲雄：ユニークな光化学原理に基づくバイオイメージング
日本化学会関東支部特別講演 (東京 2007. 11. 12)
 25. 長野哲雄：バイオイメージングの最先端研究
第 3 回学際領域における分子イメージングフォーラム (早稲田大学国際会議場 2007. 11. 13)
 25. 長野哲雄：新原理によるがんの光イメージング
トピックス研究会 (横須賀 2007. 11. 26)
 26. 長野哲雄：大学で創薬研究は可能か？
酸化ストレス学会関東支部大会 (昭和大学 2007. 12. 14)
 27. 長野哲雄：タンパク質の制御化合物の創製
ターゲットタンパク研究プログラムシンポジウム (東京国際フォーラム 2008. 2. 12)
 28. 長野哲雄：がんの光分子イメージング
第 26 回高峰カンファレンス (ホテルパシフィック東京 2008. 2. 16-17)
 29. 小島宏建、長野哲雄：NO の化学と蛍光プローブの開発
第 29 回日本フリーラジカル学会学術集会 日本過酸化脂質・フリーラジカル学会
第 31 回大会 合同学会 (名古屋 2007. 6. 9)
 30. 小島宏建：一酸化窒素蛍光プローブの開発と応用
第 7 回日本抗加齢医学会総会 (京都 2007. 7. 20)
 31. 小島宏建：分子プローブによる細胞イメージング
薬理学サマーセミナー2007 (三島 2007. 8. 12)
 32. 小島宏建：In vivo イメージングを目指した近赤外蛍光プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 28)
 33. 長野哲雄：NO 研究におけるバイオイメージング
第 8 回日本 NO 学会学術集会 (仙台, 2008. 5. 9-10)
 34. 長野哲雄：光線力学療法の実質の意味での新展開
昭和大学第 2 回マスタース研究会 (東京, 2008. 8. 7)
 35. 長野哲雄：バイオイメージングは新たな生命科学を切り開く
第 1 回東京工業大学バイオ計測研究会 (横浜, 2008. 8. 29)
 36. 長野哲雄：蛍光分子イメージングプローブの開発と応用
第 29 回日本レーザー医学会 (八王子, 2008. 11. 16)
 37. 藤田英雄, 安東治郎, 森田敏宏, 高橋政夫, 山下尋史, 平田恭信, 永井良三：非心臓
手術前における心機能評価の実際 東京大学医学部附属病院における術前心機能評価と
血行再建の成績
第 56 回日本心臓病学会 (東京, 2008. 09. 07-09)
 38. 清末有宏, 平田恭信, 今井靖, 興梠貴英, 高橋政夫, 藤田英雄, 森田敏宏, 安東治郎,
永井良三：腎機能障害と心血管病 現状と対策 腎機能障害と冠動脈疾患重症度の相互
関係
第 56 回日本心臓病学会 (東京, 2008. 09. 07-09)

39. 縄田寛, 師田哲郎, 高本眞一, 平田恭信, 今井靖, 西村敬史, 加藤昌義, 武田憲文, 賀藤均, 竹下克志, 永原幸, 後藤順, 赤羽正章, 前田恵理子, 中島淳: マルファン症候群の診断と治療の進歩 東京大学医学部附属病院「マルファン外来」の現状
第56回日本心臓病学会(東京, 2008.09.07-09)
40. 大野貴之, 高本眞一, 本村昇, 小野稔, 藤田英雄, 安東治郎, 森田敏弘, 平田恭信, 永井良三, 加藤聡, 廣瀬晶, 重枝崇志: 糖尿病網膜症患者に対する冠血行再建術後長期生命予後 CABG vs. PCI
第56回日本心臓病学会(東京, 2008.09.07-09)
41. 長野哲雄: タンパク質の生産・解析・インシリコスクリーニングに基づく制御化合物創出への挑戦
ターゲットタンパク研究プログラム(TPRP)公開シンポジウム(東京, 2009.1.15)
42. 長野哲雄: バイオイメーキング蛍光プローブの分子設計とプローブのがんイメーキングへの応用
京都府立医科大学研究開発センター第8回学術講演会(京都, 2009.1.21)
43. 長野哲雄: バイオイメーキングにおけるプローブの開発研究とその生体系への応用
第42回日本痛風・核酸代謝学会総会(東京, 2009.2.20)
44. 長野哲雄: バイオイメーキングにおけるプローブの開発研究とその生体系への応用
日本血栓止血学会&日本血管生物医学会ジョイントシンポジウム(福岡, 2009.6.5)
45. 長野哲雄: バイオイメーキングプローブの開発とその生体系へ応用に関する研究
第62回日本酸化ストレス学会学術集会(福岡, 2009.6.11-12)
46. 長野哲雄: 分子イメーキング研究の最前線 - 百聞は一見に如かず -
東京薬科大学講演会(東京, 2009.6.26)
47. 長野哲雄: 分子イメーキング研究の最前線 - 一点突破全面展開 -
東京大学先端科学技術研究センター講演会(東京, 2009.7.3)
48. 長野哲雄: 小分子を用いたバイオイメーキング- 医学と薬学の融合研究 -
東京大学医学系研究科講演会(東京, 2009.9.3)
49. 長野哲雄: 蛍光プローブによるがんイメーキング
ゲノム創薬フォーラム第23回談話会(東京, 2009.9.7)
50. 長野哲雄: 大規模化合物ライブラリーと創薬化学
「蛋白質科学の未来を拓く」学融合研究推進シンポジウム(東京, 2009.9.27)
51. 長野哲雄: 1. Development of Various Bioimaging Probes Based on Rational Molecular Design; 2. Approach to Drug Discovery Based on Large-scale Chemical Library
第36回構造活性相関シンポジウム(東京, 2009.11.12)
52. 長野哲雄: バイオイメーキング研究の最近の進歩
第3回名城大学がんプロフェッショナル養成プラン(名古屋, 2009.12.12)
53. 長野哲雄: 分子技術「バイオ系・医療系」の分子技術
科学技術未来戦略ワークショップ講演会(東京, 2009.12.17)
54. 花岡健二郎: 生体分子の動的可視化プローブの開発とその応用
東京大学大学院新領域創成科学研究科附属バイオイメーキングセンター談話会(柏, 2009.12.1)
55. 花岡健二郎: バイオイメーキングへの応用を目指した機能性ランタノイド金属イオン錯体の開発研究
日本薬学会第130年会(岡山, 2010.3.28-30)
56. 大庭成喜, 平田恭信: エリスロポイエチンのNOを介した虚血再灌流腎障害軽減作用(シンポジウム)
第9回日本NO学会(静岡: 2009.5.8-9)
57. 平田恭信, 清末有宏, 佐原真, 永井良三: 冠動脈疾患と慢性腎臓病(シンポジウム)
第13回日本心不全学会(福岡: 2009.10.30-11.1)
58. 平田恭信: 心腎連関とBNP(モーニングレクチャー)

- 第 13 回日本心不全学会 (福岡 : 2009. 10. 30-11. 1)
59. 平田恭信 : 配合薬時代の薬物療法の進め方-ARB/利尿薬合剤の有用性
第 33 回日本高血圧学会 (福岡, 2010. 10. 15-7)
 60. 今井靖、小川直美、武田憲文、西村敬史、加藤昌義、森田啓行、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、高本眞一、平田恭信、永井良三: マルフアン症候群に対する遺伝子診断と包括的診療体制
第 58 回日本心臓病学会 (東京, 2010. 09. 17-19)
 61. 藤田英雄、大野貴之、木下修、安東治郎、重枝崇志、加藤聡、平田恭信、高本眞一、永井良三: 冠危険因子としての糖尿病網膜症: 糖尿病に対する新たなアプローチ
第 58 回日本心臓病学会 (東京, 2010. 09. 17-19)
 62. 安東治郎、小栗淳、森田敏宏、藤田英雄、山下尋史、平田恭信、永井良三、本村昇、小野稔: 非保護左主幹部病変に対するシロリムス溶出性ステント留置の初期および中期治療成績 -PCIとCABGの比較検討-
第 58 回日本心臓病学会 (東京, 2010. 09. 17-19)
 63. 花岡健二郎、生体内を動的に可視化する蛍光プローブの開発、平成 22 年度生理学研究所研究会 (岡崎, 2010. 10. 5-6)
 64. 長野哲雄 : 生物機能制御化合物ライブラリー機構の現状と展望-大学における創薬研究-
東京大学医科学研究所特別ミニシンポジウム(東京, 2010.2.15)
 65. 長野哲雄 : 化合物ライブラリーに基づく大学創薬研究
第 83 回日本薬理学会年会 (大阪, 2010. 3. 16)
 66. 長野哲雄 : 創薬基盤設備の充実に向けて-創薬は分子科学と分子技術の融合研究-
日本化学会・科学技術振興機構合同特別公開シンポジウム(大阪, 2010.3.27)
 67. 長野哲雄 : 創薬を進化・深化させる有機化学の力量-最先端イメージング研究-
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 29)
 68. 長野哲雄 : 有機化学を基盤とした生命科学研究
名古屋市立大学大学院講義 (名古屋, 2010. 4. 21)
 69. 長野哲雄 : 岐路に立つ日本の医薬品産業-大学における創薬研究・教育-
PBI 教室特別セミナー (東京, 2010. 5. 25)
 70. 長野哲雄 : 最先端研究基盤事業プロジェクト-化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備-
文部科学省ライフサイエンス委員会 (東京, 2010. 6. 25)
 71. 長野哲雄 : 蛍光プローブ開発の最先端研究
積水メディカル講演 (茨城, 2010. 8. 23)
 72. 長野哲雄 : セッション II 創薬の新しい方法論- Drug Discovery: Based on Public Library with Large-scale Chemical Compounds-
第 15 回静岡健康・長寿学術フォーラム (静岡, 2010. 10. 15)
 73. 長野哲雄 : ケミカルバイオロジー、その新しい潮流にみる最前線-バイオイメージング研究の *in vitro* から *in vivo* への展開-
第 4 回慶応義塾大学理工学部ハイテクリサーチセンターシンポジウム (神奈川, 2010. 11. 6)
 74. 長野哲雄 : 新薬学教育における学士力、博士力-4 年制学科に続く大学院(修士課程、博士後期課程)の構築-
日本学会会議公開シンポジウム (東京, 2010. 11. 22)
 75. 長野哲雄 : 生物機能制御化合物ライブラリー機構の現状と将来展望
第 1 回スクリーニング学研究会 (東京, 2010. 11. 26)
 76. 鈴木淳一、森下竜一、江頭健輔、伊藤宏、平田恭信、永井良三、磯部光章: 血管内膜肥厚制御の基礎と臨床 遺伝子治療による血管傷害後内膜肥厚の制御 基礎実験から長期経過観察された臨床試験の結果まで。
第 51 回日本脈管学会 (旭川, 2010. 10. 14-16)

77. 平田恭信：心腎連関とバイオマーカー
第59回日本医学検査学会(神戸：2010.5.22-23)

② 口頭発表 (国内会議 137 件、国際会議 25 件)

[国際]

1. Nagata D, Takahashi M, Hirata Y, Naruse M: Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial nitric oxide synthase activity
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Fukuoka, 2006.10.15-19)
2. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Diverse contribution of bone marrow-derived cells to vascular remodeling between systemic arteries injured mechanically and pulmonary vasculature injured by monocrotaline combined with subpneumonectomy.
79th American Heart Association Scientific Sessions (Chicago, 2006.11.12-15)
3. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: The potential therapeutic efficacy of cyclic GMP-specific phosphodiesterase-5 inhibition for angiogenesis in a mouse hindlimb ischemia model.
79th American Heart Association Scientific Sessions (Chicago, 2006.11.12-15)
4. Daisuke Asanuma, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Hisataka Kobayashi :Highly Selective Cancer Cell Optical Imaging with Precisely Designed “Smart” Fluorescence Probes.
Joint Molecular Imaging Conference (Providence USA, 2007.9.8-11)
5. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: The KATP-channel opener, nicorandil, attenuates monocrotaline-induced endothelial damage in pulmonary vasculature through the enhanced expressions of eNOS and anti-apoptotic factors via PI3K/Akt and MAPK pathways.
米国心臓協会学術集会 (Orlando USA, 2007.11.4-7)
6. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Neointimal hyperplasia after mechanical endovascular injury is augmented through angiotensin II-mediated regional vascular inflammation via activation of the JNK pathway.
81st American Heart Association Scientific Sessions 2009 New Orleans, USA, 2008.11.8-12)
7. Takuya Terai, Mitsuyasu Kawaguchi, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of functional luminescent lanthanide complexes for medical and pharmaceutical applications
AIMECS09 (Queensland, AUSTRALIA, 2009.8.23-27)
8. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Ono M, Hirata Y, Kyo S, Nagai R: Preoperative clinical profiles predict prognosis after left ventricular assist device implantation.
13th Annual Scientific Meeting Heart Failure Society of America (Boston, USA, 2009.9.13-16)
9. Suzuki J, Ogawa M, Honda, Maemura K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Beta-blocker treatment to regulate impaired circadian rhythm is critical for the treatment of congestive heart failure in Dahl rats.
The 6th Congress of Asian Sleep Research Society (Osaka, Japan, 2009.10.26)
10. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Renin angiotensin system plays a crucial role in the development of myocardial ischemia/reperfusion injury with a condition of renal failure in mice.
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA,

2009. 11. 14-17)
11. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A critical role of bradykinin in the murine model of contrast media-induced nephropathy.
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)
 12. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Yamaguchi Y, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: The effects of pharmacological PAI-1 inhibition in acute and chronic rejection in murine cardiac allografts.
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)
 13. Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Fukuda T, Nagasaki M, Monzen K, Uno K, Kato M, Meguro K, Shiga T, Maemura K, Masuda N, Hirata Y, Nagai R: Improvement of Plasma Pentraxin3 following cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular diseases.
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)
 14. Kazuki Kiyose, Tomomi Nakamura, Mayumi Kajimura, Makoto Suematsu, Hiroaki Nishimatsu, Yasunobu Hirata, Tetsuo Nagano : Development of Hypoxia-sensitive fluorescnet Probes for Real-time Ischemia Imaging in vivo
The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (京都, 2010. 6. 14-18)
 15. Masayo Sakabe, Nibuyuki Kosaka, Makoto Mitsunaga, Mikako Ogawa, Peter L. Choyke, Daishuke Asanuma, Mako Kamiya, Tetsuo Nagano, Hisataka Kobayashi, Yasuteru Urano : Fast-responding and sensitive fluorescence in vivo imaging of cancer by using a novel protease probe for gamma-glutamyltransferase
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010. 9. 8-11)
 16. Masahiro Abo, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of a fluorescence probe for hydrogen peroxide
SFRBM' s 17th Annual Meeting (Florida, USA, 2010. 11. 17-21)
 17. Suzuki J, Masumura M, Nagashima A, Ogawa M, Shichiri M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A critical role of salusin- β in suppressing angiogenesis after myocardial infarction and ischemia reperfusion injury.
83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010. 11. 7-10)
 18. Suzuki J, Ogawa M, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: A Direct Renin Inhibitor Significantly Improves Survival and Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in the Condition of Renal Failure.
83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010. 11. 7-10)
 19. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M: Enhanced angiogenesis in adventitia promotes plaque formation in abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice.
83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010. 11. 7-10)
 20. Hasumi E, Iwata H, Kohro T, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R: Change in levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow up predicts in stent restenosis after drug-eluting stent (des) implantation.
83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010. 11. 7-10)

21. Iwata H, Sata M, Ando J, Fujita H, Sawaki D, Takahashi M, Hirata Y, Nagai R: Significant correlation between primitive cells in intracoronary thrombi in patients with myocardial infarction and lesion progression. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
22. Nakajima T, Kurano M, Takano H, Iida H, Fukuda T, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R: Acute high-intensity exercise releases myeloperoxidase and pentraxin3 from peripheral neutrophils in healthy subjects. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
23. Suzuki J, Ogawa M, Hishikari K, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: The anti-inflammatory mechanism of prostaglandin E2 receptor 4 activation in rat experimental autoimmune myocarditis. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
24. Matsumoto K, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Regulatory T lymphocyte transfer attenuates cardiac dysfunction after myocardial ischemia in mice. 83th American Heart Association Scientific Sessions 2010 (Chicago, USA, 2010.11.7-10)
25. Ogawa N, Imai Y, Takeda N, Takazawa Y, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y: Mitogen-activated protein kinase signaling pathways are enhanced in human aortic aneurysmal tissue in Marfan syndrome. The 59th Annual Scientific Session of American College of Cardiology (Florida, USA, 2010.3.14-16)

[国内]

1. 小松兼介、浦野泰照、長野哲雄：イミノクマリンを用いた波長変化型蛍光プローブの開発
日本薬学会第126年会（仙台市（仙台市戦災復興記念館） 2006.3.30）
2. 浦野泰照、上野匡、長野哲雄：光誘起電子移動に基づくパーオキシナイトライト高選択蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会（東京 2006.5.8）
3. 浦野泰照、神谷真子、長野哲雄：論理的設計法に基づく高感度 β -ガラクトシダーゼ蛍光プローブの開発
第1回日本分子イメージング学会学術集会（京都 2006.5.23）
4. 神谷真子、浦野泰照、小林久隆、長野哲雄：高感度 β -ガラクトシダーゼ蛍光プローブを用いた *in vivo* 癌イメージング
第19回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡 2006.8.1-3）
5. 小島宏建、清瀬一貴、長野哲雄：*In vivo* イメージングを目指したレシオ型蛍光プローブの開発
日本分析化学会第55年会（豊中 2006.9.20）
6. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：機能的 bioluminescence imaging プローブの開発
日本分析化学会第55年会（豊中 2006.9.20）
7. 浦野泰照、上野匡、長野哲雄：光誘起電子移動に基づくパーオキシナイトライト高選択蛍光プローブの論理的開発
第21回生体機能関連化学シンポジウム（京都 2006.9.27-30）
8. 長田太助、高橋政夫、平田恭信、成瀬光栄：内皮型 NO 合成酵素活性抑制を介したアル

- ドステロンによる血管内皮障害機序に関する検討.
第 35 回日本心脈管作動物質学会学術総会 (宇都宮 : 2006. 2. 18)
9. 長田太助, 高橋政夫, 平田恭信:アルドステロンの血管平滑筋細胞アポトーシス誘導作用の研究 - 活性酸素種依存性の機序に関する検討 -
第 6 回日本 NO 学会学術総会 (東京 : 2006. 5. 25)
 10. 長田太助, 高橋政夫, 平田恭信:アルドステロンによる内皮型 NO 合成酵素活性抑制を介した血管内皮細胞障害機序に関する研究.
第 6 回日本 NO 学会学術総会 (東京 : 2006. 5. 25)
 11. 長田太助, 沢井邦子, 中筋三佳子, 田上哲也, 臼井健, 島津章, 高橋政夫, 平田恭信, 成瀬光栄. アルドステロンと生活習慣病における臓器障害 アルドステロンの血管障害作用の分子機構と血管特異的 11 β -HSD2 過剰発現マウスの開発.
第 79 回日本内分泌学会 (神戸 : 2006. 5. 19-21)
 12. 宮下和久, 金子恵, 平田恭信, 古寺理恵, 国見基榮, 鈴木正志, 石井策史, 後藤淳郎, 西山敬介. 透析患者の長期生命予後予測因子としての血漿ナトリウム利尿ペプチドと血清アルブミン値の意義
第 49 回日本腎臓学会 (東京 : 2006. 6. 14-16)
 13. 大庭成喜, 要伸也, 日野雅予, 揚國昌, 長瀬美樹, 鈴木越, 平田恭信, 藤田敏郎. 小胞体障害を介した酸化ストレスによる糸球体上皮細胞障害の機序の解明.
第 49 回日本腎臓学会 (東京 : 2006. 6. 14-16)
 14. 平田恭信, 長田太助, 高橋政夫, 永井良三, 長野哲雄. メタボリック症候群における血管障害とサイトカイン
東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム (東京 : 2006. 11. 25)
 15. 長田太助, 高橋政夫, 平田恭信, 成瀬光栄. アルドステロンによる内皮型 NO 合成酵素活性抑制を介した血管内皮細胞障害機序に関する検討
第 35 回日本心脈管作動物質学会 (宇都宮 : 2006. 2. 18)
 16. Takahashi M, Suzuki E, Takeda R, Abe M, Nagai R, Hirata Y. Endogenous angiotensin II and tumor necrosis factor- α cooperatively promote neointimal formation in the injured artery.
第 70 回日本循環器学会 (名古屋 : 2006. 3. 24-26)
 17. 大野貴之, 高本眞一, 本村昇, 小野稔, 安東治郎, 森田敏弘, 藤田英雄, 平田恭信, 重枝崇志, 廣瀬晶. 非増殖性糖尿病網膜症病期での冠動脈血行再建術後 1 年成績 CABG vs. DES.
第 20 回日本冠疾患学会 (東京 : 2006. 12. 8-9)
 18. 松本拓也, 浦野泰照, 長野哲雄 : 蛍光を利用した Michael 付加反応触媒の HTS の構築
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 19. 八ッ繁明, 浦野泰照, 長野哲雄 : 光増感能の off/on 制御可能な新規 Rhodamine 骨格光増感剤の開発
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 20. 寺井琢也, 浦野泰照, 長野哲雄 : 希土類金属錯体を用いた新規長寿命 pH プローブの開発
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 21. 浅沼大祐, 浦野泰照, 長野哲雄, 浜幸寛, 小山佳成, 小林久隆 : 新規蛍光 pH プローブの開発に基づく、がんの特異的蛍光 in vivo イメージング
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 22. 梅田暢大, 浦野泰照, 長野哲雄 : 4 位置換 BODIPY 類の特性とその機能性蛍光分子母核としての有用性
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 23. 高倉栄男, 浦野泰照, 長野哲雄 : 機能性 bioluminescence プローブの開発とその応用
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)

24. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：光誘起電子移動を蛍光制御原理とする高活性ケージドフルオレセイン類の開発
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
25. 富樫将高、浦野泰照、小島 宏建、五十嵐一衛、長野 哲雄：Eu³⁺錯体を母核とするアクロレイン検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
26. 富安里江、浦野泰照、長野哲雄：グルクロン酸抱合反応を可視化する蛍光プローブの開発（その 2）
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28）
27. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：蛍光プローブの母核として有用な新規 BDP 骨格の開発と応用
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
28. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：近赤外領域でレシオ測定可能な機能性蛍光プローブの開発と応用
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
29. 藍澤早希子、清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：蛍光共鳴エネルギー移動を利用した pH 感受性近赤外蛍光プローブの開発
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
30. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：新規ミトコンドリア局在性 hROS 蛍光プローブの開発
日本薬学会第 127 年会（富山 2007. 3. 28-30）
31. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：エステル加水分解反応を可視化する蛍光プローブの開発と応用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会（京都 2007. 5. 9-10）
32. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：高活性ケージドフルオレセイン類の開発に基づく低侵襲性単一細胞蛍光ラベル化の実現
第 68 回分析化学討論会（宇都宮 2007. 5. 19-20）
33. 浅沼大祐、浦野泰照、長野哲雄、浜幸寛、小山佳成、小林久隆：至適 pKa を有する酸性環境検出蛍光プローブの開発と特異的がん in vivo イメージング
第 68 回分析化学討論会（宇都宮 2007. 5. 19-20）
34. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：ローダミン骨格を有する抗光褪色性活性酸素検出蛍光プローブの開発と生物応用
第 68 回分析化学討論会（宇都宮 2007. 5. 19-20）
35. 神谷真子、浦野泰照、小林久隆、長野哲雄：新規 fluorescein 骨格に基づいた高感度蛍光プローブの開発と癌蛍光イメージングへの応用
第 20 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京 2007. 7. 2-4）
36. 寺井琢也、浦野泰照、長野哲雄：赤外領域に蛍光を有する新規長寿命 pH プローブの開発
日本分析化学会 第 56 年会（徳島 2007. 9. 19-21）
37. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄：血中の酸化ストレス評価を目的とした新規高感度アクロレイン蛍光プローブの精密設計
日本分析化学会 第 56 年会（徳島 2007. 9. 19-21）
38. Tanaka K, Sata M, Hirata Y, Nagai R: Perivascular adipose tissues anatomically communicate with atherosclerotic lesions via vasa vasorum: possible link of adipo-vascular axis.
第 71 回日本循環器学会（神戸, 2007. 3. 15-17）
39. Shiga T, Maemura K, Imai Y, Takeda N, Ando J, Morita T, Manabe I, Hayashi D, Sugiyama A, Hirata Y, Kodama T, Nagai R: Long pentraxin 3 (PTX3) is more specific than C-reactive protein (CRP) as a marker for vascular inflammation.

- 第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
40. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: cGMP-specific phosphodiesterase-5 inhibition enhances angiogenesis via the synthesis of vascular endothelial growth factor and the recruitment of endothelial progenitor cells.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
41. 長田太助, 高橋政夫, 服部良之, 清末有宏, 佐田政隆, 永井良三, 平田恭信: アルドステロンによる内皮障害のトリガーとしての NF- κ B 活性化機序に関する検討
第 7 回日本 NO 学会 (大津, 2007. 5. 17-18)
42. 長田太助, 沢井邦子, 中筋三佳子, 田上哲也, 臼井健, 島津章, 高橋政夫, 平田恭信, 成瀬光栄: アルドステロンと生活習慣病における臓器障害 アルドステロンの血管障害作用の分子機構と血管特異的 11 β -HSD2 過剰発現マウスの開発.
第 80 回日本内分泌学会 (東京, 2007. 6. 14-16)
43. 清末有宏, 今井靖, 山下尋史, 藤田英雄, 森田敏宏, 安東治郎, 綾部征司, 高橋政夫, 平田恭信, 永井良三: 冠動脈病変枝数と腎機能障害の関連の検討.
第 55 回日本心臓病学会 (千葉, 2007. 10. 10-12)
44. 長田太助, 高橋政夫, 服部良之, 清末有宏, 佐田政隆, 永井良三, 平田恭信: NF- κ B を介したアルドステロンによる血管障害の分子機序に関する検討.
第 30 回日本高血圧学会 (沖縄, 2007. 10. 25-27)
45. 長田太助, 高橋政夫, 清末有宏, 佐田政隆, 永井良三, 平田恭信: アルドステロンによる血管内皮障害の分子機序 NF- κ B を介した系に関する検討.
第 11 回日本心血管内分泌代謝学会 (東京: 2007. 11. 16)
46. 川村直輝, 浦野泰照, 長野哲雄: 蛍光 on/off 時空間制御可能な新規小分子ラベル化剤の開発
日本分析化学会 第 56 年会 (徳島 2007. 9. 19-21)
47. 花岡健二郎, 菊地和也, 長野哲雄: 蛍光性ランタノイド金属イオン錯体を用いた時間分解蛍光イメージング法の開発
第 57 回錯体化学討論会 (名古屋 2007. 9. 25)
48. 浅沼大祐, 浦野泰照, 長野哲雄, 浜幸寛, 小山佳成, 小林久隆: 酸性環境検出蛍光プローブの開発に基づく、がんの特異的 in vivo イメージング
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
49. 富樫将高, 浦野泰照, 小島宏建, 五十嵐一衛, 長野哲雄: 酸化ストレス評価を目的とした新規アクロレイン蛍光プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
50. 松本拓也, 浦野泰照, 長野哲雄: 新規 thiol 修飾蛍光色素の開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
51. 梅田暢大, 浦野泰照, 長野哲雄: 4 位置換 BODIPY 類の新規特性に基づくケージド化合物の開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
52. 川村直輝, 浦野泰照, 長野哲雄: 蛍光 on/off 時空間制御可能な新規小分子ラベル化剤の開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
53. 小出裕一郎, 浦野泰照, 長野哲雄: 細胞小器官選択的 ROS 検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
54. 八ッ繁明, 浦野泰照, 長野哲雄: 抗体によるデリバリーを利用したがん細胞特異的光増感剤の開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
55. 安保真裕, 浦野泰照, 長野哲雄: 過酸化水素特異的蛍光プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
56. 和泉沙希, 浦野泰照, 長野哲雄: 新規活性酸素種検出蛍光プローブの開発

- 日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
57. 黄色大悲、小島宏建、長野哲雄：近赤外領域で測定可能な活性酸素プローブの開発と応用
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
58. 川口充康、小島宏建、寺井琢也、岡部隆義、長野哲雄：時間分解蛍光測定法に基づく阻害剤スクリーニングを指向した DPP4 活性検出プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
59. 坂部雅世、小松兼介、浦野泰照、寺井琢也、長野哲雄：イミノクマリンを母核に用いた新規蛍光プローブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
60. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：新規 GST 活性検出蛍光プローブの開発とその応用
第 69 回分析化学討論会 (名古屋, 2008. 5. 15-16)
61. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄：シアニン色素の活性酸素感受性の検討とこれに基づく新しい活性酸素検出プローブの開発
第 69 回分析化学討論会 (名古屋, 2008. 5. 15-16)
62. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：細胞応用可能な GST 活性検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
63. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：Glutathione S-transferase (GST) 活性検出蛍光プローブの開発と応用
第 6 回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京, 2008. 5. 30-31)
64. 和泉沙希、浦野泰照、長野哲雄：細胞内滞留性を改善した、新規 hROS 検出蛍光プローブの開発
第 21 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (札幌, 2008. 8. 6-8)
65. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：生細胞内のエステル加水分解反応を蛍光レシオイメーキング法によって可視化する有機小分子プローブの開発と応用
日本分析化学会第 57 年会 (福岡, 2008. 9. 10-12)
66. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄：Thiol 修飾蛍光色素の論理的設計と応用
日本分析化学会第 57 年会 (福岡, 2008. 9. 10-12)
67. 和泉沙希、浦野泰照、長野哲雄：Calcein 骨格に着目した新規活性酸素種検出蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 57 年会 (福岡, 2008. 9. 10-12)
68. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄：イミノクマリンを母核に用いた新規蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 57 年会 (福岡, 2008. 9. 10-12)
69. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Phosphodiesterase-5 inhibition and cGMP promote ischemia-induced angiogenesis through inducing vascular endothelial growth factor production via the hypoxia inducible factor-1 pathway.
第 72 回日本循環器学会 (福岡, 2008. 3. 28-3. 30)
70. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Genetic deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates hyperlipidemia-induced atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice.
第 72 回日本循環器学会 (福岡, 2008. 3. 28-3. 30)
71. 長田太助, 高橋政夫, 清末有宏, 佐田政隆, 永井良三, 平田恭信: AMP-activated protein kinase (AMPK) による低酸素誘導性血管内皮細胞アポトーシスの抑制機序の検討
第 8 回日本 NO 学会 (仙台, 2008. 5. 9-10)
72. 志賀太郎, 前村浩二, 今井靖, 齊藤哲也, 網谷英介, 中尾倫子, 安東治郎, 森田敏宏,

- 真鍋一郎, 相良三奈, 宮本恭子, 伊藤行夫, 平田恭信, 児玉龍彦, 永井良三: Long pentraxin3 (PTX3) は不安定狭心症で高値を示し、心血管イベント発症の予測因子となる
第 56 回日本心臓病学会 (東京, 2008. 09. 07-09)
73. 小川陽子, 高橋都, 小野稔, 西村隆, 許俊鋭, 平田恭信, 高本眞一, 永井良三: 補助人工心臓を装着した心不全患者の心理・社会的状況および離脱・心臓移植への意思決定に関する分析
第 56 回日本心臓病学会 (東京, 2008. 09. 07-09)
74. 大庭成喜, 平田恭信, 藤田敏郎: Simvastatin による AT1 受容体発現調節を介した尿管間質障害保護作用の検討
第 51 回日本腎臓学会誌 (福岡, 2008. 05. 30-06. 01)
75. 清瀬一貴, 長野哲雄: 還元反応に基づく低酸素環境選択的検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第 4 回年会 (神戸, 2009. 5. 18-19)
76. 清瀬一貴, 長野哲雄: 低酸素環境特異的な還元状態を測定可能な蛍光プローブの開発
第 62 回日本酸化ストレス学会学術集会 (福岡, 2009. 6. 11-12)
77. 高倉栄男, 浦野泰照, 長野哲雄: 生体応用を目指した活性酸素検出生物発光プローブの開発と応用
第 22 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (岐阜, 2009. 7. 15-17)
78. 小出裕一郎, 浦野泰照, 長野哲雄: 新規ローダミン骨格に基づいた近赤外蛍光イメージングプローブの開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム (福岡, 2009. 9. 13-15)
79. 高倉栄男, 浦野泰照, 長野哲雄: 新規活性酸素検出生物発光プローブの開発と *in vivo* イメージングへの応用
日本分析化学会第 58 年会 (札幌, 2009. 9. 24-26)
80. 黄色大悲, 小島宏建, 寺井琢也, 長野哲雄: 新規近赤外蛍光プローブを用いた酸化ストレスの *in vivo* イメージング
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
81. 川口充康, 岡部隆義, 寺井琢也, 藤川雄太, 青木淳賢, 小島宏建, 長野哲雄: 新規 NPP6 活性検出蛍光プローブの開発と阻害剤スクリーニング
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
82. 坂部雅世, 浦野泰照, 長野哲雄: 閉環、開環を制御原理とする新規プロテアーゼ活性検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
83. 市川裕樹, 浦野泰照, 長野哲雄: 酵素活性を認識して選択的細胞死を導く activatable 光増感剤の開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
84. 篠倉潔, 上野匡, 高倉栄男, 坪井貴司, 浦野泰照, 長野哲雄: 新規 luciferin を用いた細胞外 ATP の可視化技術の開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
85. 小嶋良輔, 高倉栄男, 浦野泰照, 長野哲雄: 生物発光によるマルチカラーイメージングを目指した Aminoluciferin 誘導体の開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
86. 鈴木聡文, 下西学, 郭伸, 多田幸雄, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄: ALS の病因仮説である RNA 編集率低下の改善を目指したスクリーニング系の構築
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
87. 平林和久, 花岡健二郎, 長野哲雄: イミノ二酢酸を用いた His tag 検出蛍光プローブ開発に向けた基礎的検討
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
88. 牧英里, 寺井琢也, 長野哲雄: アビジンとの結合制御を目指した新規ビオチン誘導体の

開発研究

- 日本薬学会第 130 年会(岡山, 2010. 3. 28-30)
89. 小川直美, 今井靖, 西村敬史, 加藤昌義, 武田憲文, 縄田寛, 竹谷剛, 師田哲郎, 原一雄, 興梠貴英, 高橋祐二, 後藤順, 高本眞一, 平田恭信, 永井良三: マイクロアレイを用いたマルファン症候群原因遺伝子 FBN1 の遺伝子診断の有用性
第 46 回日本臨床分子医学会(東京, 2009. 04. 12-13)
 90. 長田太助, 永井良三, 平田恭信: AMP キナーゼによる無酸素誘導性血管内皮細胞アポトーシス抑制機序の検討
第 82 回日本内分泌学会(前橋, 2009. 04. 23-25)
 91. 長田太助, 清末有宏, 平田恭信: アルドステロンによるオステオポンチンの転写調節機序に関する検討
第 82 回日本内分泌学会(前橋, 2009. 04. 23-25)
 92. 大庭成喜, 鈴木越, 平田恭信, 藤田敏郎: miR-200 family による尿細管間質障害軽減作用
第 52 回日本腎臓学会(横浜, 2009. 6. 3-5)
 93. 小川直美, 今井靖, 西村敬史, 加藤昌義, 武田憲文, 縄田寛, 竹谷剛, 師田哲郎, 原一雄, 興梠貴英, 高橋祐二, 後藤順, 辻省次, 高本眞一, 平田恭信, 永井良三: マルファン症候群におけるマイクロアレイを用いた高速大量シーケンス法の有用性
第 54 回日本人類遺伝学会(東京, 2009. 9. 23-26)
 94. 清末有宏, 長田太助, 高橋政夫, 里中弘志, 平田恭信, 永井良三: アルドステロンの催炎症作用の細胞内機序の解析
第 32 回日本高血圧学会(大津, 2009. 10. 1-3)
 95. Sahara M, Sata M, Nakamura K, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Genetic deletion of angiotensin-converting enzyme 2 exacerbates neointimal hyperplasia after wire-mediated endovascular injury with regional severe inflammation
第 73 回日本循環器学会(2009. 3. 20-22 大阪)
 96. Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M: Augmented angiogenesis in adventitia promotes plaque progression in apolipoprotein e-deficient mice
第 73 回日本循環器学会(2009. 3. 20-22 大阪)
 97. Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Fukuda T, Nagasaki M, Kato M, Meguro K, Shiga T, Maemura K, Sagara M, Hirata Y, Nagai R: Cardiac rehabilitation improves plasma pentraxin3 level in patients with cardiovascular disease
第 73 回日本循環器学会(2009. 3. 20-22 大阪)
 98. 花岡健二郎, 村松泰明, 山根健浩, 田村啓太, 足立雄哉, 宮下保司, 平田恭信, 長野哲雄: 動脈硬化診断を目指した MRI プローブの開発
第 5 回日本分子イメージング学会学術集会(大津, 2010. 5. 22-2)
 99. 清瀬一貴, 中村智実, 梶村眞弓, 末松誠, 西松寛明, 平田恭信, 長野哲雄: 低酸素環境検出蛍光プローブを用いた in vivo 虚血イメージング
第 5 回日本分子イメージング学会学術集会(大津, 2010. 5. 22-23)
 100. 寺井琢也, 浦野泰照, 長野哲雄: 光誘起電子移動による希土類金属錯体の発光制御とセンサーへの応用
2010 年光化学討論会(千葉, 2010.9.8-10)
 101. 平林和久, 花岡健二郎, 長野哲雄: タンパク質の特異的蛍光ラベル化を目指した新規蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 59 年会(仙台, 2010.9.15-17)
 102. Daisuke Asanuma, Mako Kamiya, Mikako Ogawa, Nibuyuki Kosaka, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Peter L. Choyke, Hisataka Kobayashi, Tetsuo Nagano: Intraoperative detection of peritoneal metastases in mouse models with novel fluorescence probes for β -galactosidase
第 69 回日本癌学会学術集会(大阪, 2010.9.22-24)

103. 中島敏明、蔵野美葉、飯田陽子、高野治人、長谷川貴亮、森田敏宏、福田平、前村浩二、平田恭信、永井良三：急性高強度筋力トレーニングは顆粒球のPTX3及び myeloperoxidase (MPO) を放出する
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
104. 目黒美葉、麻生妙子、飯田陽子、福田平、目黒健太郎、森田敏宏、平田恭信、永井良三、中島敏明：長期有酸素運動は虚血性心疾患患者の酸化ストレスを改善する
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
105. 小川真仁、鈴木淳一、平田恭信、磯部光章、永井良三：レニンアンジオテンシン系の活性化はマウス腎不全合併心筋梗塞の進展において重要な役割を担っている
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
106. 鈴木淳一、小川真仁、櫻井馨、平田恭信、磯部光章、永井良三：歯周病菌感染による血管リモデリングの促進とその機序の解明
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
107. 荷見映理子、岩田洋、興梠貴英、安東治郎、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）症例における血漿BNP値経過の再狭窄予測因子としての有用性
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
108. 今井靖、柳元伸太郎、亀山祐美、飯島勝矢、秋下雅弘、安東治郎、藤田英雄、酒造正樹、Guillaume Lopez、森田啓行、矢作直樹、平田恭信、永井良三、山田一郎：脈波伝播速度法を応用した持続収縮期血圧モニタリング法の有用性
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
109. 岩田洋、安東治郎、興梠貴英、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行症例の中・長期予後に対するシロスタゾール投与の効果検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
110. 長田太助、明城正博、平田恭信：ARB による NO 産生増加作用の機序の検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
111. 縄田寛、師田哲郎、竹谷剛、本村昇、村上新、小野稔、高本眞一、今井靖、小川直美、西村敬史、加藤昌義、平田恭信、兵藤博信：拳児希望のあるマルファン症候群患者に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応及び周産期管理に関する考察
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
112. 志賀太郎、絹川弘一郎、波多野将、八尾厚史、西村隆、平田恭信、許俊鋭、小野稔、永井良三：TOYOB0型左室補助人工心臓からの離脱試験では負荷時の心係数の評価が重要である
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
113. 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：クラリスロマイシンは MMP 活性阻害により心筋虚血再灌流後心室リモデリングを抑制する
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
114. 鈴木淳一、小川真仁、平田恭信、磯部光章、永井良三：プロスタグランジン E2 受容体 EP4 作動薬による心筋炎後心室リモデリングの制御
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
115. 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、平田恭信、永井良三：腹部大動脈未破裂瘤の最大短径とアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬との関係について
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
116. 中山敦子、森田啓行、安東治郎、藤田英雄、重松邦宏、宮田哲郎、平田恭信、永井良三：腹部大動脈瘤破裂と冠動脈疾患との関連についての検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）

117. 岩田洋、安東治郎、興梠貴英、澤城大悟、高橋政夫、藤田英雄、平田恭信、永井良三：PCI（経皮的冠動脈インターベンション）後、慢性期の高感度CRP高値と長期予後の関連についての検討
第58回日本心臓病学会（東京，2010.09.17-19）
118. Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Katoh M, Takeda N, Kohro T, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Hirata Y, Nagai R: Development of a high-throughput microarray-based resequencing system and its application to genetic analysis of 58 Japanese probands with Marfan syndrome.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
119. Hatano M, Yao A, Shiga T, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R: Imatinib is a potential drug for patients with pulmonary arterial hypertension.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
120. Kato N, Kinugawa K, Shiga T, Hatano M, Yao A, Hirata Y, Kazuma K, Nagai R: Differential factors independently predict cardiac events of heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
121. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: The inhibition of a cGMP-degrading pathway augments ischemia-induced angiogenesis through the proliferation of late-outgrowth endothelial progenitor cells.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
122. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 augments vascular diseases through angiotensin II-mediated regional vascular inflammation via activation of the JNK pathway.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
123. Nagashima A, Ogawa M, Suzuki J, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Telmisartan attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction via alteration of PPAR- γ activity.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
124. Tanaka T, Iwata H, Kohro T, Ando J, Fujita H, Morita H, Hirata Y, Nagai R: Combined therapy of calcium-channel blocker and statin lead favorable prognosis in patients after percutaneous coronary intervention.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
125. Nakajima T, Ogawa M, Suzuki J, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Pharmacological repression of plasminogen activator inhibitor-1 enhances myocardial remodeling after ischemia reperfusion injury.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
126. 長田太助，清末有宏，平田恭信：血管平滑筋細胞におけるアルドステロンのオステオポンチン誘導作用の分子機序。
第40回日本心脈管作動物質学会（高松市，2011.2.4-5）
127. Ishizaka N, Imai Y, Saito K, Hirata Y, Nagai R: Chronic periaortitis and IgG4-related disease: A newly emerging clinical entity.
第42回日本動脈硬化学会（岐阜市，2010.7.15-16）
128. 長田太助，平田恭信：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による NO 産生機序に関する検討
第53回日本腎臓学会（神戸：2010.6.16-18）
129. 花房規男，藤田英雄，野入英世，平田恭信，藤田敏郎：導入患者における冠動脈病変の予測因子についての検討 当院における検討
日本透析医学会雑誌（神戸：2010.6.18-20）
130. 富田淑美、浦野泰照、長野哲雄：新規9位修飾ピロニンY誘導体の光学特性とその応用

- 日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
131. 小嶋良輔、浦野泰照、高倉栄男、長野哲雄：生体深部における高感度な発光イメージングを目指した、組織透過性に優れる分子内BRET型新規近赤外生物発光基質の開発
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 132. 鈴木聡文、下西学、岡部隆義、長野哲雄：肺高血圧症治療薬開発を目指した探索研究
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 133. 平林和久、花岡健二郎、下西学、長野哲雄：タンパク質の特異的蛍光ラベル化を目指した新規蛍光プローブの開発
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 134. 明珍琢也、花岡健二郎、長野哲雄：高感度MMP活性イメージング近赤外蛍光プローブの開発
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 135. 坂本裕樹、江頭慎一郎、小島宏建、岡部隆義、下西学、徳永文稔、岩井一宏、長野哲雄：直鎖状ポリユビキチンによるNF- κ Bの活性化を制御する機能性化合物の探索
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 136. 朴文、花岡健二郎、清瀬一貴、中村智実、梶村真弓、末松誠、西松寛明、平田恭信、長野哲雄：低酸素感受性蛍光プローブの開発とその応用
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)
 137. 平田智也、寺井琢也、下西学、長野哲雄：タンパク質を選択的にラベル化できるK+応答性蛍光プローブの開発
日本薬学会第131年会(静岡, 2011. 3. 28-31)

③ ポスター発表 (国内会議 280 件、国際会議 78 件)

[国際]

1. Yasuteru Urano, Mako Kamiya, Kojiro Kanda, Tetsuo Nagano: Rational and Flexible Design Strategies of Novel Fluorescence Probes Based on the Evolution of Fluorescein Molecule
21st IUPAC Symposium on Photochemistry (Kyoto 2006. 4. 2-7)
2. Kiyose, K., Kojima, H., Nagano, T: Development of ratiometric fluorescent sensors with tricarbocyanine chromophore
21st IUPAC Symposium on Photochemistry (Kyoto 2006. 4. 2-7)
3. Yasuteru Urano, Mako Kamiya, Tasuku Ueno, Yu Gabe, Ken-ichi Setsukinai, Tetsuo Nagano: Rational Development of Novel Fluorescence Probes Based on Photoinduced Electron Transfer
第2回生命化学国際会議 (ISBC2006) (Hyogo 2006. 8. 6-9)
4. Kojima, H., Osaki, T., Yamada, R., Ikegaya, Y., Matsuki, N. and Nagano, T. : Development of fluorescent probes for nitric oxide as an intercellular messenger
13th Biennial Congress Society for Free Radical Research-International (SFRRRI 2006) (Davos 2006. 8. 15-19)
5. Tasuku Ueno, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of Highly Selective Fluorescence Probes for Monitoring Nitritative Stress Including Peroxynitrite
13th Biennial Congress Society for Free Radical Research-International (SFRRRI 2006)
(Davos 2006. 8. 15-19)
6. Yasuteru Urano, Suguru Kenmoku, Tasuku Ueno, Ken-ichi Setsukinai, Tetsuo Nagano: Rational Development of Activatable Fluorescence Probes for Reactive Oxygen Species
The 5th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging (Hawaii 2006. 8. 30-9. 3)

7. Kensuke Komatsu, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of ratiometric fluorescence probes using iminocoumarin as a novel fluorophore
The 5th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging (Hawaii 2006.8.30-9.3)
8. Kojima, H., Kiyose, K. and Nagano, T: Development of ratiometric near-infrared fluorescent sensors
The Fifth Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging (Hawaii 2006.8.30-9.3)
9. Takuya Terai, Yasuteru Urano, Kazuya Kikuchi, Tetsuo Nagano : RATIONAL DESIGN OF LONG-LIVED LUMINESCENCE PROBES USING LANTHANIDE COMPLEXES
International Conference on f-elements (Wroclaw 2006.9.4-9)
10. Kojima, H., Kiyose, K. and Nagano, T: Development of near-infrared fluorescent probes for nitric oxide and zinc ion.
Optical Imaging 2006 (Bethesda 2006.9.25-27)
11. Hideo Takakura, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Rational design strategy of functional bioluminescence probes
14th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (San Diego 2006.10.15-18)
12. Takeda R, Suzuki E, Takahashi M, Oba S, Nagai R, Hirata Y: Sodium loading promotes vascular inflammation via calcineurin activation in normotensive and hypertensive rats.
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Fukuoka, 2006.10.15-19)
13. Takahashi M, Suzuki E, Takeda R, Oba S, Abe M, Nagata D, Nagai R, Hirata Y: Role of reactive oxygen species in angiotensin II- and tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammation and neointimal formation.
The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Fukuoka, 2006.10.15-19)
14. Tanaka K, Sata M, Hirata Y, Nagai R: Perivascular adipose tissues anatomically communicate with atherosclerotic lesions via vasa vasorum; possible link of adipo-vascular axis.
79th American Heart Association Scientific Sessions (Chicago, 2006.11.12-15)
15. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Nicorandil, an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats.
79th American Heart Association Scientific Sessions (Chicago, 2006.11.12-15)
16. Kojima, H., Kiyose, K., Sasaki, E., Nishimatsu, H., Hirata, Y. and Nagano, T :
Development of near-infrared fluorescent probes for nitric oxide and zinc ion.
BiOS 2007-SPIE Photonics West (San Jose 2007.1.20-25)
17. Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Establishment of rational and flexible design strategy for highly sensitive fluorescence probes
58th Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy (PittCon 2007) (Chicago 2007.2.25-3.2)
18. Mako Kamiya, Yasuteru Urano, Hisataka Kobayashi, Tetsuo Nagano: Highly selective fluorescence imaging of tumor by using precisely designed fluorescence probe
Gordon Research Conference 2007, Bioorganic Chemistry (New Hampshire, USA 2007.6.10-15)
19. Toru Komatsu, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Rational Design of Ratiometric

- Fluorescent Probes that Visualize Ester Cleavage Reaction
Japan-Swiss Chemical Biology Symposium (Switzerland 2007.6.24-25)
20. Tomonori Kobayashi, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Highly Activatable and Rapidly Releasable Caged Fluorescein Derivatives
Gordon Research Conference, Chemical Sensors & Interfacial Design (Newport, RI, USA 2007. 7. 29-8. 3)
 21. Hirotatsu Kojima, Kazuki Kiyose, Sakiko Aizawa, Tetsuo Nagano: Development of near-infrared fluorescent probes for pH.
234th ACS National Meeting (Boston, USA 2007. 8. 19)
 22. Hirotatsu Kojima, Kazuki Kiyose, Sakiko Aizawa, Tetsuo Nagano: Development of near-infrared fluorescent probes for in vivo bioimaging
10th Conference on Methods and Applications of Fluorescence (Salzburg, Austria 2007. 9. 9-12)
 23. Kenjiro Hanaoka, Kazuya Kikuchi, Tetsuo Nagano: A time-resolved, long-lived luminescence microscopy employing luminescent lanthanide probes
Joint Molecular Imaging Conference (Providence, USA 2007.9.8-11)
 24. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, Koki Morishita, Akira Hasegawa, Koichi Karaki, Hirofumi Matsui, Yoshinori Harada, Tetsuro Takamatsu, Tetsuo Nagano: development of fluorescence probe for diagnosis of cancers in early stage
Joint Molecular Imaging Conference (Providence, USA 2007.9.8-11)
 25. Kazuki Kiyose, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano: Development and application of ratiometric fluorescent probes in near-infrared region for in vivo imaging
Joint Molecular Imaging Conference (Providence, USA 2007.9.8-11)
 26. Hideo Takakura, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of functional bioluminescence probe based on the concept of luminescence quenching
Joint Molecular Imaging 2007 Conference (Providence, USA 2007.9.8-11)
 27. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Design and Synthesis of Fluorescent Probes for Selective Detection of Highly Reactive Oxygen Species in Mitochondria of Living Cells
SFRBM (Washington DC, USA 2007. 11. 14-19)
 28. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Acceleration of hyperlipidemia-induced atherosclerosis in apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme 2 double-knockout mice
80th American Heart Association Scientific Sessions (Orlando, 2007.11.4-7)
 29. Shiga T, Maemura K, Imai Y, Kawanami D, Takeda N, Ando J, Morita T, Manabe I, Hayashi D, Sugiyama A, Miyamoto K, Sagara M, Ito Y, Yamazaki T, Hirata Y, Kodama T, Nagai R: Long pentraxin3 (PTX3) is more specific than CRP as a marker for vascular inflammation.
80th American Heart Association Scientific Sessions (Orlando, 2007.11.4-7)
 30. Ohno T, Suematsu Y, Motomura N, Ono M, Fujita H, Ando J, Morita T, Hirata Y, Takamoto S: Long-term survival after coronary artery bypass versus percutaneous coronary intervention with bare metal stent implantation in patients with diabetic retinopathy.
80th American Heart Association Scientific Sessions (Orlando, 2007.11.4-7)
 31. Hideo Takakura, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Highly Luminescent, Color Tunable and Functional Substrate Scaffold of Firefly Luciferase.
15th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (Shanghai, CHINA 2008. 5. 13-17)

32. Naoki Kawamura, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of the Photo-Switchable Fluorescent ON/OFF Labelling Reagent.
XXIInd IUPAC SYMPOSIUM ON PHOTOCHEMISTRY (Gothenburg, SWEDEN 2008. 7. 28-8. 1)
33. Takuya Terai, Mitsuyasu Kawaguchi, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Functional luminescent lanthanide complexes for protease assays.
ACS 236th National Meeting & Exposition (Philadelphia, USA 2008. 8. 17-8. 22)
34. Takuya Matsumoto, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Fluorescence probe for thiol modification based on donorexcited photoinduced electron transfer.
ACS 236th National Meeting & Exposition (Philadelphia, USA 2008. 8. 17-8. 22)
35. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Boron dipyrromethene as a caging group photolyzed with 500nm green light.
ACS 236th National Meeting & Exposition (Philadelphia, USA 2008. 8. 17-8. 22)
36. Kenjiro Hanaoka, Kazuya Kikuchi, Tetsuo Nagano: A Gd³⁺-based MRI Contrast agent sensitive to β -galactosidase activity utilizing a RIME phenomenon.
World Molecular Imaging Congress (Nice, FRANCE 2008. 9. 10-13)
37. Kazuki Kiyose, Tetsuo Nagano: Development of fluorescent probes for detecting hypoxia.
World Molecular Imaging Congress (Nice, FRANCE 2008. 9. 10-13)
38. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of Enzymatically Activatable Photosensitizing Prodrug Based on Thiazole Orange.
World Molecular Imaging Congress (Nice, FRANCE 2008. 9. 10-13)
39. Takuya Terai, Yasuteru Urano, Mitsuyasu Kawaguchi, Tetsuo Nagano: Rational development of long-lived luminescence probes that detect enzyme activities in vitro.
EMBL Conference on Chemical Biology 2008 (Heidelberg, GERMANY 2008. 10. 8-11)
40. Tomonori Kobayashi, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of Novel Photoactivatable BODIPY Fluorophore Based on Photoinduced Electron Transfer.
EMBL Conference on Chemical Biology 2008 (Heidelberg, GERMANY 2008. 10. 8-11)
41. Toru Komatsu, Kai Johnsson, Tetsuo Nagano, Hiroyuki Okuno, Yasuteru Urano: Synthesis of fluorescently "activatable" ⁰⁶ -alkylguanine-DNA-alkyltransferase (AGT) labeling probes and their application to analysis of protein expression on cellular surface.
EMBL Conference on Chemical Biology 2008 (Heidelberg, GERMANY 2008. 10. 8-11)
42. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Hideshi Inoue, Tetsuo Nagano: Design and Synthesis of the Fluorescence Probes for Glutathione S-Transferase (GST) and Application for Activity imaging in live cells.
EMBL Conference on Chemical Biology 2008 (Heidelberg, GERMANY 2008. 10. 8-11)
43. Masataka Togashi, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, Kazuei Igarashi, Tetsuo Nagano: A Novel Fluorescence-based HTS System for Acrolein Based on Precisely Designed Chemical Probes and Resins.
EMBL Conference on Chemical Biology 2008 (Heidelberg, GERMANY 2008. 10. 8-11)
44. Kiyosue A, Hirata Y, Imai Y, Takahashi M, Kohro T, Nagai R: Mutual effects of renal function, hypertension and severity of coronary artery disease
18th International Society of Hypertension. (Berlin, 2008. 5. 15-19)
45. Nagata D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Sata M, Nagai R, Hirata Y: Molecular mechanism of aldosterone' s non-genomic intracellular responses
18th International Society of Hypertension. (Berlin, 2008. 5. 15-19)
46. Takahashi M, Suzuki E, Takeda R, Nagata D, Satonaka H, Kiyosue A, Nagai R, Hirata

- Y: Distinct intracellular mechanisms for angiotensin II- and tumor necrosis factor- α -induced stimulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression. 18th International Society of Hypertension (Berlin, GERMANY 2008. 5. 15-19)
47. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Uncaging with Green Light; boron dipyrromethene as a novel caging group photolized with long wavelength visible light.
Gordon Research Conferences 2009 (Bioorganic Chemistry) (New Hampshire, USA 2009. 6. 14-19)
48. Takuya Matsumoto, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: A Fluorescence-based, Rationally-designed, High Throughput Screening Tool for Development of Catalysts of Henry Reaction
16th European Symposium on Organic Chemistry (Prague, Czech Republic 2009. 7. 12-16)
49. Yoshimi Tomita, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Unusual pH-dependent absorption changes of C-9 Alkyl Substituted Rhodamine 110s
16th European Symposium on Organic Chemistry (Prague, Czech Republic 2009. 7. 12-16)
50. Mitsuyasu Kawaguchi, Takuya Terai, Rei Utata, Miki Kato, Keiko Tsuganezawa, Akiko Tanaka, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano: Development of a Novel Fluorescent Probe for Fluorescence Correlation Spectroscopic Detection of Kinase Inhibitors
AIMECS09 (Queensland, AUSTRALIA, 2009. 8. 23-27)
51. Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano: Design and synthesis of a highly sensitive fluorescent chemosensor for zinc ion based on an ICT-based approach
2009 World Molecular Imaging Congress (Montréal, CANADA 2009. 9. 23-26)
52. Kazuki Kiyose, Tetsuo Nagano: Novel hypoxia-sensitive probes with near-infrared fluorescent emission
2009 World Molecular Imaging Congress (Montréal, CANADA 2009. 9. 23-26)
53. Takehiro Yamane, Kenjiro Hanaoka, Yasuaki Muramatsu, Keita Tamura, Yusuke Adachi, Yasushi Miyashita, Tetsuo Nagano: Development of A Liver-specific Probe for MR and NIRF Dual Imaging
2009 World Molecular Imaging Congress (Montréal, CANADA 2009. 9. 23-26)
54. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Evolution of Group 14 Rhodamines as a Platform for Far-red to NIR Emitting Fluorescence Probes in Combination with PeT Strategy
2009 World Molecular Imaging Congress (Montréal, CANADA 2009. 9. 23-26)
55. Nakao T, Yao A, Hatano M, Shiga T, Sonoda M, Noguchi C, Kinugawa K, Hirata Y, Nagai R: Three dimensional echocardiography provides new indexes for the evaluation of pulmonary hypertension
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)
56. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M: Forced angiogenesis in adventitia promotes plaque formation in abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)
57. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Izumi Y, Hirata Y, Isobe M: Clarithromycin attenuates periodontal bacteria-induced abdominal aortic aneurysms with altered expression of matrix metalloproteinases
82th American Heart Association Scientific Sessions 2009 (Orlando, USA, 2009. 11. 14-17)

58. Daihi Oushiki, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Tetsuo Nagano : Development and Application of a Near-Infrared Fluorescence Probe for In Vivo Imaging of Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species
The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (京都, 2010.6.14-18)
59. Kenjiro Hanaoka, Takehiro Tamane, Kazuhisa Hirabayashi, Tetsuo Nagano : Development of a Small Molecule Based MRI contrast agent for Atherosclerotic Plaques
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010.9.8-11)
60. Daisuke Asanuma, Mako Kamiya, Mikako Ogawa, Nibuyuki Kosaka, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Peter L. Choyke, Hisataka Kobayashi, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano : Development of fluorescence activatable probes for α -galactosidase and their application as a diagnostic tool for the detection of peritoneal metastases of ovarian tumors in mouse models
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010.9.8-11)
61. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai, Moriaki Kusakabe, Kiyoshi Ohkawa, Hisashi Hashimoto, Tetsuo Nagano : Development of Novel NIR Fluorescent Dyes Based on Rhodamine and Their Application for In Vivo Tumor Imaging
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010.9.8-11)
62. Takehiro Yamane, Kenjiro Hanaoka, Yasuaki Muramatsu, Tetsuo Nagano : A Novel Approach for Cell-penetration of Gd^{3+} -based MRI Contrast Agents
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010.9.8-11)
63. Daihi Oushiki, Hirotatsu Kojima, Takuya Terai, Tetsuo Nagano : Development and Application of a Near-Infrared Fluorescence Probe for In Vivo Imaging of Reactive Oxygen Species
2010 World Molecular Imaging Congress (京都, 2010.9.8-11)
64. Takuya Terai, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Quenching of Infrared Luminescent Lanthanide Complexes by Intramolecular Photoinduced Electron Transfer
XXIII IUPAC Symposium in Photochemistry (Ferrara, Italy, 2010.7.11-16)
65. Yoshimi Tomita, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Unique Absorption Changes Posed by Structural Change of C-9 Alkyl Substituted Xanthene Derivatives
18th International Conference on Organic Synthesis (Bergen, Norway, 2010.8.1-6)
66. Kenjiro Hanaoka, Hiromi Sasaki, Tetsuo Nagano : Development of a fluorescence probe for Zn^{2+} based on the spirolactam ring-opening process of rhodamine derivatives
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010.9.22-25)
67. Takuya Terai, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of long-lived luminescence probes with near-infrared emission
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010.9.22-25)
68. Yuichiro Koide, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai, Hisashi Hashimoto, Kiyoshi Ohkawa, Moriaki Kusakabe, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of Novel NIR Fluorescent Dyes Based on Rhodamine and Their Application for In Vivo Tumor Imaging
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010.9.22-25)
69. Takehiro Yamane, Kenjiro Hanaoka, Keita Tamura, Yusuke Adachi, Yasushi Miyashita, Tetsuo Nagano : Development of Novel Cell-permeable Gd^{3+} -based MRI Contrast Agents
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010.9.22-25)
70. Mitsuyasu Kawaguchi, Takayoshi Okabe, Takuya Terai, Yuuta Fujikawa, Junken Aoki, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano : Development of Fluorescent NPP6 Probe and Novel

NPP6 Inhibitor

- EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010. 9. 22-25)
71. Kiyoshi Sasakura, Tasuku Ueno, Takashi Tsuboi, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano : Development of aminoluciferin derivatives and their applications for ATP secretion
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010. 9. 22-25)
 72. Yuki Ichikawa, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of a Novel Activatable Photosensitizer for Selective Photoablation of Cells Expressing β -galactosidase
EMBO Conference Series (Chemical Biology 2010) (Heidelberg, Germany, 2010. 9. 22-25)
 73. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of a Near-Infrared Fluorescence Probe Selective for Hypochlorous Acid Based on Si-Rhodamine and Its Applications to Biological Imagings
SFRBM' s 17th Annual Meeting (Florida, USA, 2010. 11. 17-21)
 74. Kenjiro Hanaoka, Hiromi Sasaki, Tetsuo Nagano : Development of a novel Fluorescence probe for Zn^{2+} based on the spirolactam ring-opening process of rhodamine derivatives
Pacifichem2010 (Hawaii, USA, 2010. 12. 15-20)
 75. Daisuke Asanuma, Mako Kamiya, Mikako Ogawa, Nibuyuki Kosaka, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Peter L. Choyke, Hisataka Kobayashi, Tetsuo Nagano : Development of fluorescence activatable probes for β -galactosidase and their application as a diagnostic tool for the detection of peritoneal metastases of ovarian tumors in mouse models
Pacifichem2010 (Hawaii, USA, 2010. 12. 15-20)
 76. Masahiro Abo, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of novel fluorescence probe for hydrogen peroxide
Pacifichem2010 (Hawaii, USA, 2010. 12. 15-20)
 77. Masayo Sakabe, Mikako Ogawa, Nobuyuki Kosaka, Hisataka Kobayashi, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano : Development of highly sensitive novel fluorescence probes to detect activity of protease based on unique intramoleculr spirocyclization and its application to tumor imaging in vivo
Pacifichem2010 (Hawaii, USA, 2010. 12. 15-20)
 78. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development and application of fluorescent, green light-activatable caged compound
2011 SPIE Photonic West (California, USA, 2011. 1. 22-27)

【国内】

1. 松本拓也、浦野泰照、正田卓司、長野哲雄：高感度チオール検出試薬の創製
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
2. 神谷真子、浦野泰照、長野哲雄：ウェスタンブロットに適用可能な高感度蛍光プローブの論理的開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
3. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：機能性 bioluminescence imaging プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
4. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：光誘起電子移動に基づく長波長光アンケージ可能なケージド化合物の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
5. 藤川雄太、浦野泰照、松井裕史、原田義規、高松哲郎、長野哲雄：早期がん診断を可能にする蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)

6. 小松兼介、浦野泰照、長野哲雄：イミノクマリンを用いた波長変化型蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
7. 上野匡、浦野泰照、長野哲雄：ニトロ化ストレスを高選択的に検出可能な蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
8. 富樫将高、浦野泰照、小島 宏建、五十嵐一衛、長野 哲雄：フルオレセインを母核とするアクロレイン検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
9. 砂原一公、浦野泰照、並木繁行、廣瀬謙造、長野哲雄：新しい原理に基づいたグルタミン酸可視化蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
10. 小島宏建、大崎隆、佐々木栄太、西松寛明、平田恭信、長野哲雄：一酸化窒素蛍光プローブの開発と応用
日本ケミカルバイオロジー研究会 第1回年会 (東京 2006. 5. 8-9)
11. 小島宏建、大崎隆、佐々木栄太、西松寛明、平田恭信、長野哲雄：一酸化窒素蛍光プローブの開発と応用
臨床応用を目指した産学連携セミナー3 分子細胞イメージングと疾患・創薬研究～ライブセルから *in vivo* への展開～ (東京 2006. 5. 11-12)
12. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：In vivo イメージングを目指したレシオ型蛍光プローブの開発
臨床応用を目指した産学連携セミナー3 分子細胞イメージングと疾患・創薬研究～ライブセルから *in vivo* への展開～ (東京 2006. 5. 11-12)
13. 小島宏建、大崎隆、佐々木栄太、西松寛明、平田恭信、長野哲雄：一酸化窒素蛍光プローブの開発と応用
第1回日本分子イメージング学会学術集会 (京都 2006. 5. 23-24)
14. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：In vivo イメージングを目指したレシオ型蛍光プローブの開発
第1回日本分子イメージング学会学術集会 (京都 2006. 5. 23-24)
15. 小島宏建、大崎隆、山田隆二、池谷裕二、松木則夫、長野哲雄：リン脂質をアンカーにもつNO 蛍光プローブ DAF-PIP-DPPE の開発
第6回日本NO学会学術集会 (東京 2006. 5. 25-26)
16. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：機能的 bioluminescence imaging プローブの開発
第24回生物発光化学発光研究会 (東京 2006. 7. 8)
17. 小松兼介、浦野泰照、長野哲雄：イミノクマリンを用いた波長変化型蛍光プローブの開発
第19回 バイオメディカル分析科学シンポジウム (福岡 2006. 8. 1-3)
18. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：長波長光アンケージ可能なケージド化合物の開発
2006年光化学討論会 (仙台 2006. 9. 10-12)
19. 上野匡、浦野泰照、長野哲雄：ニトロ化ストレス発生のリアルタイム解析を可能とする新規蛍光プローブの開発
日本分析化学会第55年会 (大阪 2006. 9. 20-22)
20. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄：thiol 定量を目的とした蛍光プローブの開発
日本分析化学会第55年会 (大阪 2006. 9. 20-22)
21. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：In vivo イメージングを目指した近赤外波長変化型蛍光プローブの開発
第21回生体機能関連化学・第9回バイオテクノロジー部会・第9回生命化学研究会合同シンポジウム (京都 2006. 9. 27-30)
22. 神谷真子、浦野泰照、小林久隆、長野哲雄：細胞内滞留性新規 β -galactosidase 蛍光

- プローブの開発と応用
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
23. 藤川雄太、浦野泰照、長野哲雄：GSTP 活性検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 24. 小松兼介、浦野泰照、長野哲雄：イミノクマリンを母核に用いた波長変化型亜鉛蛍光
プローブの生体応用
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 25. 砂原一公、浦野泰照、並木繁行、廣瀬謙造、長野哲雄：新規環境感受性蛍光プローブ
を用いたグルタミン酸可視化蛍光プローブの開発
日本薬学会第 127 年会 (富山 2007. 3. 28-30)
 26. 神谷真子、浦野泰照、小林久隆、長野哲雄：細胞内滞留型新規 β -galactosidase 蛍光
プローブを用いた癌蛍光イメージング法の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 8-9)
 27. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：新規フルオレセイン類を母核とする高活性ケージド
フルオレセイン類の創製
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 8-9)
 28. 寺井琢也、浦野泰照、長野哲雄：ランタノイド錯体を用いた新規長寿命 pH プローブの
開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 29. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：高感度 GSTP 活性検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 30. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄：蛍光プローブの精密設計に基
づく新規高感度アクロレイン検出法の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 31. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄：新規 thiol 修飾蛍光色素の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 32. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：近赤外波長変化型蛍光プローブの開発と応用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 33. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：新規機能性生物発光プローブの開発とその応用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 34. 藍澤早希子、清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：FRET を制御原理とする近赤外蛍光 pH
プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 35. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄：4 位置換 BODIPY 誘導体の特性に基づいた新規機能性蛍
光分子設計
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 36. 浅沼大祐、浦野泰照、長野哲雄、浜幸寛、小山佳成、小林久隆：細胞内酸性環境を認
識する新規蛍光プローブの開発とがんの特異的 *in vivo* イメージングへの応用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 37. 川村直輝、浦野泰照、長野哲雄：可逆的蛍光 on/off 制御可能な小分子ラベル化剤の開
発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 38. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：新規ミトコンドリア局在性 hROS 蛍光プローブの生
細胞への適用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 39. ハッ繁明、浦野泰照、長野哲雄：光増感能の Off/on 制御可能な新規 Rhodamine 骨格
光増感剤の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会 (京都 2007. 5. 9-10)
 40. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：BDP の蛍光特性に及ぼす 2,6 位置換基効果の検討とこ

- れに基づく蛍光プローブの開発
第 68 回分析化学討論会 (横浜 2007. 5. 19-20)
41. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄：新規時間分解蛍光プローブの開発による微量アクロレイン定量系の構築
第 68 回分析化学討論会 (横浜 2007. 5. 19-20)
 42. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄：新規蛍光プローブの開発による Michael 付加反応触媒の蛍光 High-Throughput Screening
第 68 回分析化学討論会 (横浜 2007. 5. 19-20)
 43. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄：4 位置換 BODIPY 誘導体の特性を活かした新規蛍光プローブの精密設計
第 68 回分析化学討論会 (横浜 2007. 5. 19-20)
 44. 川村直輝、浦野泰照、長野哲雄：可逆的蛍光 on/off 制御可能な新規ラベル化剤の開発
第 68 回分析化学討論会 (横浜 2007. 5. 19-20)
 45. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：ミトコンドリアに対する酸化ストレス可視化プローブの開発
第 29 回日本フリーラジカル学会／日本過酸化脂質・フリーラジカル学会第 31 回大会合同学会 (名古屋 2007. 6. 8-9)
 46. 神谷真子、浦野泰照、小林久隆、長野哲雄：細胞内滞留性新規 α -galactosidase 蛍光プローブの開発と応用
第 2 回日本分子イメージング学会 (福井 2007. 6. 28-29)
 47. 藤川雄太、浦野泰照、小島宏建、松井裕史、原田義規、高松哲郎、長野哲雄：早期がん診断を可能にする蛍光プローブの開発
第 2 回日本分子イメージング学会 (福井 2007. 6. 28-29)
 48. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：近赤外波長変化型蛍光プローブの開発と応用
第 2 回日本分子イメージング学会 (福井 2007. 6. 28-29)
 49. 浅沼大祐、浦野泰照、長野哲雄、浜幸寛、小山佳成、小林久隆：受容体介在性エンドサイトーシスを利用した、新規蛍光 pH プローブによるがんの特異的 in vivo イメージング
第 2 回日本分子イメージング学会 (福井 2007. 6. 28-29)
 50. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：ミトコンドリアに対する酸化ストレス可視化プローブの開発
第 2 回日本分子イメージング学会 (福井 2007. 6. 28-29)
 51. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：機能性生物発光プローブを用いた 2 種の酵素活性の同時検出
第 25 回生物発光化学発光研究会 (札幌 2007. 6. 30)
 52. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：高感度 GSTP 活性検出蛍光プローブの開発
第 20 回 バイオメディカル分析化学シンポジウム (東京 2007. 7. 4)
 53. 藤川雄太、浦野泰照、小島宏建、松井裕史、森下弘靖、長谷川晃、唐木幸一、原田義規、高松哲郎、長野哲雄：早期がん診断を可能にする蛍光プローブの開発
産学官連携を指向した最前線セミナー 分子細胞イメージングと疾患・創薬研究 (東京 2007. 7. 11-12)
 54. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：新規蛍光プローブの開発に基づいた in vivo イメージングへの展開
産学官連携を指向した最前線セミナー 分子細胞イメージングと疾患・創薬研究 (東京 2007. 7. 11-12)
 55. 浅沼大祐、浦野泰照、長野哲雄、浜幸寛、小山佳成、小林久隆：酸性環境検出蛍光プローブの開発とがんの特異的 in vivo イメージング
産学官連携を指向した最前線セミナー 分子細胞イメージングと疾患・創薬研究

- (東京 2007. 7. 11-12)
56. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：細胞内エステラーゼ活性を可視化する蛍光プローブの開発
東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007 (東京 2007. 9. 15)
 57. 寺井琢也、川口充康、浦野泰照、長野哲雄：プロテアーゼ活性を定量する高感度蛍光プローブの開発と応用
東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007 (東京 2007. 9. 15)
 58. 小島宏建、藍澤早希子、清瀬一貴、長野哲雄：In vivo イメージングを目指した近赤外蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 56 年会 (徳島 2007. 9. 19-21)
 59. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄：ランタノイド金属イオン錯体を用いた時間分解蛍光イメージングの開発
日本分析化学会第 56 年会 (徳島 2007. 9. 19-21)
 60. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄：GST 活性検出蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 56 年会 (徳島 2007. 9. 19-21)
 61. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：生細胞のミトコンドリアにおける hROS 選択的検出蛍光プローブの開発
日本分析化学会第 56 年会 (徳島 2007. 9. 19-21)
 62. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄：遺伝子発現を検出可能な新規機能性 MRI プローブの開発
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 63. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄：光誘起電子移動を蛍光制御原理とするケージド BODIPY の開発
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 64. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：波長変化型蛍光 pH プローブの開発と in vivo イメージングへの応用
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 65. 藍澤早希子、清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：アミノシアニンの特性を利用した FRET 型近赤外蛍光プローブの開発
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 66. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄：4 位置換 BODIPY 誘導体の特性に基づいた長波長光アンケージ可能なケージド化合物の開発
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 67. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：生細胞のミトコンドリアにおける hROS 選択的検出蛍光プローブの開発
第 22 回生体機能関連化学シンポジウム (仙台 2007. 9. 28-29)
 68. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄：蛍光 High-Throughput Screening を利用した Michael 付加反応触媒の探索
第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム (長崎 2007. 11. 5-6)
 69. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：hROS を検出する生物発光プローブの開発とその応用
第 40 回酸化反応討論会 (奈良 2007. 11. 17-18)
 70. ハッ繁明、浦野泰照、長野哲雄：光増感能の Off/on 制御可能な新規 Rhodamine 骨格光増感剤の開発
第 40 回酸化反応討論会 (奈良 2007. 11. 17-18)
 71. Kenjiro Hanaoka, Kazuya Kikuchi, Tetsuo Nagano : Time-resolved long-lived luminescence imaging employing luminescent lanthanide probes
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo 2007. 12. 3-4)
 72. Tomonori Kobayashi, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of Caged BODIPY

- Fluorophore- Fluorescence Regulation Based on Photoinduced Electron Transfer -
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
73. Takuya Terai, Yasuteru Urano, and Tetsuo Nagano : Improved Analysis of Enzyme Activity Using Novel Luminescence Probes Based on Photoinduced Electron Transfer
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 74. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Hideshi Inoue, Tetsuo Nagano : Development of high sensitive fluorogenic substrate for the cancer-associated enzyme
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 75. Takuya Matsumoto , Yasuteru Urano , Tetsuo Nagano : A Novel Fluorescence Probe for Thiol Modification
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 76. Daisuke Asanuma, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano, Yukihiro Hama, Yoshinori Koyama, Hisataka Kobayashi : Cancer Specific Optical in vivo Imaging with Precisely Designed "Smart" Fluorescence pH-Activatable Targeting Probes
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 77. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: BODIPY as a Novel Caging Group; Development of Long Wavelength Light-activatable Biomolecules
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 78. Akira Yatsushige, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of rhodamine-based photosensitizers
The 4th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (Tokyo
2007.12.3-4)
 79. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄 : β -ガラクトシダーゼ活性を検出可能な新規機能性 MRI プロブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 80. 神谷真子、浦野泰照、長野哲雄 : Rhodol 骨格を母核とした新規 ROS プロブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 81. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄 : 蛍光イメージング法を用いた細胞内エステラーゼ活性の検出と評価
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 82. 寺井琢也、浦野泰照、長野哲雄 : BODIPY をアンテナとした近赤外蛍光性希土類錯体の開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 83. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄 : 細胞内在性 GST 活性を検出可能な蛍光プロブの開発とその応用
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 84. 富田淑美、浦野泰照、長野哲雄 : 新たな蛍光プロブ設計指針の構築に向けた新規キサンテン環誘導体の創製とその評価
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 85. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄 : cholinesterase の活性を検出する生物発光プロブの開発
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008.3.26-28)
 86. 清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄 : 波長変化型蛍光プロブの開発に基づく、in vivo

消化器官 pH モニタリング系の構築

日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)

87. 藍澤早希子、清瀬一貴、小島宏建、長野哲雄：シアニン色素の分子内開環／閉環反応機構に関する基礎的検討
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
88. 浅沼大祐、浦野泰照、長野哲雄、浜幸寛、小山佳成、小林久隆：薬物輸送システムを利用した、新規蛍光 pH プローブによるがんの特異的 in vivo イメージング
日本薬学会第 128 年会 (横浜 2008. 3. 26-28)
89. Ohno T, Takamoto S, Andou J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Motomura N, Ono M, Shigeeda T, Hirose A: Coronary implantation of sirolimus-eluting stents (ses) in patients with non-proliferative diabetic retinopathy.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
90. Matsumoto A, Fukuda T, Hatano M, Takano H, Kato M, Nakajima T, Hirata Y: Carvedilol increased nitric oxide output in the exhaled air in patients with congestive heart failure.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
91. Matsumoto A, Fukuda T, Hatano M, Kato M, Nakajima T, Hirata Y: Cardiac Rehabilitation increased nitric oxide in the exhaled air of cardiac patients.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
92. Sumi M, Sata M, Miura S, Saku K, Hirata Y, Nagai R: Reconstituted high-density lipoprotein promotes differentiation of endothelial progenitor cells and augments ischemia-induced angiogenesis.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
93. Nakamura K, Sata M, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Blockade of angiotensin II type 1 receptor attenuates the post-infarcted cardiac dysfunction in angiotensin-converting enzyme 2 deficient mice.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
94. Matsumoto A, Fukuda T, Hatano M, Takano H, Kato M, Nakajima T, Hirata Y: Candesartan increased nitric oxide output in the exhaled air of patients with congestive heart failure.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
95. Ogawa Y, Matsumoto A, Nakajima T, Ono M, Hirata Y, Takamoto S, Nagai R: Cardiac rehabilitation for LVAS patients and the estimation of the possibility of LVAS explantation using cardiopulmonary exercise test.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
96. Meguro K, Nakajima T, Takahashi M, Takano H, Iida H, Morita T, Sata M, Hirata Y, Nagai R: Effect of peak and endurance exercises on the number of circulating endothelial progenitor cells (EPCs).
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
97. Nakamura K, Sata M, Iwata H, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: A synthetic prostaglandin I₂ agonist up-regulates endogenous growth factors via c-AMP mediated pathway and promotes therapeutic angiogenesis.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
98. Iida H, Takano H, Meguro K, Asada K, Morita T, Uno K, Takenaka K, Hirose K, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T: Hemodynamic and autonomic nervous responses to the restriction of femoral blood flow by kaatsu.
第 71 回日本循環器学会 (神戸, 2007. 3. 15-17)
99. 大庭成喜, 要伸也, 日野雅予, 揚國昌, 長瀬美樹, 鈴木越, 平田恭信, 藤田敏郎: 小胞体障害を介した酸化ストレスによる糸球体上皮細胞障害の機序の解明.

- 第 50 回日本腎臓学会 (浜松 : 2007. 5. 25-27)
100. 宮下和久, 金子恵, 平田恭信, 古寺理恵, 国見基榮, 鈴木正志, 石井策史, 後藤淳郎, 西山敬介: 透析患者の長期生命予後予測因子としての血漿ナトリウム利尿ペプチドと血清アルブミン値の意義.
第 50 回日本腎臓学会 (浜松 : 2007. 5. 25-27)
101. 大庭成喜, 鈴木越, 平田恭信, 藤田敏郎: Fluvastatin による human aortic smooth muscle cells (AoSMC) の AT1 受容体発現抑制における micro RNA の関与の検討.
第 50 回日本腎臓学会 (浜松 : 2007. 5. 25-27)
102. 小出裕一郎, 浦野泰照, 長野哲雄: Thiazole orange を母核としたレポーター酵素認識型新規光増感剤の開発
第 69 回分析化学討論会 (名古屋, 2008. 5. 15-16)
103. 川口充康, 小島宏建, 寺井琢也, 岡部隆義, 長野哲雄: 阻害剤スクリーニングを指向した新規 DPP4 活性検出蛍光プローブの開発
第 69 回分析化学討論会 (名古屋, 2008. 5. 15-16)
104. 坂部雅世, 浦野泰照, 長野哲雄: イミノクマリンを母核に用いた新規蛍光プローブの開発
第 69 回分析化学討論会 (名古屋, 2008. 5. 15-16)
105. 花岡健二郎, 菊地和也, 長野哲雄: 時間分解蛍光イメージングを目指した蛍光性ランタノイド金属イオン錯体の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
106. 寺井琢也, 浦野泰照, 長野哲雄: BODIPY をアンテナに用いた蛍光性希土類錯体の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
107. 小松徹, 浦野泰照, 長野哲雄: 蛍光レシオイメージング法を利用した生細胞エステラーゼ活性の検出と評価
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
108. 清瀬一貴, 長野哲雄: 低酸素微小環境を認識する小分子蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
109. 高倉栄男, 浦野泰照, 長野哲雄: 酵素反応に適用可能な波長変化型蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
110. 富樫将高, 浦野泰照, 小島宏建, 五十嵐一衛, 長野哲雄: 新規高感度アクロレイン検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
111. 梅田暢大, 浦野泰照, 長野哲雄: 長波長光活性化可能な Boron Dipyrromethene ケージド化合物の開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
112. 安保真裕, 浦野泰照, 長野哲雄: 論理的設計に基づく過酸化水素特異的蛍光プローブの開発と応用
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
113. 和泉沙希, 浦野泰照, 長野哲雄: 優れた細胞内滞留性を有する新規活性酸素種検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
114. 黄色大悲, 小島宏建, 寺井琢也, 長野哲雄: *in vivo* イメージングを目指した新規活性酸素プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)
115. 坂部雅世, 小松兼介, 浦野泰照, 長野哲雄: イミノクマリンを母核に用いたエステラーゼプローブの開発
日本ケミカルバイオロジー研究会第 3 回年会 (東京, 2008. 5. 19-20)

116. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄： 遺伝子発現を検出する機能性 MRI 造影剤の開発
第 3 回日本分子イメージング学会（大宮，2008. 5. 22-23）
117. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄： 酸化ストレス評価を目的とした新規アクロレイン検出法の開発
第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会（京都，2008. 6. 19-20）
118. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄： 新規過酸化水素特異的蛍光プローブの開発
第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会（京都，2008. 6. 19-20）
119. 和泉沙希、浦野泰照、長野哲雄： 高い細胞内滞留性を有する新規活性酸素種検出蛍光プローブの開発
第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会（京都，2008. 6. 19-20）
120. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄： 生体に応用可能な活性酸素プローブの開発
第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会（京都，2008. 6. 19-20）
121. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄： 蛍光と光増感剤の off/on を制御可能としたレポーター酵素認識型新規光増感剤の開発
第 21 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（札幌，2008. 8. 6-8）
122. Takuya Terai, Mitsuyasu Kawaguchi, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development of Novel Long-Lived Luminescence Probe for the High-Throughput Screening of Protease Inhibitors
第 22 回内藤コンファレンス Chemical Biology[I]（札幌，2008. 9. 9-12）
123. Hideo Takakura, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of functional bioluminescence probe based on the concept of luminescence quenching
第 22 回内藤コンファレンス Chemical Biology[I]（札幌，2008. 9. 9-12）
124. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、長野哲雄： 細胞内 GST 活性検出蛍光プローブ DNAT-Me の開発と生物応用
日本分析化学会第 57 年会（福岡，2008. 9. 10-12）
125. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄： 機能性蛍光ランタノイド金属イオン錯体の開発と応用
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
126. 寺井琢也、岩澤伸哉、浦野泰照、長野哲雄： 光誘起電子移動を利用した長寿命低酸素プローブの開発
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
127. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄： 光誘起電子移動を蛍光制御原理とするケージド BODIPY の開発
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
128. 清瀬一貴、長野哲雄： 低酸素組織の可視化を目指した蛍光プローブの開発
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
129. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄： BODIPY をケージ基とする長波長光活性化可能な生体機能分子の開発
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
130. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄： 蛍光と光増感能の off/on を制御可能としたレポーター酵素認識型新規光増感剤の開発
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
131. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄： *In vivo* イメージングを目指した活性酸素プローブの開発と応用
第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム（横浜，2008. 9. 18-20）
132. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Hideshi Inoue, Tetsuo Nagano: Design and synthesis of the fluorescence probes for Glutathione S-Transferase(GST) and application for activity imaging in live cells

- The International Symposium on Lipid Peroxidation 2008 (軽井沢, 2008. 10. 15-17)
133. Masataka Togashi, Yasuteru Urano, Hirotatsu Kojima, Kazuei Igarashi, Tetsuo Nagano: A Novel HTS Detection for Acrolein Based on Rationally Designed fluorescence Probes and Resins
The International Symposium on Lipid Peroxidation 2008 (軽井沢, 2008. 10. 15-17)
134. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、原田義規、高松哲郎、長野哲雄: 新規 GST 活性検出蛍光プローブによる大腸癌全癌病変 Aberrant Crypt Foci (ACF) の可視化
第 67 回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2008. 10. 28-30)
135. Yuuta Fujikawa, Yasuteru Urano, Hideshi Inoue, Tetsuo Nagano: Design and synthesis of the fluorescence probes for Glutathione S-Transferase (GST) and application for activity imaging in live cells
日本薬物動態学会第 23 回年会 (熊本, 2008. 10. 30-11. 1)
136. 川口充康、寺井琢也、宇多田玲、加藤美紀、津金沢恵子、田中昭子、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄: FCS 測定による新規 kinase 阻害剤スクリーニング法の開発
第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム (大阪, 2008. 11. 26-28)
137. 寺井琢也、長野哲雄: 長寿命蛍光プローブの論理的開発とその応用
第 11 回生命化学研究会 (水上, 2008. 11. 28-29)
138. 花岡健二郎、菊地和也、長野哲雄: 機能性蛍光ランタノイド金属イオン錯体を用いた時間分解蛍光イメージング
生物物理学会第 46 回年会 (福岡, 2008. 12. 3-5)
139. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄: 可視化による光活性化可能な生体機能分子の開発と応用
生物物理学会第 46 回年会 (福岡, 2008. 12. 3-5)
140. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄: 蛍光と光増感能の off/on を制御可能としたレポーター酵素認識型新規光増感剤の開発
生物物理学会第 46 回年会 (福岡, 2008. 12. 3-5)
141. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄: ヒドロペルオキシド特異的蛍光プローブの開発と細胞応用
生物物理学会第 46 回年会 (福岡, 2008. 12. 3-5)
142. 和泉沙希、浦野泰照、長野哲雄: 高感度な新規活性酸素種・NO 検出蛍光プローブの開発
BMB2008(第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会) (神戸, 2008. 12. 9-12)
143. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄: 新規近赤外蛍光プローブを用いた酸化ストレスの生細胞イメージング
日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009. 3. 26-28)
144. 川口充康、寺井琢也、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄: 時間分解蛍光測定法に基づく DPP4 活性検出プローブの開発と DPP4 阻害剤スクリーニング
日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009. 3. 26-28)
145. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、後藤信治、近藤宇史、長野哲雄: 新規 GST 活性検出蛍光プローブを用いた生細胞 GST 活性イメージング
日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009. 3. 26-28)
146. 上野匡、井上尊生、長野哲雄: ケージド法に基づくシグナル伝達の光制御法の確立
日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009. 3. 26-28)
147. 佐々木裕未、花岡健二郎、長野哲雄: ローダミン類を母核とした金属イオン検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009. 3. 26-28)
148. 村松泰明、花岡健二郎、山根健浩、長野哲雄: BODIPY 骨格を用いた新規 MRI-近赤外蛍光デュアルイメージングプローブの開発

- 日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
149. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄: 新規 MRI-蛍光複合機能イメージングプローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
150. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄: 新規検出原理に基づいた脂質過酸化物質検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
151. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄: BODIPY をケージ基とした可視光ケージド化合物の開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
152. 富田淑美、浦野泰照、長野哲雄: 蛍光プローブ設計を志向した新規キサンテン環誘導体の創製とその評価
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
153. 川村直輝、浦野泰照、長野哲雄: 可逆的蛍光 ON/OFF 時空間制御可能な小分子ラベル化剤の開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
154. 清瀬一貴、長野哲雄: 疾患の低酸素環境を検出可能な蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
155. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄: 酵素反応に適応可能な波長変化型蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
156. 太田智恵、浦野泰照、長野哲雄: グルクロン酸転移酵素活性検出プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
157. 小林知法、浦野泰照、長野哲雄: ケージド BODIPY の開発とタンパク質ラベル化への応用
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
158. 浅沼大祐、小林久隆、浜幸寛、小山佳成、神谷真子、長野哲雄、長谷川晃、渡邊俊明、浦野泰照
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
159. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄: 閉環・開環を制御原理とする新規酵素活性検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
160. 寺井琢也、川口充康、長野哲雄: オキシメチレンリンカーを活用した新規ホスファターゼプローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
161. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄: 蛍光 High Throughput Screening を利用した Michael 付加反応触媒の探索
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
162. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄: Thiazole orange の特性を利用した” activatable” な光増感剤の新規分子設計法の確立
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
163. 篠倉潔、高倉栄男、浦野泰照、上野匡、長野哲雄: 水溶性官能基導入 luciferin 誘導体の機能解析
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
164. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄: ヒドロペルオキシド検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
165. 長野間千瑛、浦野泰照、長野哲雄: Tokyo Green 骨格を蛍光団とした新規 HaloTag リガンドの開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)

166. 市川祐樹、浦野泰照、長野哲雄：開環/閉環機構に基づく activatable 光増感剤の開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
167. 小松徹、浦野泰照、長野哲雄：boron dipyrromethene (BODIPY) を骨格とするレシオ型蛍光プローブの設計法およびこれに基づく機能性分子の開発
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
168. 和泉沙希、浦野泰照、長野哲雄：新規活性酸素種検出蛍光プローブおよび活性窒素種検出蛍光プローブの開発・応用
日本薬学会第 129 年会(京都, 2009. 3. 26-28)
169. Takahashi M, Suzuki E, Nagata D, Kiyosue A, Nagai R, Hirata Y: Angiotensin II and tumor necrosis factor- α cooperatively stimulate MCP-1 expression via utilization of distinct intracellular signaling p38- and NF κ B-dependent pathways.
第 72 回日本循環器学会 (福岡, 2008. 3. 28-3. 30)
170. Sahara M, Sata M, Morita T, Hirata Y, Nagai R: Acceleration of hyperlipidemia-induced atherosclerosis in angiotensin-converting enzyme 2 and apolipoprotein E double-mutant mice.
第 72 回日本循環器学会 (福岡, 2008. 3. 28-3. 30)
171. Ogawa Y, Matsumoto A, Nakajima T, Ono M, Hatano M, Hirata Y, Takamoto s, Nagai R: A series of cardiopulmonary exercise test for LVAS patients, which is combined with pump off-tests, effectively predicts device explantability.
第 72 回日本循環器学会 (福岡, 2008. 3. 28-3. 30)
172. 寺井琢也、浦野泰照、長野哲雄：近赤外領域に蛍光を有する希土類金属錯体の開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
173. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄：多検体処理を目的とした新規アクロレイン蛍光プローブの精密設計
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
174. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：新規ローダミン骨格に基づいた近赤外蛍光イメージングプローブの開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
175. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄：*In vivo* イメージングを目指した活性酸素種検出プローブの開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
176. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄：閉環・開環を制御原理とする新規酵素活性検出蛍光プローブの開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
177. 市川裕樹、浦野泰照、長野哲雄：開環・閉環制御による activatable 光増感剤の開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
178. 佐々木裕未、花岡健二郎、長野哲雄：生体内での金属イオン可視化を目指した蛍光プローブの開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
179. 村松泰明、花岡健二郎、山根健浩、長野哲雄：細胞内に導入可能な MRI -近赤外蛍光デュアルイメージングプローブの開発
第 4 回日本分子イメージング学会学術集会 (東京, 2009. 5. 14-15)
180. 高倉栄男、浦野泰照、長野哲雄：accessibility の制御による生物発光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第 4 回年会 (神戸, 2009. 5. 18-19)
181. 富樫将高、浦野泰照、小島宏建、五十嵐一衛、長野哲雄：多検体処理を目的とした新規アクロレイン蛍光プローブの精密設計
日本ケミカルバイオロジー学会第 4 回年会 (神戸, 2009. 5. 18-19)

182. 浅沼大祐、小林久隆、浜幸寛、小山佳成、神谷真子、長谷川晃、渡邊俊明、長野哲雄、浦野泰照：受容体介在性エンドサイトーシスを動作原理とした分子標的蛍光プローブによる、生きたがん細胞の特異的イメージング
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
183. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄：可視光による光活性化可能なケージドグルタミン酸の開発と応用
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
184. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄：新規ローダミン骨格を母核とした近赤外蛍光プローブの分子設計法の確立とその応用
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
185. 藤川雄太、浦野泰照、井上英史、後藤信治、近藤宇史、長野哲雄：新規 GST 活性検出蛍光プローブを用いた生細胞における GST 活性イメージング
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
186. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄：蛍光色素の化学的特性を利用した新規機能性 MRI-蛍光複合機能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4回年会（神戸，2009.5.18-19）
187. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄：新規活性酸素種検出近赤外蛍光プローブを用いた酸化ストレスイメージング
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
188. 川口充康、寺井琢也、藤川雄太、青木淳賢、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄：NPP6 活性を検出する新規蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
189. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄：分子内閉環・開環を制御原理とする新規酵素活性検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
190. 市川裕樹、浦野泰照、長野哲雄：増感能制御可能な activatable 光増感剤の開発
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
191. 佐々木裕未、花岡健二郎、長野哲雄：ローダミン類を母核とした金属イオン検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
192. 篠倉潔、上野匡、高倉栄男、坪井貴司、浦野泰照、長野哲雄：水溶性官能基導入 luciferin 誘導体を用いた細胞外 ATP イメージング
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
193. 村松泰明、花岡健二郎、山根健浩、長野哲雄：細胞内に導入可能な MRI-近赤外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4回年会（神戸，2009.5.18-19）
194. 寺井琢也、浦野泰照、長野哲雄：近赤外領域に蛍光を有する新規希土類金属錯体の開発
日本ケミカルバイオロジー学会第4回年会（神戸，2009.5.18-19）
195. 藤川雄太、浦野泰照、後藤信治、近藤宇史、井上英史、長野哲雄：新規 GST 活性検出蛍光プローブによるリアルタイム GST 活性イメージング
第62回日本酸化ストレス学会学術集会（福岡，2009.6.11-12）
196. 清瀬一貴、長野哲雄：還元酵素活性を検出可能な蛍光プローブの開発と、低酸素環境検出への応用
第22回バイオメディカル分析科学シンポジウム（岐阜，2009.7.15-17）
197. Mitsuyasu Kawaguchi, Takuya Terai, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano : A Novel Screening Method of Protein Kinase Inhibitors Based on Fluorescent Probes

- 第 25 回内藤コンファレンス「ケミカルバイオロジー[II]」(札幌, 2009.9.8-11)
198. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Development and Application of Novel Caged Compounds Activatable with Long Wavelength Visible Light
第 25 回内藤コンファレンス「ケミカルバイオロジー[II]」(札幌, 2009.9.8-11)
199. 花岡健二郎、長野哲雄: 分子内電荷移動機構を利用した蛍光増大型プローブの開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
200. 富田淑美、浦野泰照、長野哲雄: 9 位アルキル置換キサンテン環誘導体の活性による新規蛍光プローブ設計指針の確立
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
201. 清瀬一貴、長野哲雄: 低酸素環境での還元酵素活性を検出可能な近赤外蛍光プローブの開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
202. 梅田暢大、浦野泰照、長野哲雄: 水溶性 BODIPY ケージドグルタミン酸の開発と応用
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
203. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄: 新規肝特異的 MR イメージングプローブの開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
204. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄: 閉環・開環を制御原理に用いた新規プロテアーゼ活性検出蛍光プローブの設計
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
205. 市川裕樹、浦野泰照、長野哲雄: 閉環・開環制御機構による activatable 光増感剤の開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
206. 佐々木裕未、花岡健二郎、長野哲雄: 金属イオン検出蛍光プローブの開発を目指したローダミン類におけるスピロラクタム環の開閉機構の検討
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
207. 篠倉潔、上野匡、高倉栄男、坪井貴司、浦野泰照、長野哲雄: 膜透過制御型 luciferin 誘導体の開発及び細胞外 ATP の検出
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
208. 村松泰明、花岡健二郎、長野哲雄: 動脈硬化診断を目指した MR イメージングプローブの開発
第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 第 12 回バイオテクノロジー部会シンポジウム(福岡, 2009.9.13-15)
209. 寺井琢也、長野哲雄: 赤外領域に蛍光を有する新規水溶性希土類金属錯体の開発
第 59 回錯体化学討論会(長崎, 2009.9.25-27)
210. Nobuhiro Umeda, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Spatial and temporal control of biomolecules by green irradiation with use of fluorescent BODIPY-caged compounds
第 47 回日本生物物理学会年会(徳島, 2009.10.30-31)
211. Yuichiro Koide, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano: Evolution of Group 14 Rhodamines

- as a Platform for Far-red to Near-infrared Emitting Fluorescence Probes
第 47 回日本生物物理学会年会 (徳島, 2009. 10. 30-11. 1)
212. Masayo Sakabe, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Novel design strategy for various fluorescence probes to detect activity of protease based on unique intramolecular spirocyclization
第 47 回日本生物物理学会年会 (徳島, 2009. 10. 30-11. 1)
213. Yuki Ichikawa, Yasuteru Urano, Tetsuo Nagano : Development of an Activatable Photosensitizing Probe Aimed for Tumor Specific PDT
第 47 回日本生物物理学会年会 (徳島, 2009. 10. 30-11. 1)
214. 松本拓也、浦野泰照、長野哲雄 : 光学分割触媒の蛍光 HTS 系の構築と応用
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム (金沢, 2009. 11. 16-17)
215. 高倉栄男、篠倉潔、浦野泰照、長野哲雄 : 短波長領域に発行を有する luciferase 発行基質の開発とその応用
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
216. 清瀬一貴, 中村智実, 梶村真弓, 末松誠, 西松寛明, 平田恭信, 長野哲雄 : 新規近赤外蛍光プローブを用いた、虚血状態の In vivo リアルタイムイメージング系の確立
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
217. 梅田暢大、浦野泰照、櫻井孝司、長野哲雄 : 蛍光追跡および緑色光活性化可能なケージドグルタミン酸の開発と応用
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
218. 小出裕一郎、浦野泰照、長野哲雄 : 新規ローダミン骨格に基づいた近赤外蛍光イメージングプローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
219. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄 : 新規細胞膜透過性 MRI プローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
220. 浅沼大祐、神谷真子、小川美香子、小坂信之、浜幸寛、小山佳成、Peter L. Choyle、小林久隆、長野哲雄、浦野泰照、長野哲雄 : β -Galactosidase を標的とした蛍光プローブの開発に基づく卵巣がん腹膜播種モデルマウスにおけるがんのイメージング
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
221. 佐々木裕未、花岡健二郎、長野哲雄 : ローダミン類におけるスピロラクタム環の開閉機構を利用した新規 Zn^{2+} 検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
222. 太田智恵、富安里江、浦野泰照、長野哲雄 : アイソザイム選択的 UGT 活性検出蛍光プローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
223. 寺井琢也、長野哲雄 : 酸性環境を認識する近赤外発光性希土類金属錯体の開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
224. 村松泰明、花岡健二郎、山根健浩、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、平田恭信、長野哲雄 : 動脈硬化診断を目指した MR イメージングプローブの開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
225. 佐野公威、藍澤早希子、寺井琢也、長野哲雄 : 非対称シアニン類の分子内環化反応に関する基礎的検討
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
226. 明珍琢也、花岡健二郎、清瀬一貴、長野哲雄 : アミノシアニン骨格を用いた新たな蛍光制御法の開発
日本薬学会第 130 年会 (岡山, 2010. 3. 28-30)
227. 波多野将、八尾厚史、志賀太郎、絹川弘一郎、平田恭信、永井良三 : Sildenafil の急性効果は Bosentan 投与下において減弱する

- 第 57 回日本心臓病学会 (札幌, 2009. 9. 18-20)
228. 里中弘志、長田太助、高橋政夫、清末有宏、藤田敏郎、永井良三、平田恭信: 血管平滑筋細胞 ADP 受容体による Monocyte Chemoattractant Protein-1 の発現調節
第 32 回日本高血圧学会 (大津, 2009. 10. 1-3)
229. Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Yasuda T, Morita T, Sato Y, Yamasoba T, Abe T: Effects of 6-week KAATSU walking training on limb venous compliance in elderly subjects
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
230. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Ono M, Hirata Y, Kyo S, Takamoto S, Nagai R: Preoperative clinical profiles predict prognosis after left ventricular assist device implantation
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
231. Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Yao A, Nishimura T, Ono M, Hirata Y, Kyo S, Takamoto S, Nagai R: Less frequency of native aortic valve opening causes aortic regurgitation in patients with left ventricular assist device (LVAD)
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
232. Andou J, Iwata H, Sawaki D, Takahashi M, Sahara M, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Nagai R, Nakagawa Y, Morimoto T, Hiro T, Miyauchi K, Ozaki Y, Yamagishi M, Kimura T, Daida H, Matsuzaki M: Impact of smoking and HDL-C on coronary plaque regression during statin therapy in acute coronary syndrome (ACS); sub-analysis of JAPAN-ACS
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
233. Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Yao A, Hirata Y, Nagai R: Resistance training combined with aerobic one effectively improves exercise capacity in patients implanted with TOYOBO LVAS
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
234. Kiyosue A, Imai Y, Kouro T, Takahashi M, Fujita H, Morita T, Andou J, Hirata Y, Nagai R: Cystatin C predicts severity of coronary artery disease even in patients without chronic kidney disease (CKD)
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
235. Takahashi M, Suzuki E, Oba S, Nishimatsu H, Nagai R, Hirata Y: Adipose tissue-derived cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion via stimulation of reendothelialization
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
236. Sahara M, Morita T, Andou J, Fujita H, Hirata Y, Nagai R: Clinical impact of intravascular ultrasound-guided renal artery stenting using low-profile stent system (Parmaz-Genesis) for treatment of renal artery stenosis
第 73 回日本循環器学会 (2009. 3. 20-22 大阪)
237. 清瀬一貴、中村智実、梶村真弓、末松誠、西松寛明、平田恭信、長野哲雄: アゾ基の還元反応を利用した低酸素環境検出蛍光プローブの開発と、in vivo 虚血イメージングの応用
日本ケミカルバイオロジー学会第 5 年会 (東京, 2010. 5. 18-19)
238. 富田淑美、浦野泰照、長野哲雄: 新規蛍光プローブ設計法を志向した 9 位アルキル置換キサンテン環誘導体に関する研究
日本ケミカルバイオロジー学会第 5 年会 (東京, 2010. 5. 18-19)
239. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄: ガドリニウム系 MRI 造影剤の新規細胞内導入法の開発
日本ケミカルバイオロジー学会第 5 年会 (東京, 2010. 5. 18-19)
240. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄: 過酸化水素検出蛍光プローブの開発

- 日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
241. 川口充康、寺井琢也、藤川雄太、青木淳賢、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄： NPP6 活性検出蛍光プローブの開発と阻害剤スクリーニング
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
242. 坂部雅世、浦野泰照、長野哲雄：分子内閉環・開環を制御原理とするプロテアーゼ 活性検出蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
243. 小嶋良輔、浦野泰照、高倉栄男、長野哲雄：生物発光によるマルチカラーイメージングを目指した BRET 型新規 luciferin probes の開発
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
244. 鈴木聡文、下西学、郭伸、多田幸雄、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄：筋萎縮性側索硬化症の病因仮説である RNA 編集率低下の改善を目指した探索研究
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
245. 平林和久、花岡健二郎、長野哲雄：連続するヒスチジン配列を標的としたカルセイン構造に基づく蛍光プローブの開発
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
246. 牧英里、寺井琢也、長野哲雄：アビジンとの結合性が光照射により回復する機能性ビオチン誘導体の開発
日本ケミカルバイオロジー学会第5年会（東京，2010.5.18-19）
247. 山根健浩、花岡健二郎、村松泰明、田村啓太、足立雄哉、宮下保司、長野哲雄：新規細胞膜透過性ガドリニウム系 MRI 造影剤の開発と応用
第5回日本分子イメージング学会学術集会（大津，2010.5.22-23）
248. 平林和久、花岡健二郎、長野哲雄：タンパク質発現の可視化を目指した蛍光プローブの開発
第5回日本分子イメージング学会学術集会（大津，2010.5.22-23）
249. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄：生体応用を指向した活性酸素種検出近赤外蛍光プローブの開発と応用
第63回日本酸化ストレス学会（横浜，2010.6.24-25）
250. 花岡健二郎、村松泰明、山根健浩、平田恭信、長野哲雄：動脈硬化巣の可視化を目指した MRI プローブの開発
第22回生体機能関連化学部会 若手の会サマースクール2010（三重，2010.7.16-17）
251. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄：過酸化水素検出蛍光プローブの開発
第22回生体機能関連化学部会 若手の会サマースクール2010（三重，2010.7.16-17）
252. 篠倉潔、上野匡、坪井貴司、花岡健二郎、長野哲雄：細胞外 ATP 可視化を志向した aminoluciferin 誘導体の開発
第22回生体機能関連化学部会 若手の会サマースクール2010（三重，2010.7.16-17）
253. 牧英里、寺井琢也、長野哲雄：アビジンとの結合制御を目指した光応答性ビオチン誘導体の開発
第22回生体機能関連化学部会 若手の会サマースクール2010（三重，2010.7.16-17）
254. 小出裕一郎、浦野泰照、花岡健二郎、寺井琢也、日下部守昭、大川清、橋本尚詞、長野哲雄：ローダミンを母核とした新規近赤外蛍光色素の開発と in vivo イメージングへの応用
第23回バイオメディカル分析化学シンポジウム（宮城，2010.7.21-23）
255. 川口充康、岡部隆義、寺井琢也、青木淳賢、小島宏建、長野哲雄：NPP6 活性検出蛍光プローブの開発と阻害剤スクリーニング
第23回バイオメディカル分析化学シンポジウム（宮城，2010.7.21-23）
256. 小嶋良輔、浦野泰照、高倉栄男、長野哲雄：生物発光による生体深部での高感度なバイオイメージングを目指した、新規近赤外基質の開発
第23回バイオメディカル分析化学シンポジウム（宮城，2010.7.21-23）

257. 小出裕一郎、浦野泰照、花岡健二郎、寺井琢也、日下部守昭、大川清、橋本尚詞、長野哲雄：ローダミンを母核とした新規近赤外蛍光色素の開発と in vivo イメージングへの応用
日本分析化学会第 59 年会（仙台，2010. 9. 15-17）
258. 安保真裕、浦野泰照、長野哲雄：過酸化水素検出蛍光プローブの開発
第 4 回バイオ関連化学シンポジウム（大阪，2010. 9. 23-26）
259. 朴文、花岡健二郎、清瀬一貴、中村智実、梶村真弓、末松誠、西松寛明、平田恭信、長野哲雄：アゾ基の還元反応を利用した低酸素環境検出蛍光プローブの開発と、in vivo 虚血イメージングへの応用
第 4 回バイオ関連化学シンポジウム（大阪，2010. 9. 23-26）
260. 黄色大悲、小島宏建、寺井琢也、長野哲雄：生体応用を指向した活性酸素種検出近赤外蛍光プローブの開発と応用
第 43 回酸化反応討論会（東京 2010. 11. 12-13）
261. Eri Maki, Takuya Terai, Tetsuo Nagano : Development of Photo-Activatable Biotin Derivatives That Have Controlled Affinity for Avidin
BMB2010（第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会）（神戸，2010. 12. 7-10）
262. 清末有宏、平田恭信、岩田洋、澤城大悟、高橋政夫、長田太助、安東治郎、藤田英雄、永井良三：高血圧性急性左心不全例の臨床的特徴
第 33 回日本高血圧学会（福岡，2010. 10. 15-7）
263. 長田太助、明城正博、清末有宏、高橋政夫、永井良三、平田恭信：ARBによる Epithelial-Mesenchymal Transitionの抑制機序-AMPキナーゼを介した機序に関する検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
264. 齋藤幹、坂本愛子、安東治郎、石坂信和、平田恭信、永井良三：320 列MDCTとIVUSによる冠動脈のplaque volumeの評価について
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
265. 加藤尚子、波多野将、松原広己、藤井宣匡、大野直子、三宅香織、大森万里、中村友美、佐野美穂、櫻木史佳、八尾厚史、絹川弘一郎、平田恭信、永井良三：エポプロステノール持続静注療法に対する満足感と負担感、副作用の実態とその関連
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
266. 藤田大司、高橋政夫、清末有宏、安東治郎、藤田英雄、土井研人、菅谷健、野入英世、阿部充、平田恭信、永井良三：冠動脈造影検査における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白の推移と6ヶ月後の腎機能との相関の検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
267. 清末有宏、岩田洋、澤城大悟、高橋政夫、安東治郎、藤田英雄、平田恭信、永井良三：“afterload mismatch”の関与した急性心不全例の臨床的特徴
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
268. 鈴木淳一、手塚大介、平田恭信、磯部光章、永井良三：睡眠時無呼吸症候群を合併した拡張心不全患者に対する酸素投与の心室性不整脈予防効果
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
269. 佐藤倫彦、安東治郎、清末有宏、明城正博、高橋政夫、平田恭信、永井良三：虚血性心疾患におけるPCI施行によるLVEF変化の検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
270. 福田平、松本晃裕、藏野美葉、高野治人、飯田陽子、森田敏宏、山下尋史、平田恭信、永井良三、中島敏明：慢性心不全患者における運動中の心機能の動態の検討
第 58 回日本心臓病学会（東京，2010. 10. 17-19）
271. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Nagai R, Sata M: Forced angiogenesis in adventitia promotes plaque formation in abdominal aorta of apolipoprotein E-deficient mice.

- 第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
272. Watanabe R, Azuma-Wakizono R, Ogawa M, Suzuki J, Muto S, Itai A, Hirata Y, Nagai R: A specific IKK inhibitor suppresses ventricular remodeling in rat autoimmune myocarditis.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
273. Sahara M, Morita T, Andoh J, Fujita H, Hirata Y, Nagai R: Clinical efficacy of intravascular ultrasound-guided stent revascularization with low-profile stents and aspiration in guiding catheters for atherosclerotic renal artery stenosis.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
274. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, Fujita H, Morita T, Takahashi M, Nagata D, Kohro T, Imai Y, Nagai R: Relationship between renal dysfunction and severity of coronary artery disease in Japanese patients.
第74回日本循環器学会（京都：2010.3.5-3.7）
275. 花岡健二郎、山根健浩、村松泰明、平田恭信、長野哲雄：動脈硬化巣の検出を目指したGd³⁺系MRIプローブの開発
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）
276. 黄色大悲、長野哲雄：ポリメチン系色素の特性を利用した新規分子設計法に基づく近赤外蛍光プローブの開発
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）
277. 市川裕樹、浦野泰照、長野哲雄：開環・閉環を制御原理としたactivatable光増感剤の開発
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）
278. 牧英里、寺井琢也、長野哲雄：ビオチン-アビジン複合体形成の制御に基づく、照射細胞選択的薬剤放出系の開発
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）
279. 土岐裕子、花岡健二郎、長野哲雄：ALDH活性を指標にした幹細胞/前駆細胞同定ツールの開発
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）
280. 中島幸彦、寺井琢也、長野哲雄：2(3)-NH₂-BODIPY誘導体の光学特性の検討と蛍光プローブへの展開
日本薬学会第131年会（静岡，2011.3.28-31）

(4)知財出願

①国内出願（14件）

1. “蛍光プローブ”、長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、2007.2.19、2007-035768
2. “蛍光プローブ”、長野哲雄・小島宏建・藍澤早希子・清瀬一貴、国立大学法人東京大学、2007.3.1、2007-050941
3. “活性酸素測定用試薬”、長野哲雄・小島宏建・黄色大悲、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・黄色大悲、2008.2.29、2008-049651
4. “活性酸素測定用試薬”、長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、2008.5.16、2008-129024
5. “低酸素環境測定用試薬”、長野哲雄・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・清瀬一貴、2008.5.16、2008-129025
6. “低酸素環境測定用試薬”、長野哲雄・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・清瀬一貴、2008.9.3、2008-225389
7. “活性窒素測定用試薬”、長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、2008.12.5、2008-311221

8. “蛍光 MRI プローブ”、長野哲雄・花岡健二郎・山根健浩・村松泰明、国立大学法人東京大学・長野哲雄・花岡健二郎・山根健浩・村松泰明、2009. 3. 4、2009-050203
9. “プロテアーゼ測定用蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・坂部雅世、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・坂部雅世、2009. 2. 20、2009-037284
10. “NPP 検出用蛍光プローブ”、長野哲雄・岡部隆義・小島宏建・川口充康、国立大学法人東京大学・長野哲雄・岡部隆義・小島宏建・川口充康、2009. 4. 30、2009-110317
11. “近赤外蛍光化合物”、長野哲雄・浦野泰照・小出裕一郎、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・小出裕一郎、2009. 4. 30、2009-110318
12. “蛍光プローブ”、長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、国立大学法人東京大学・長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、2011. 2. 18、2011-033394
13. “蛍光プローブ”、長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、国立大学法人東京大学・長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、2011. 2. 18、2011-033395
14. “蛍光プローブ”、長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、国立大学法人東京大学・長野哲雄・花岡健二郎・小出裕一郎・江川堯寛、2011. 2. 18、2011-033396

②海外出願 (19 件)

1. “蛍光プローブ”、長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、2007. 3. 2、PCT/JP2007/54016
2. “pH 感受性蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・浅沼大祐、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・浅沼大祐、2007. 11. 15、PCT/JP2007/72159
3. “ケージドグルタミン酸”、長野哲雄・浦野泰照・梅田暢大、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・梅田暢大、2008. 2. 8、US61/027, 095
4. “蛍光プローブ”、長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・清瀬一貴、2008. 2. 15、PCT/JP2008/052505
5. “グルクロン酸転移酵素測定用蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・富安里江、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・富安里江、2008. 2. 25、PCT/JP2008/53218
6. “蛍光プローブ”、長野哲雄・小島宏建・藍澤早希子・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・藍澤早希子・清瀬一貴、2008. 2. 29、PCT/JP2008/000392
7. “過酸化水素特異的蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・安保真裕、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・安保真裕、2008. 3. 4、US61/033, 511
8. “新規クマリン誘導體”、長野哲雄・浦野泰照・正田卓司、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・正田卓司、2009. 1. 27、US7482473B2
9. “ケージド化合物”、長野哲雄・浦野泰照・梅田暢大、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・梅田暢大、2009. 2. 6、PCT/JP2009/52027
10. “活性酸素測定用試薬”、長野哲雄・小島宏建・黄色大悲、国立大学法人東京大学・長野哲雄・小島宏建・黄色大悲、2009. 2. 27、PCT/JP2009/53658
11. “過酸化水素特異的蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・安保真裕、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・安保真裕、2009. 3. 4、PCT/JP2009/54017
12. “新規ルシフェリン誘導體”、長野哲雄・浦野泰照・高倉栄男、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・高倉栄男、2009. 4. 28、US7524876B2
13. “活性酸素測定用試薬”、長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、2009. 5. 15、PCT/JP2009/59031

14. “低酸素環境測定用試薬”、長野哲雄・清瀬一貴、国立大学法人東京大学・長野哲雄・清瀬一貴、2009. 9. 2、PCT/JP2009/004313
15. “活性窒素測定用試薬”、長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・和泉沙希、2009. 12. 4、PCT/JP2009/006616
16. “プロテアーゼ測定用蛍光プローブ”、長野哲雄・浦野泰照・坂部雅世、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・坂部雅世、2010. 2. 19、PCT/JP2010/001017
17. “蛍光 MRI プローブ”、長野哲雄・花岡健二郎・山根健浩・村松泰明、国立大学法人東京大学・長野哲雄・花岡健二郎・山根健浩・村松泰明、2010. 3. 4、PCT/JP2010/054069
18. “近赤外蛍光化合物”、長野哲雄・浦野泰照・小出裕一郎、国立大学法人東京大学・長野哲雄・浦野泰照・小出裕一郎、2010. 4. 28、PCT/JP2010/057541
19. “NPP 検出用蛍光プローブ”、長野哲雄・岡部隆義・川口充康・小島宏建、国立大学法人東京大学・長野哲雄・岡部隆義・川口充康・小島宏建、2010. 4. 28、PCT/JP2010/057539

③その他の知的財産権
特になし。

(5)受賞・報道等

①受賞

- 長野哲雄 : 平成 18 年度日本薬学会学会賞
 長野哲雄 : 平成 18 年秋 紫綬褒章受章
 小島宏建 : 平成 20 年度日本薬学会奨励賞
 神谷真子 : 第 2 回ロリアルーユネスコ女性科学者日本奨励賞
 長野哲雄 : 第 61 回日本酸化ストレス学会学会賞
 富樫将高 : 第 61 回日本酸化ストレス学会優秀演題賞
 安保真裕 : 第 61 回日本酸化ストレス学会優秀演題賞
 黄色大悲 : 第 61 回日本酸化ストレス学会優秀演題賞
 藤川雄太 : 日本分析化学会第 57 年会 「若手優秀賞」
 藤川雄太 : Lipid Peroxidation2008 「Young Investigator Award」
 藤川雄太 : 第 23 回日本薬物動態学会年会 「ベストポスター賞」
 藤川雄太 : 第 62 回日本酸化ストレス学会学術集会優秀演題賞
 小出裕一郎 : 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム生体機能関連化学部会部会講演賞
 清瀬一貴 : 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム若手フォーラム優秀賞
 花岡健二郎 : 平成 22 年度日本薬学会奨励賞
 清瀬一貴 : 第 8 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若手研究者奨励賞
 花岡健二郎 : 第 5 回日本分子イメージング学会学術集会優秀ポスター賞
 清瀬一貴 : 第 5 回日本分子イメージング学会学術集会優秀ポスター賞
 清瀬一貴 : 第 6 回国際 NO 学会 Young Investigators Award
 黄色大悲 : 第 43 回酸化反応討論会 ポスター賞
 安保真裕 : SFRBM' s 17th Annual Meeting Young Investigator Award 2010
 花岡健二郎 : 第 3 回井上リサーチアワード
 花岡健二郎 : 第 17 回コニカミノルタ画像科学奨励賞

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 東大新報(2009年5月5日):「がん細胞を特異的に発光させる蛍光プローブ開発研究」に対して、浅沼大祐が高い評価を受け、東京大学総長賞を受賞した。
2. 日本分析化学会第58年会展望とトピックス(札幌, 2009.9.24-26)に、「活性酸素の発生をホタルの光で見る」という題目で、トピックスに取り上げられた。
3. 日経産業新聞(2009年9月25日):本CREST研究にて開発された活性酸素検出生物発光プローブが記事として取り上げられた。
4. 日本薬学会第130年会講演ハイライト(岡山, 2010.3.28-30)において、「諸悪の根源、動脈硬化をMRIで診断!」、「細胞にやさしい緑色の光で、生体分子を自在に操る!」および「光で酸欠を見逃さない!ーがん・生活習慣病の早期診断への挑戦ー」という題目で、3演題がハイライトとして取り上げられた。
5. 薬事日報(2010年3月19日):平成22年度日本薬学会奨励賞(花岡健二郎)の受賞研究である「バイオイメーキングへの応用を目指した機能性ランタノイド金属イオン錯体の開発研究」について、その内容が紹介された。
6. 朝日新聞(2010年3月29日):本CREST研究にて開発された動脈硬化巣検出MRI造影剤が記事として取り上げられた。
7. 日本分析化学会第59年会展望とトピックス(仙台, 2010.9.15-17)に、「がんをとらえる近赤外生体イメージ」という題目で、トピックスに取り上げられた。
8. 日経産業新聞(2010年4月26日):本CREST研究にて開発された動脈硬化巣検出MRI造影剤が記事として取り上げられた。
9. 日刊工業新聞(2010年5月20日):本CREST研究にて開発された近赤外光を出す蛍光分子が記事として取り上げられた。
10. 日刊工業新聞(2010年5月31日):本CREST研究にて開発された近赤外光を出す蛍光分子が記事として取り上げられた。

③その他

特になし。

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

「§4 研究実施内容及び効果」に記したように、積水メディカル株式会社から研究用試薬として、グルコシダーゼ蛍光基質「TG-Glu」とグルクロニダーゼ蛍光基質「TG-GlcU」、パーオキシナイトライト蛍光プローブ「NiSPY-3」の市販化を行っている。

- NO 蛍光蛍光プローブ(DCl DA-Ca1(AM))は平成22年度中の市販化を目指している。
- 活性酸素蛍光プローブ「APC」と次亜塩素酸蛍光プローブ「HySOx」、ミトコンドリア局在型hROSプローブ「MitoAR」についても引き続き市販化を検討している。

②社会還元的な展開活動

- 本研究成果の一部はインターネット(URL: <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tlong/>)で公開し、一般に情報提供している。
- 得られた成果について、日経産業新聞や朝日新聞、日刊工業新聞等の新聞取材に応じた。

§ 6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2006年5月 8日-9日	日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会	学術総合センター講堂（東京）	300名	世界で初めて学術団体としてケミカルバイオロジーに関する研究会を設立し、その第1回学術集会を開催した。国内外から300名に及ぶ研究者が参加し活発な討論が展開された。この分野の一流学術誌 Nature Chemical Biology からの積極的な支援を受けて行われた。
2006年6月 20日	第20回国際生化学・分子生物学会議ケミカルバイオロジーセッション	京都プリンスホテル（京都宝ヶ池）	400名	京都で開催された第20回国際生化学・分子生物学会議でケミカルバイオロジーセッションを組織し、海外からの講演者を含め、ケミカルバイオロジー研究の現状と将来展望についての発表が行われた。400名を超える多数の聴衆が参加し、熱心な質疑応答が行われた。
2007年5月 9日-10日	日本ケミカルバイオロジー研究会 第2回年会	京都大学	350名	バイオイメージングを含むケミカルバイオロジー研究の研究成果と討議を行った
2007年6月 28日-29日	日本分子イメージング学会	福井	300名	光イメージング等種々のイメージング手法を討議した
2007年12 月3日-4 日	The 4 th Takeda Science Foundation Symposium on PharmSciences	東京（シェラトン都ホテル）	300名	酵素阻害剤の開発やイメージングプローブの開発などのケミカルバイオロジーの最先端研究成果を討議した。
2008年5月 19日-20日	第3回日本ケミカルバイオロジー研究会	東京学術総合センター	370名	バイオイメージングを含むケミカルバイオロジー研究の研究成果と討議を行った
2008年5月 22日-23日	第3回日本分子イメージング学会	埼玉大宮ソニックセンター	380名	光イメージング等種々のイメージング手法を討議した
2009年5月 14-15日	第4回日本分子イメージング学会	東京学術総合センター	450名	光イメージング等種々のイメージング手法を討議した

2009年5月 18-19日	第4回日本ケミカルバ イオロジー研究会	神戸 神戸市産 業振興セ ンター	280名	バイオイメージングを含む ケミカルバイオロジー研究 の研究成果と討議を行った
-------------------	------------------------	---------------------------	------	--

§7 結び

[研究の目標等から見た達成度、得られた成果の自己評価]

本研究は「§4 研究実施内容及び効果」に記したように、全体研究計画書に記した当初の研究目標を完全に達成することに成功している。また、本 CREST 研究において、原著論文 92 件(うち国際誌 84 件)、特許出願 33 件(うち海外出願 19 件)、市販化試薬 3 つ、受賞 23 件、主なマスコミ報道 10 件ということからも、本 CREST 研究の成功を客観的に自己評価できる。

[今後の研究の展開]

当初の研究計画以上の研究進展から、6-8 ページに記載したように、「虚血部位検出蛍光プローブ」や「酸化ストレス検出蛍光プローブ」等、動物個体レベルで応用できる有用な蛍光プローブの開発にも成功している。つまり、動物個体レベルでのプローブの論理的な分子設計の礎となる初期的データが得られている。このような蛍光プローブは、世界においても有用と言えるプローブを開発しているのは Massachusetts General Hospital の Ralph Weissleder 博士のグループのみと言っても過言ではなく、未開拓な研究分野である。実際にこのようなプローブは社会的にもニーズがあり、Ralph Weissleder 博士のグループはプローブ販売を主としたベンチャー企業もおこしている。これまでに長野グループでは、培養細胞を用いた蛍光イメージングが主であったが、臨床医である平田グループとの深いディスカッションを通して、このような動物個体を用いたイメージングに至ることができた。このように得られた研究結果は世界をリードするものであり、今後、更に推進していきたい。

また現時点で立ち止まってみて、蛍光プローブの診断や医用への応用への展開における問題点や課題として以下のことが挙げられる。

今後の問題点や課題について

本 CREST 研究において我々は、多種多様な生体内分子の可視化蛍光プローブの開発に成功し、その中には臨床応用の可能性を秘めた蛍光プローブも多数含まれている。しかしながら、ハード面、例えば蛍光内視鏡などの蛍光を用いた医療装置の整備はまだ不十分であり、これらハード面の測定機器の整備が今後の重要な課題である。

また、5年間の研究成果を踏まえて今後の展開を考えると、生命現象の解明に向けて、更に複雑な生命現象を「動的に」可視化することが求められており、我々の研究グループはこのような次世代型可視化プローブの開発によって今後も本研究分野に貢献していくことになる。具体的には in vivo イメージングに有用な新たな蛍光団「TokyoMagenta」の開発に成功しており、個体レベルへのイメージングに展開を開きつつある。

[研究代表者としてのプロジェクト運営について]

<チーム全体の研究遂行>

研究グループ間の連携についてだが、市販化試薬 3 つ、市販化準備中である試薬が 4 つということから、長野グループと平田グループは言うまでもなく、長野グループと深作グループ(積水メディカル株式会社(旧第一化学薬品株式会社))との順調な連携が伺える。

<研究費の使い方>

本 CREST 研究において、種々の生体分子可視化プローブの有機合成が主であったが、それら開発した可視化プローブの有用性を示すために、実際には多くの生化学試薬や光学機器など多額の研究費を必要とした。このような状況において、本 CREST 研究の研究費のサポートによって、研究計画開始当初の予想を大きく上回る研究の進展が達成された。

<若手研究者の育成>

若手研究者の育成については、大学院生が第一著者としての多数の学術論文や、86 ページに記載したように学術集会等において大学院生が多数の賞も受賞しており、若手研究者の育成に関しても大きく貢献できたと考えている。以下に(黒枠線内)若手研究者の育成について詳細に記す。

若手研究者の育成について

我々研究チームでは大学院生を含めて全ての研究者が一人一テーマで研究を行っている。ただし、学部 4 年生、修士課程の大学院生までは教員等による研究・実験手法の基礎トレーニングから研究テーマの設定、更にはプレゼンテーションの仕方まで懇切丁寧に指導する。しかしながら、博士課程の大学院生においては研究の方向性に関して大局的な観点からのアドバイスを与えるに留めており、大学院生自身が主体的に具体的な実験法や研究を考え、スタッフはアドバイザーの立場を取るようにしている。研究の自由度を与えることで、大学院博士課程を修了後、独り立ちした時に研究者として従来の延長ではなく、自らのアイデアで研究を推進していくことができる力が養える。このような学部生、大学院生の指導方法を行うことで、若い学生はしばしば研究開始当初では予想できない意外な研究成果を自らのアイデアで得ることがあり、この成功体験が研究者としての自信に繋がっていく。例えば、これまで我々は蛍光プローブの蛍光 off/on を理論的に行うことに成功しているが、実用的な新たな蛍光団そのものの開発は依然として難しく、多くの場合偶然の発見による。このような新規蛍光団の開発も大学院生のアイデアにより行われた例がある。5 ページに記したように、大学院生の自由な発想から「イミノクマリン」や「Si 置換 rhodamine」といった新たな蛍光団を見出すことに成功している。このような育成法により研究者として目覚める者も多く、現在、この CREST 研究中に新たに研究機関での役職についた者が 5 名、海外留学中の者は 2 名(アメリカおよびドイツ)、海外短期研修者は 5 名(アメリカ)も存在する。

[その他戦略的創造研究推進事業に対する意見、要望]

この戦略的創造研究推進事業「生命現象」に採択されたお陰で、予想外の新たな研究展

開も見られている。本研究は当初、論理的な生体可視化プローブ開発のみを目指していた。しかしながら、領域代表、参事あるいは他の CREST 研究者との討論で、今まであまり考えていなかった観点から蛍光化合物を見直すことで意外な結果が得られている。

その一例として、5 ページで紹介した「Si 置換 rhodamine」が挙げられる。蛍光団「Si 置換 rhodamine」は Cy5 に比べ圧倒的に褪色に強く、1 分子イメージングにおける有用な蛍光母核になる可能性を秘めている。実際に、本研究科の船津先生と共同研究でこの点について詳細な検討を行った結果、1 分子イメージングにおいて有用となりうるという初期的研究結果が得られている。また、650 nm 付近あるいはそれ以上の励起波長で褪色耐性を持つ蛍光団が有用であるとの考えは、当研究室内だけの議論で出てくることはなく、戦略的創造研究推進事業の報告会などの議論を通じて、はじめて認識したことである。この点で本事業は極めて意義深いと考えている。「Si 置換 rhodamine」蛍光団のテーマは我々としては promising なテーマとして大いに期待している。

このように、異分野の研究者との討論を通じて優れた蛍光化合物の開発に成功しており、今後も本 CREST 研究のような活発な議論と指導および支援が受けられる研究環境が拡充されることが重要である。研究環境の進展を大いに期待している。