

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites

研究開発課題名： (日本語) 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用
(英語) Creation of search techniques for disease-related metabolic activities based on live imaging of clinical specimen and its application to drug developments

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 教授 浦野 泰照
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Professor, Yasuteru Urano

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 蛍光プローブライブラリーの構築と新鮮臨床検体を用いた疾患特異的代謝活性探索法の確立、及びその創薬への応用
開発課題名： (英語) Development of fluorescent probe libraries and their application to fresh clinical samples for finding out disease-related metabolic activities and for developing novel anti-cancer therapeutics

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 教授 浦野 泰照
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Professor, Yasuteru Urano

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

研究開発代表者 G では、本課題の遂行に必須となる化学蛍光プローブライブラリーの増強に向けて、昨年度までにほぼ完了した緑色蛍光ライブラリーに加えて、本年度は赤色プローブライブラリーの確立を目指した。昨年度、液相合成することに成功した赤色アミノペプチダーゼプローブ、エンドペプチダーゼプローブの固相合成法を確立し、最終的には 400 種類からなるライブラリーの構築を完了した。本プローブ群は、蛍光顕微鏡を用いた培養がん細胞でのスクリーニングやプレートリーダーなどを用いたがん・血管疾患臨床検体由来ライセートでのスクリーニングに有用と考えられ、今後網羅的なスクリーニングにより疾患特異的代謝活性の特徴を明らかにしていく予定である。

一方で、既に適切なバイオマーカー酵素が見いだされている食道がんについて実際の臨床検体でのイメージングを行った結果、照射光波長を絞込むことが難しい *in vivo* 蛍光撮像装置では、プローブ由来のバックグラウンド蛍光が高く、HMRG プローブと比較して質の悪い画像しか得られないことが明らかとなった。そこで別の蛍光消光原理を導入した赤色アミノペプチダーゼプローブの設計・開発を開始し、年度内にどの波長で励起しても十分に低い蛍光値を示す新たなプローブの開発に成功した。本プローブは、食道がん臨床検体において、HMRG プローブと同様に高い T/N 比でがん部位のイメージング可能であることが明らかとなった。

上記で開発したプローブライブラリーは、瀬戸、斎藤、保科 G に供給し、大崎 G の開発するパターンニングデバイスを活用した臨床新鮮検体でのイメージング実験を遂行した。その結果、大腸がん、肺がん、乳がんなどで新たな候補活性の同定に成功し、一部に関してはゲル分離と質量分析による方法で責任酵素の同定にも成功した。

大崎 G の開発するパターンニングデバイスに関しては、1 平方センチ中に最大 24 種の蛍光プローブ試薬をパターンニング可能なテストスタンプを設計・製作し、突起ごとに異なるプローブ 24 種を担持したスタンプの製作に成功した。モデル試料において、製作デバイスのパターンニング（転写）結果の定量評価を行い、変動係数 20%程度の高い再現性・信頼性を得ることができた。本デバイスを瀬戸 G へと提供し、多種プローブの同一食道がん、胃がん検体上での同時スクリーニングシステムの構築を共同で行った。

瀬戸 G では、食道がん検体への大崎 G デバイスの適用を年間を通じて行い、24 種プローブの同時スクリーニング系を構築した。このシステムを用いて現在までに、研究代表者 G の 48 種のプローブを胃がん検体へと適用し、スクリーニング解析を行った。現在さらに多くのプローブの適用を行っている。

斎藤 G では胃がん ESD 検体において発見された、正常部位特異的な酵素活性について、より多くの検体を用いて検証を行った。約半数の検体において、がん部位と正常部位で顕著な差が見られることが確認されたが、そのヘテロ性の原因を特定するには残念ながら至らなかった。

保科 G では、臨床検体の動脈硬化病変及び癌化病変に対して蛍光プローブライブラリーを網羅的に適用する実験を、ホモジナイズライセートと新鮮検体を用いて行い、癌壁で高い反応性を見せる蛍光プローブ 6 種を見いだすことに成功した。

The project leader's group has been developing a green-emitting fluorescence probes for visualizing metabolic activities of living cells, and this fiscal year we aimed at developing a new chemical library composed of various red-emitting chemistry-based fluorescence probes which is indispensable for this project. We have established a solid-phase synthetic pathway for red fluorescence probes, and finish preparing a new library composed of 400 different probes. These libraries are expected to be useful for unveiling disease-related metabolic activities by screening with cultured cancer cells under fluorescence microscopy as well as that with lysates prepared from fresh human clinical specimens of cancers and arteriosclerosis.

We also noticed that above mentioned red fluorescence probes are indeed useful for screening, but not so good and even worse compared with HMRG-based green fluorescence probes for ex vivo imaging of clinical specimens with in vivo imaging instruments, which might be due to their relatively high background signals upon irradiation of wide wavelength light. Then we started to develop novel and highly quenched red fluorescence probes based on another quenching mechanism, and succeeded to develop them. The new probes enabled high T/N red fluorescence imaging of tumor sites in clinical specimens resected from esophageal cancer patients which is almost the same quality to HMRG-based probes.

Above mentioned probes are utilized in Seto, Saito, and Hoshina's groups for finding out appropriate biomarker enzymatic activities with patterning devices developed in Osaki's group. They have found some candidate activities for colon, lung, and breast cancers as well as vascular diseases.

As for the development of patterning devices in Osaki G, they succeeded to develop a device capable of applying 24 different probes in 1x1 cm field with high reproducibility and reliability of less than 20% of coefficient of variations. This device were given to Seto G to examine the efficacy with esophageal and stomach cancer clinical specimens.

Seto G performed cancer imaging of fresh clinical specimens with Osaki's patterning devices capable of applying and screening 24 different probes throughout the year. To date, they completed 48 kinds of probes to test with stomach cancer specimens. Now they continue to apply further new probes to find out effective enzymatic activity for cancer imaging.

Saito G examined the sensitivity and specificity of the new candidate biomarker enzymatic activity which was found in last year to distinguish normal and cancer site in stomach cancer samples. They found that about half of the sample showed marked difference in this enzymatic activity, however, could not identify the cause of heterogeneity.

Hoshina G conducted screening of specific enzymatic activities specific for vascular diseases by applying above mentioned probes to fresh clinical specimens and their lysates. They found out six candidate enzymatic activities which showed higher activity in the wall of aneurysm.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 15 件)

1. Hino H, Kamiya M, Kitano K, Mizuno K, Tanaka S, Nishiyama N, Kataoka K, Urano Y, Nakajima J: Rapid Cancer Fluorescence Imaging Using A γ -Glutamyltranspeptidase-Specific Probe For Primary Lung Cancer. *Translational Oncology*, 9: 203-210, 2016. (doi: 10.1016/j.tranon.2016.03.007)
2. Matsuzaki H, Kamiya M, Iwatate RJ, Asanuma D, Watanabe T, Urano Y: Novel Hexosaminidase-Targeting Fluorescence Probe for Visualizing Human Colorectal Cancer. *Bioconjug. Chem.* 27: 973-81, 2016. (doi: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00037)
3. Mizushima T, Ohnishi S, Shimizu Y, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Hosono H, Kubota Y, Natsuzaka M, Kamiya M, Ono S, Homma A, Kato M, Sakamoto N, Urano Y: Fluorescent imaging of superficial head and neck squamous cell carcinoma using a γ -glutamyltranspeptidase-activated targeting agent: a pilot study. *BMC Cancer* 16: 411, 2016. (doi: 10.1186/s12885-016-2421-z)
4. Doura T, Kamiya M, Obata F, Yamaguchi Y, Hiyama TY, Matsuda T, Fukamizu A, Noda M, Miura M, Urano Y: Detection of LacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55: 9620-9624, 2016. (doi: 10.1002/anie.201603328)
5. Shinden Y, Ueo H, Tobo T, Gamachi A, Utou M, Komatsu H, Nambara S, Saito T, Ueda M, Hirata H, Sakimura S, Takano Y, Uchi R, Kurashige J, Akiyoshi S, Iguchi T, Eguchi H, Sugimachi K, Kubota Y, Kai Y, Shibuta K, Kijima Y, Yoshinaka H, Natsugoe S, Mori M, Maehara Y, Sakabe M, Kamiya M, Kakareka JW, Pohida TJ, Choyke PL, Kobayashi H, Ueo H, Urano Y, Mimori K: Rapid diagnosis of lymph node metastasis in breast cancer using a new fluorescent method with γ -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green. *Sci. Rep.* 6: 27525, 2016. (doi: 10.1038/srep27525)
6. Onoyama H, Kamiya M, Kuriki Y, Komatsu T, Abe H, Tsuji Y, Yagi K, Yamagata Y, Aikou S, Nishida M, Mori K, Yamashita H, Fujishiro M, Nomura S, Shimizu N, Fukayama M, Koike K, Urano Y, Seto Y: Rapid and sensitive detection of early esophageal squamous cell carcinoma with fluorescence probe targeting dipeptidylpeptidase IV. *Sci. Rep.* 6: 26399, 2016. (doi:10.1038/srep26399)
7. Shimane T, Aizawa H, Koike T, Kamiya M, Urano Y, Kurita H: Oral cancer intraoperative detection by topically spraying a γ -glutamyl transpeptidase-activated fluorescent probe. *Oral. Oncol.* 54: e16-18, 2016. (doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.12.003)
8. Kawakubo K, Ohnishi S, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Hosono H, Kubota Y, Kamiya M, Kuwatani M, Kawakami H, Urano Y, Sakamoto N: Feasibility of Using an Enzymatically Activatable Fluorescence Probe for the Rapid Evaluation of Pancreatic Tissue Obtained Using Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration: a Pilot Study. *Mol. Imaging Biol.* 18: 463-471, 2016. (doi: 10.1007/s11307-015-0898-5)

9. Hirabayashi K, Hanaoka K, Egawa T, Kobayashi C, Takahashi S, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Ikegaya Y, Nagano T, Urano Y: Development of Practical Red Fluorescent Probe for Cytoplasmic Calcium Ions with Greatly Improved Cell-membrane Permeability. *Cell Calcium* 60: 256-265, 2016. (doi:10.1016/j.ceca.2016.06.002)
10. Umezawa K, Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y: Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. *Nat. Chem.* 9: 279-286, 2017. (doi:10.1038/nchem.2648)
11. Onagi J, Komatsu T, Ichihashi Y, Kuriki Y, Kamiya M, Terai T, Ueno T, Hanaoka K, Matsuzaki H, Hata K, Watanabe T, Nagano T, Urano Y: Discovery of Cell-Type-Specific and Disease-Related Enzymatic Activity Changes via Global Evaluation of Peptide Metabolism. *J. Am. Chem. Soc.* 139: 3465-3472, 2017. (doi: 10.1021/jacs.6b11376)
12. Shin N, Hanaoka K, Piao W, Miyakawa T, Fujisawa T, Takeuchi S, Takahashi S, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Tahara T, Tanokura M, Nagano T, Urano Y: Development of an Azoreductase-based Reporter System with Synthetic Fluorogenic Substrates. *ACS Chem. Biol.* 12: 558-563, 2017. (doi:10.1021/acscchembio.6b00852)
13. Yagishita A, Ueno T, Esumi H, Saya H, Kaneko K, Tsuchihara K, Urano Y: Development of Highly Selective Fluorescent Probe Enabling Flow-Cytometric Isolation of ALDH3A1-Positive Viable Cells. *Bioconjug. Chem.* 28: 302-306, 2017. (doi:10.1021/acs.bioconjchem.6b00618)
14. Takano Y, Hanaoka K, Shimamoto K, Miyamoto R, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Kimura H, Nagano T, Urano Y: Development of a Reversible Fluorescent Probe for Reactive Sulfur Species, Sulfane Sulfur, and its Biological Application. *Chem. Commun.* 53: 1064-1067, 2017. (doi:10.1039/C6CC08372B)
15. Kimura Y, Komatsu T, Yanagi K, Hanaoka K, Ueno T, Terai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Urano Y: Development of Chemical Tools to Monitor and Control Isoaspartyl Peptide Methyltransferase Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* 56: 153-157, 2017. (doi:10.1002/anie.201608677)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

<以下、全て口頭発表>

1. Yasuteru Urano, The 7th Asian-Pacific Topic Conference (Invited), “Intraoperative, rapid and sensitive imaging of tiny tumors by novel fluorogenic probes for aminopeptidase”, Tokyo (Keio Plaza Hotel Tokyo), Apr. 20, 2016, 国内
2. Yasuteru Urano, Twenty-Fifth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS 2016) (Invited), “Intraoperative imaging of tiny tumors by novel fluorogenic probes”, Tokyo (Keio Plaza Hotel Tama), May 17, 2016, 国内
3. Yasuteru Urano, RICT2016 (Invited), “Novel fluorogenic probes for in vivo imaging of tiny tumors and super-resolution imaging in living cells”, France (Caen Congress Centre, Normandy), Jul. 8, 2016, 国外

4. Yasuteru Urano, WMIC 2016 (Invited), “Rational design of reversible fluorescent probes for real-time live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics”, USA (Jacob K. Javits Convention Center, NY), Sep. 8, 2016, 国外
5. Yasuteru Urano, XVth Kalorinska Institutet Cancer Retreat (Invited), “A Library-based Approach to Realize Intraoperative Rapid Imaging of Tiny Tumors by Novel Fluorogenic Probes for Aminopeptidases”, Sweden (Djurönäset), Sep. 26, 2016, 国外
6. Yasuteru Urano, 2016 Northeastern Asian Conference on Molecular Imaging-based Precision Medicine (Invited), “Novel fluorogenic small molecule probes for live imaging-based diagnosis”, China (Hangzhou), Nov. 12, 2016, 国外
7. Yasuteru Urano, ICBS2016 (Invited), “A Library-based Approach to Realize Intraoperative Rapid Imaging of Tiny Tumors by Novel Fluorogenic Probes for Aminopeptidases”, Tokyo (Ito Hall at The University of Tokyo), Nov. 29, 2016, 国内
8. Yasuteru Urano, The 1st PSL* Chemical Biology Symposium (Invited), “Novel spirocyclization-based fluorogenic probes: From rapid intraoperative imaging of tiny tumors to super-resolution imaging”, France (Institut Curie, Paris), Dec. 8, 2016, 国外
9. Yasuteru Urano, High-Speed Biomedical Imaging and Spectroscopy II, SPIE BiOS2017 (Invited), “Novel spirocyclization-based fluorogenic probes: From rapid intraoperative imaging of tiny tumors to super-resolution imaging”, USA (San Francisco), Jan. 31, 2017, 国外
10. Yasuteru Urano, The International Society for Fluorescence Guided Surgery (Invited), “In Vivo Rapid Cancer Imaging Using Small Molecule-based Fluorogenic Probes”, USA (Boca Raton Resort, FL), Feb. 15, 2017, 国外
11. 浦野泰照, 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第33回研究会 (招待講演), ”術中迅速がん検出・生細胞超解像イメージングを実現する新規蛍光プローブの開発”, 東京 (東京大学駒場IIキャンパス), 2016年4月25日, 国内
12. 浦野泰照, 上部消化管外科懇話会 (招待講演), ”有機小分子蛍光プローブの精密開発による術中病変部位迅速可視化の実現”, 東京 (東京大学病院入院棟大会議室), 2016年5月21日, 国内
13. 浦野泰照, 日本分子イメージング学会第11回学会総会・学術集会 (招待講演), ”A library-based approach to realize intraoperative rapid imaging of tiny tumors by novel fluorogenic probes for aminopeptidases”, 兵庫 (神戸国際会議場), 2016年5月28日, 国内
14. 浦野泰照, 第76回分析化学討論会 (招待講演), ”蛍光プローブライブラリーを活用した新たな臨床イメージング技術の創製”, 岐阜 (岐阜大学医学部), 2016年5月29日, 国内
15. 浦野泰照, 第38回日本光医学・光生物学会 (招待講演), ”蛍光プローブライブラリーを活用した新たな臨床イメージング技術の創製”, 京都 (京都リサーチパーク サイエンスホール), 2016年7月22日, 国内
16. 浦野泰照, 第17回日本分子脳神経外科学会 (招待講演), ”蛍光プローブライブラリーを活用した新たな臨床イメージング技術の創製”, 東京 (帝京大学板橋キャンパス本部棟臨床大講堂), 2016年8月26日, 国内

17. 浦野泰照、第 57 回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）、”蛍光プローブライブラリーを活用した新たな臨床イメージング技術の創製”、東京（杏林大学井の頭キャンパス）、2016 年 9 月 3 日、国内
18. 浦野泰照、第 75 回日本癌学会学術集会ランチョンセミナー（招待講演）、”新規化学蛍光プローブによるがん細胞・Redox 環境ライブイメージング”、神奈川（パシフィコ横浜）、2016 年 10 月 8 日、国内
19. 浦野泰照、理研シンポジウム：第 4 回「光量子工学研究」（招待講演）、”術中迅速がん検出・生細胞超解像イメージングを実現する新規蛍光プローブの開発”、埼玉（理化学研究所 鈴木梅太郎記念ホール）、2016 年 10 月 28 日、国内
20. 浦野泰照、The 56th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine（招待講演）、”Library-based approach to realize intraoperative rapid fluorescent imaging of tiny tumors”、愛知（名古屋国際会議場）、2016 年 11 月 4 日、国内
21. 浦野泰照、レーザー学会学術講演会第 37 回年次大会（招待講演）、”術中迅速がんイメージングを目指した activatable 蛍光・光音響プローブの開発”、徳島（徳島大学）、2017 年 1 月 8 日、国内
22. 浦野泰照、蛍光イメージガイド下手術ワークショップ（招待講演）、”有機小分子蛍光プローブの臨床応用の可能性”、東京（がん研有明病院 吉田講堂）、2017 年 1 月 28 日、国内
23. 浦野泰照、第 27 回科学技術フォーラム「基礎生物学の極み」（招待講演）、”蛍光ライブイメージングに基づく化学の新たな医療応用”、東京（東京大学伊藤国際謝恩ホール）、2017 年 2 月 17 日、国内
24. 浦野泰照、日本薬学会第 137 年会 シンポジウム S22「臨床化学の進歩が変える薬物治療」（招待講演）、” 蛍光プローブライブラリーの活用による術中微小がん迅速蛍光イメージングの実現”、宮城（仙台国際センター）、2017 年 3 月 26 日、国内
25. ○平沢壮・岩立竜・神谷真子・大川晋平・浦野泰照・石原美弥、Comparison of spectral fitting and spectral differential as unmixing methods in multispectral photoacoustic imaging to visualize enzymatically activatable photoacoustic probe、SPIE BiOS、2017/1/29、国外
26. ○岩立竜・神谷真子・平沢壮・石原美弥・浦野泰照、Rhodamine-based activatable protease probes for fluorescence and photoacoustic cancer imaging、SPIE BiOS、2017/1/30、国外
27. ○岩立竜・神谷真子・平沢壮・石原美弥・浦野泰照、Development of Multicolour Activatable Protease Probes for Fluorescence and Photoacoustic Cancer Imaging、日本化学会 第 97 春季年会、2017/3/17、国内
28. ○山本恭子・神谷真子・浦野泰照、アビジン-蛍光プローブ複合体による高感度がんイメージング、日本薬学会第 137 年会、2017/3/25、国内
29. ○小原壘・神谷真子、浦野泰照、Development of Peptidase-targeted Fluorescence Probes with Improved Cellular Retention、日本化学会 第 97 春季年会、2017/3/19、国内
30. ○小笠原輝・神谷真子、浦野泰照、赤色蛍光プローブライブラリーの作成による精密がんイメージングの実現、第 27 回細胞生物学ワークショップ、2016/8/1、国内
31. ○橘椋・神谷真子、鈴木聡、諸熊奎治、浦野泰照、Hydroxymethyl Rhodamine 類の分子内反応解析に基づく蛍光プローブ設計法の開発、日本薬学会 第 137 年会、2017/3/27、国内

32. ○栗木優五、神谷真子、小松徹、居軒和也、高丸博之、阿部清一郎、斎藤豊、浦野泰照、蛍光プローブライブラリーの創製による新規がんイメージングの実現、生体機能関連化学部会若手の会 第28回サマースクール、2016/7/15, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 浦野泰照、第25回日本バイオイメージング学会 公開講座(招待講演)、“化学の力で見えな
いがんを見つける”、愛知(名古屋市立大学薬学部 宮田専治記念ホール)、2016年9月4日、
国内

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites

研究開発課題名 : (日本語) 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技術の確立と創薬への応用
(英語) Creation of search techniques for disease-related metabolic activities based on live imaging of clinical specimen and its application to drug developments

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院・薬学系研究科・教授・浦野泰照
所属 役職 氏名 : (英語) Yasuteru Urano(Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) プローブ試薬のマイクロパターニング技術の確立
開発課題名 : (英語) Micropatterning technology of candidate probes on clinical specimen

研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立産業技術総合研究所・人工細胞膜システムグループ・サブリーダー・大崎寿久
所属 役職 氏名 : (英語) Toshihisa Osaki (Assistant Leader, Artificial Cell Membrane Systems Group, Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：東京大学大学院・薬学系研究科・浦野泰照 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Multicolored microcontact printing using a microfluidic inkpad for discovery of tumor-imaging probes in clinical specimens, ポスター, Toshihisa Osaki, Haruna Onoyama, Yugo Kuriki, Koki Kamiya, Satoshi Fujii, Nobuo Misawa, Mako Kamiya, Yasuteru Urano, and Shoji Takeuchi, The 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Dublin (Ireland), 2016/10/11, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用
(英語) Creation of search techniques for disease-related metabolic activities based on live imaging of clinical specimen and its application to drug developments

研究開発担当者 (日本語) 東京大学 大学院薬学系研究科 教授 浦野泰照
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Professor, Yasuteru Urano

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 蛍光プローブライブラリーのヒト臨床検体(胃癌・食道癌)への適応
開発課題名： (英語) Application of activatable fluorescence probe to visualize gastric cancer and esophageal cancer using clinical specimen.

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座 教授 瀬戸泰之
所属 役職 氏名： (英語) Gastrointestinal Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor Yasuyuki Seto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東京大学大学院・薬学系研究科・浦野泰照 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 1 件）

1. Onoyama H, Kamiya M, Kuriki Y, Komatsu T, Abe H, Tsuji Y, Yagi K, Yamagata Y, Aikou S, Nishida M, Mori K, Yamashita H, Fujishiro M, Nomura S, Shimizu N, Fukayama M, Koike K, Urano Y, Seto Y. Rapid and sensitive detection of early esophageal squamous cell carcinoma with fluorescence probe targeting dipeptidylpeptidase IV. Sci Rep. 2016, 6:26399.
2. 小野山 温那, 神谷 真子, 阿部 浩幸, 辻 陽介, 愛甲 丞, 藤城 光弘, 深山 正久, 小池 和彦, 浦野 泰照, 瀬戸 泰之, 【内視鏡観察-今と近未来】 近未来内視鏡 ペプチダーゼプローブによる食道扁平上皮癌の迅速蛍光イメージング(解説/特集), 消化器内視鏡, 2016, 28 巻 3 号, 473-9
3. 小野山 温那, 神谷 真子, 栗木 優五, 八木 浩一, 愛甲 丞, 西田 正人, 竹中 芳治, 山下 裕玄, 野村 幸世, 浦野 泰照, 瀬戸 泰之, 【消化器疾患の病態生理】 ペプチダーゼプローブによる食道扁平上皮癌の迅速蛍光イメージングに関する研究(解説/特集), Progress in Medicine, 2016, 36 巻 3 号, 348-51

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 次世代の外科治療における早期探索的医療研究の役割 DPP-IV 活性検出プローブによる食道癌の迅速蛍光イメージングに関する研究, 口頭, 小野山 温那, 神谷 真子, 栗木 優五, 阿部 浩幸, 辻 陽介, 八木 浩一, 愛甲 丞, 西田 正人, 竹中 芳治, 山下 裕玄, 藤城 光弘, 野村 幸世, 深山 正久, 小池 和彦, 浦野 泰照, 瀬戸 泰之, 日本外科学会, 2016/4/14, 国内
2. 臨床検体が切り拓く新たな消化器疾患病態研究 ヒト食道癌切除検体を用いたペプチダーゼプローブによるがんスクリーニング技法の開発, 口頭, 小野山 温那, 愛甲 丞, 瀬戸 泰之, 日本消化器病学会, 2016/4/21, 国内
3. 上部消化管における Advanced Diagnostic endoscopy for treatment 食道癌診断における DPPIV 活性検出プローブを用いた迅速蛍光イメージングの有用性, 口頭, 小野山 温那, 辻 陽介, 瀬戸 泰之, 日本消化器内視鏡学会, 2016/5/12, 国内
4. DPP-IV 活性検出プローブによる食道扁平上皮癌の迅速蛍光イメージングに関する研究, ポスター, 小野山 温那, 神谷 真子, 八木 浩一, 愛甲 丞, 西田 正人, 竹中 芳治, 山下 裕玄, 野村 幸世, 浦野 泰照, 瀬戸 泰之, 日本消化器外科学会, 2016/7/14, 国内
5. 蛍光プローブライブラリーの創製による新規がんイメージングプローブの開発, 口頭, 栗木 優五, 神谷 真子, 小野山 温那, 小松 徹, 瀬戸 泰之, 浦野 泰照, 日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内
6. 革新的がんイメージング技術の開発と応用 DPP-IV 活性検出プローブによる食道癌の迅速蛍光イメージングに関する研究, 口頭, 小野山 温那, 神谷 真子, 八木 浩一, 愛甲 丞, 西田 正人, 山下 裕玄, 野村 幸世, 瀬戸 泰之, 浦野 泰照, 日本癌学会, 2016/10/6, 国内

7. 上部消化管の advanced diagnostic endoscopy 食道癌診断における DPPIV 活性検出プローブを用いた迅速蛍光イメージングの有用性, 口頭, 小野山 温那, 愛甲 丞, 瀬戸 泰之, 日本消化器内視鏡学会, 2016/11/3, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 最新のがん手術療法, 口頭, 瀬戸 泰之, 日本癌学会市民公開講座, 2016/10/8, 国内

(4) 特許出願

無

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用
(英語) Creation of search techniques for disease-related metabolic activities based on live imaging of clinical specimen and its application to drug developments
- 研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 教授 浦野 泰照
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Professor, Yasuteru Urano
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 蛍光プローブライブラリーを活用した消化管腫瘍 on site 蛍光イメージング技法の開発研究
開発課題名： (英語) Research and development of on-site fluorescence imaging of gastrointestinal neoplasms using novel fluorescent probe library
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 内視鏡科科長 斎藤 豊
所属 役職 氏名： (英語) Yutaka Saito, MD, PhD, Chief of Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学 大学院薬学系研究科・教授・浦野 泰照 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Sato C, Abe S, Saito Y, So Tsuruki E, Takamaru H, Makazu M, Sato Y, Sasaki H, Tanaka H, Ikezawa N, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Kushima R, Kamiya M, Maeda S, Urano Y. A pilot study of fluorescent imaging of colorectal tumors using a γ -glutamyl-transpeptidase-activatable fluorescent probe. *Digestion*. 2015;91(1):70-6.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新規癌イメージングプローブ開発を指向した蛍光プローブライブラリーの創製、ポスター
栗木 優五, 神谷 真子, 小松 徹, 居軒 和也, 高丸 博之, 阿部 清一郎, 斎藤 豊, 浦野 泰照
第 136 回日本薬学会, 2016/3、国内
2. 大腸上皮性腫瘍における革新的蛍光イメージングの可能性 γ グルタミルトランスペプチダーゼ発現について、口演
居軒 和也, 阿部 清一郎, 高丸 博之, 山田 真善, 坂本 琢, 中島 健, 松田 尚久, 関根 茂樹, 神谷 真子, 浦野 泰照, 斎藤 豊 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会 2016/5、国内
3. 内視鏡を用いた分子生物学的手法による病態解明 大腸上皮性腫瘍に対する γ グルタミルトランスペプチダーゼ活性検出プローブを用いた蛍光イメージングの試み、口演
居軒 和也, 阿部 清一郎, 斎藤 豊 2015/5、国内

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

- (4) 特許出願
該当無し

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用
(英語) Creation of search techniques for disease-related metabolic activities based on live imaging of clinical specimen and its application to drug developments

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 教授 浦野 泰照
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Professor, Yasuteru Urano

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 代謝反応活性に基づいた血管疾患病変の性状解析
開発課題名： (英語) Characterization analysis of vascular diseases by metabolic activities

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院血管外科 講師 保科 克行
所属 役職 氏名： (英語) Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Senior Lecturer, Katsuyuki Hoshina

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人東京大学 医学部附属病院血管外科 講師 保科 克行
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし