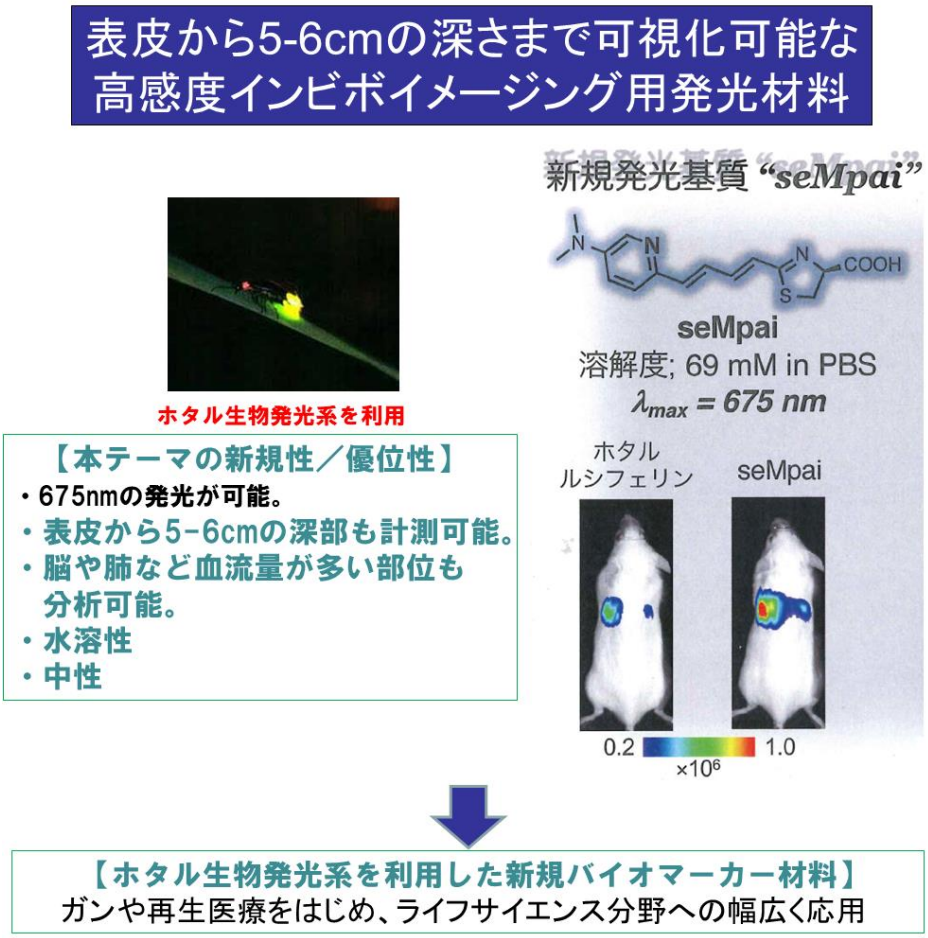
テーマ名	表皮から 5-6cm の深さまで可視化可能な高感度インビボイメージング用発光材料
組織名	国立大学法人 電気通信大学　基盤理工学専攻 脳科学ライフサポート研究センター　牧 昌次郎 准教授
技術分野	ライフサイエンス

概要

細胞内のタンパク質などを蛍光物質（バイオプローブ）で光らせ、病態の発生過程をリアルタイムで観察する「バイオイメージング」が近年注目されています。本研究ではホタルの発光原理を生かし「表皮から 5-6cm の深さまでイメージング可能」な生体の窓領域（650 nm ～900 nm）で発光ピークとなる発光基質を開発しました。中性かつ高溶解性で使いやすく、脳や肺など血流量が多い部位も分析できます。腫瘍学・再生医療などで使用できるだけでなく、ミニブタやマーモセットなどでの光イメージングも期待されます。本技術の活用に意欲的な企業／研究所を歓迎します。

簡略図



背景

転移がんを光らせて観察する技術として、細胞内のタンパク質などを蛍光物質で光らせその働きを観察する「バイオイメージング」が知られています。蛍光や発光により特定な細胞等を検出可能とする標識材料（バイオプローブと呼ばれています）は、この様なバイオイメージング技術に欠かせない材料ですが、生体内においては、650 nm未満の光は体の外まで透過しにくく、生きたまま生体深部のイメージングを精密に行うには、650 nm 以上の材料が必要とされています。

本テーマでは、ホタルの発光現象から知見を得て、675 nmで発光する新規標識材料 ”seMpai” をご提案します。

本技術の活用に意欲的な企業／研究所を歓迎します。

技術内容

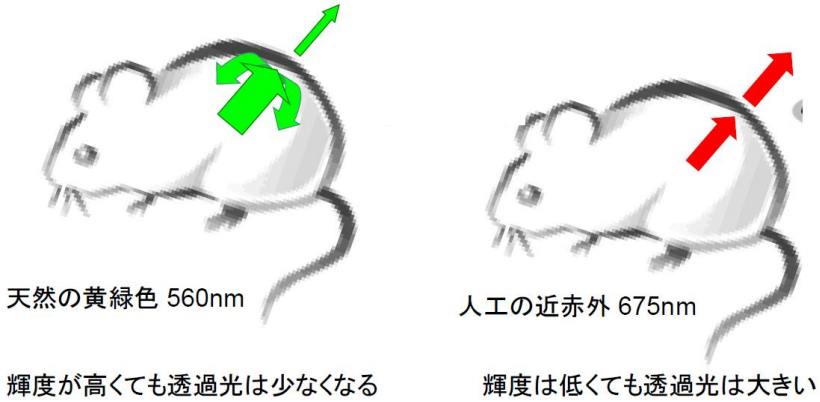
ホタルやウミホタルなど光を発する生物は 800 種類ほどいると言われており、近年、こうした発光生物が高いエネルギー変換効率を実現していることに、注目が集まっています。例えば、人間が作り出したものの中で最も変換効率がいいと言われる蒸気機関が 30～40%であるのに対して、ホタルの発光効率は、約 41%と言われています。優れた発光効率がある一方、発光色（波長）が限定されている弱点を抱えています。

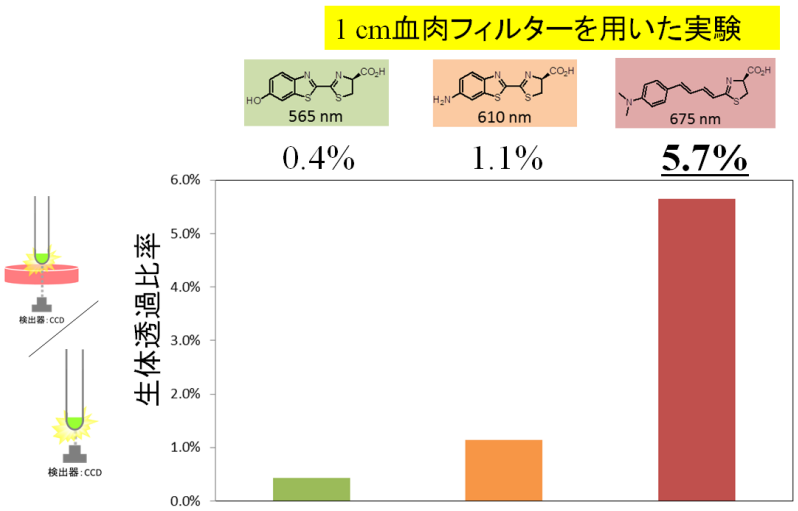
ホタル由来の発光基質である「ルシフェリン」は、発光酵素「ルシフェラーゼ」と化学反応することで黄色く光ります。この反応は、すでに世界中でライフサイエンス研究等に広く使われていますが、黄緑色にしか光りません（発光波長; 560 nm）。ホタル以外では、ウミホタルや発光エビなどの発光物質も用いられていますが、やはり天然と同じ色(青)で使われており、長波長(赤)の発光材料は市販されておりません。

牧研究室では、「発光基質（ルシフェリン）を人工的に改変する」独自のノウハウにより、675 nm 以上の長波長発光(赤)を実現しました。これまでに牧研究室では『アカルミネ®』や『TokeOni』を開発・上市してきました。TokeOni を用いることでミニブタやマーモセットでの発光イメージングにすでに成功しております。

技術・ノウハウの強み（新規性、優位性、有用性）

・650 nm～900 nm の長波長領域における発光は、「生体の窓」と呼ばれ、生体透過性が高くなる（＝透過光が大きい）ため、675 nm の発光波長であれば、生体内における微小な発光現象や深部での発光現象でも、外部から容易に視認することが可能です。



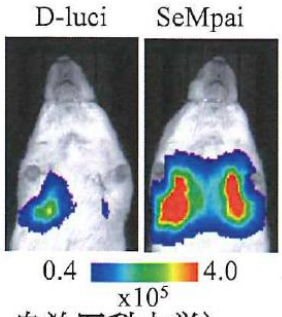


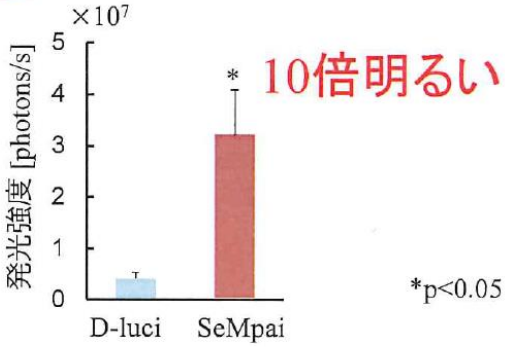
※675 nm では高い生体透過率を示しています。

・生体組織に対する透過性が高い発光波長を用いることで、高感度イメージングが実現でき、「表皮から5-6cmの深さまでイメージング可能」です。これにより、脳や肺など血流量が多い部位も分析できます。今回、新たに開発・上市しました標識材料（SeMpai）を使用した肺転移モデルの発光イメージングの結果は下記の通りです。長波長発光のメリットが効果的であり、深部組織である肺まで可視化できています。

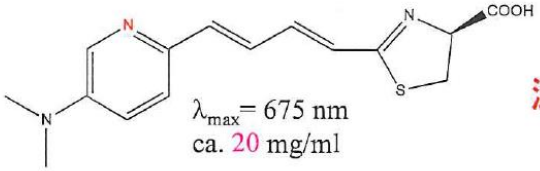
肺転移モデルの発光イメージング

新開発した中性材料(SeMpai)の特性





提供：
東京工業大学
口丸先生（現：自治医科大学）



深部可視化は優れている

SeMpai

・中性で投与できるため血液が酸性化しません。
・高溶解性のため濃度調整が容易で、高濃度投与も可能です。

連携企業のイメージ

本技術の活用に意欲がある企業を歓迎いたします。
例えば、以下の企業へご提案が可能です。

１）ミニブタ・コモンマーモセット・サルなど中型動物に対するインビボイメージングを行いたい企業／研究所
２）脳・肺など表皮から深い部位をイメージングしたい企業／研究所
３）長波長発光バイオプローブの活用を希望する医薬品メーカー／研究所
４）その他、生物発光について技術課題がある企業。

技術・ノウハウの活用シーン（イメージ）

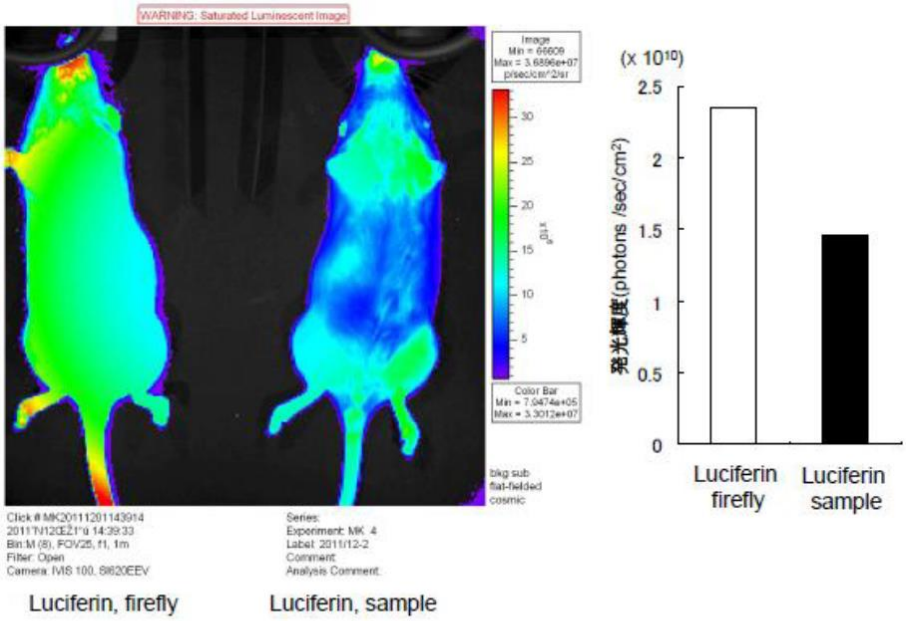
バイオプローブとして腫瘍用途、再生医療用途（IPS 細胞への適用）など幅広い用途に活用可能です。

例えば下記の手順で、ガン遺伝子の転移現象の解析などに活用可能です。

１）ホタルの発光酵素遺伝子(ホタルルシフェラーゼ)を「培養したガン細胞」に組み込んだうえで、マウスなどの実験動物に移植し、人工的にがんを作らせる。
２）長波長バイオプローブを体外から投与すると、がん細胞内でのみ酵素と基質の化学反応がおき、長波長の発光（赤色）が発生する。

３）発光現象をイメージング装置などで観察する。

※長波長の赤い光は人間の目には見えませんが、実験用測定装置であれば観察可能です。また、生きたまま何日でも観察可能なので、がんがどのように発生し、成長し、転移していくのか、といったことを細胞レベルで追うことが可能になります。



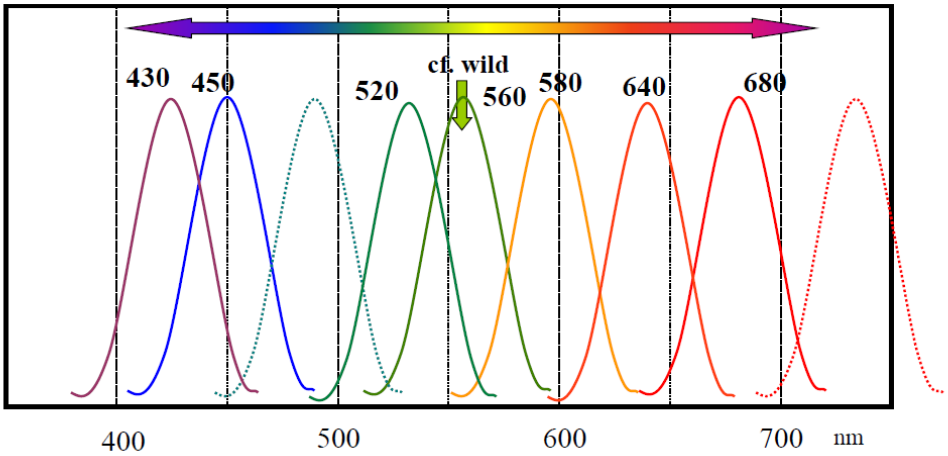
自治医科大学　小林英司教授　寺谷工講師　提供

また、ホタル人工発光系を用いて、長波長発光によるバイオマーカーはもちろんのこと、基質をカスタマイズすることによって、RGB にわたる幅広い波長帯に対して（＝マルチカラー）発光させることが可能です。

※ホタル人工発光系を利用したマルチカラー発光。
赤色（右）は、バイオプローブとして利用可能。

ほぼ　　全て基質アナログで

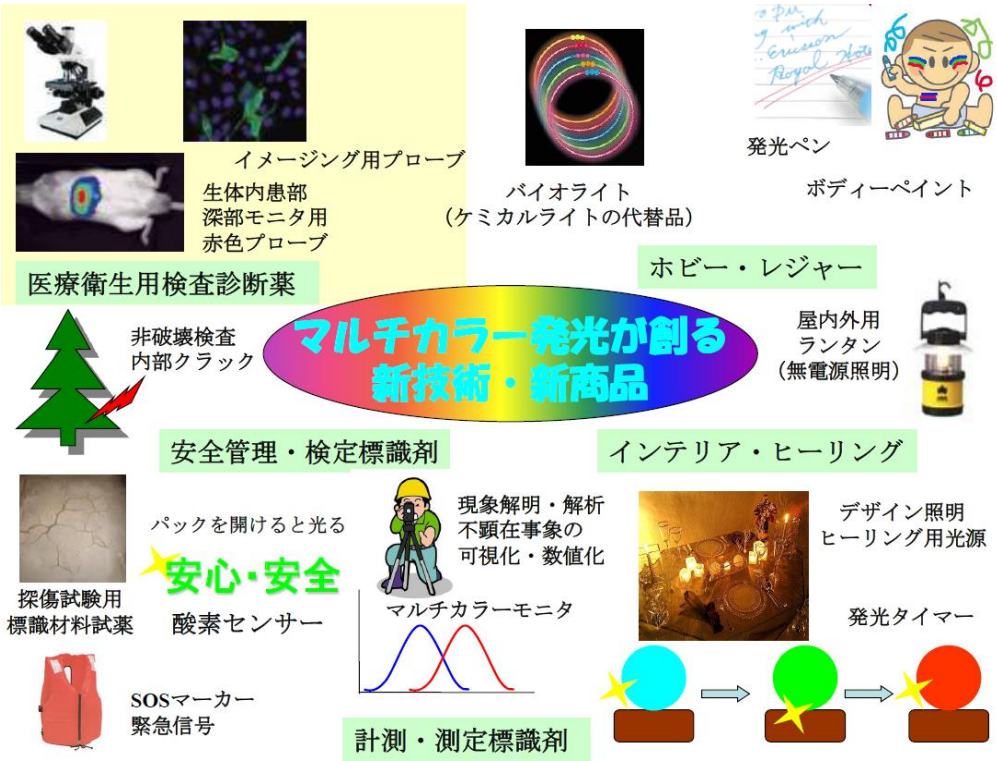
可視光領域を網羅する多彩な発光波長を実現しました！



波長変換域、基質アナログとも世界初！

※マルチカラー発光のスペクトル

（430 nm～675 nm にわたって発光ピークがあります。）



※マルチカラー発光による応用用途

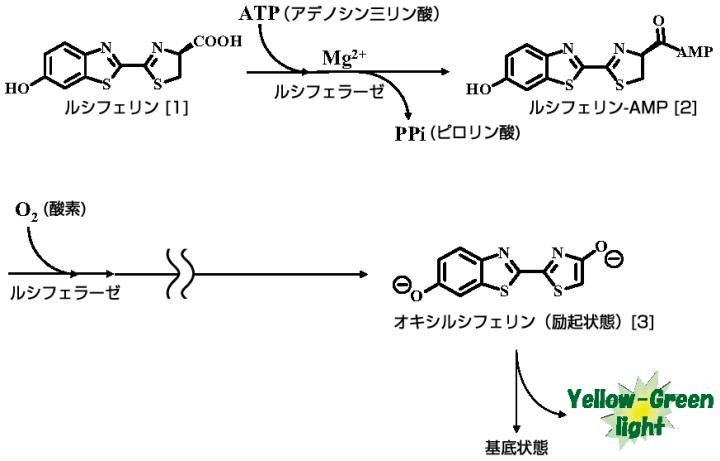
技術・ノウハウの活用の流れ

お問合せ後、技術面談にて詳しい技術内容をご説明させていただきます。また、本テーマに限らず、生物発光や、有機合成に関する様々な技術相談にも対応可能です。

専門用語の解説

【バイオプローブ】

標識材料とも呼ばれています。生体機能を解析するために有用な低分子有機化合物を指します。バイオプローブにより、細胞内の遺伝子発現を可視化するなど、ライフサイエンス研究において有用な知見を得ることが可能です。

【ホタルの発光原理】

ホタルの発光は発光基質（ルシフェリン）に発光酵素（ルシフェラーゼ）が作用し、空気中の酸素を使って酸化反応することで発光します。生物発光のエネルギー変換効率の高さから、世界中で研究が進められていますが、多くはルシフェラーゼに関する研究です。牧先生は、発光基質自体を人工的に合成していることにノウハウと新規性があります。なお、ホタルの発光は２段階のプロセスを経て行われます。