国立大学法人
電気通信大学
Unique & Exciting Campus

2018 年 12 月 17 日
電気通信大学

ニュースリリース

生体深部の癌細胞などを可視化する新たな標識材料：

ルシフェリンアナログ『seMpai』を開発

電気通信大学大学院情報理工学研究科の牧昌次郎准教授は、黒金化成株式会社との共同研究により、生体深部の癌細胞などを可視化する新たな標識材料：ルシフェリンアナログ『seMpai』の開発に成功しました。『seMpai』では、生体内深部可視化に適した近赤外発光特性と、生体投与時の水溶性特性を両立させることにより、肺がん転移モデルマウスを用いた場合、従来の天然型ホタルルシフェリンに比して、感度約 4-6 倍の明瞭な画像を得ました（図1）。このため、腫瘍学や高度再生医療の研究分野における標識材料として最適です。今回開発した『seMpai』は、黒金化成株式会社で製造し、メルク株式会社(旧シグマアルドリッチ・ジャパン合同会社)を皮切りに、広く販売を開始します。

【開発の背景とポイント】
近年、再生医療分野の研究は急速に発展していますが、研究基盤となる生体の深部の可視化技術については、まだまだ発展途上の段階にあります。生体の深部を観察することが容易ではない主な原因は、生体組織による光の吸収・散乱であり、現在の標識材料として主に使われている可視光領域では生体内での吸収・散乱が強く、十分な画像を得ることが困難です。一方、近赤外領域の光は吸収・散乱が少なく、生体組織に対して高い透過特性を有するため、標識材料に適していますが、既存の材料では水溶性が低いことから生体投与時の濃度調整が困難であるなど、実験の自由度を確保する上で、大きな課題がありました。

牧研究室では、これまで、ホタルの発光メカニズムに関わる発光基質（ホタルルシフェリン）と発光酵素（ホタルルシフェラーゼ）の反応機構に着目し、近赤外領域で発光する数多くのルシフェリン誘導体を有機合成することで、ホタル生物発光型の2種類の標識材料：『アカルミネ®』と『TokeOni』を開発し、黒金化成株式会社で製造して、富士フイルム和光純薬株式会社、およびメルク株式会社より外販してきました。

今回、『アカルミネ®』および『TokeOni』の開発で蓄積した知見を活用し、標識材料の分子構造を見直すことにより、短期間で、新たな標識材料：ルシフェリンアナログ『seMpai』を開発しました。この結果、近赤外発光特性を維持したまま、さらに生体内深部可視化に適し、かつ水溶性の大幅な向上と、強い発光強度を実現し、生体内の標的細胞を明瞭に観察することに成功しました。本成果を基に、黒金化成株式会社にて量産化の検討を行い、安定的なプロセスを確立することができたため、メルク株式会社を通じて外販を開始して頂くことになりました。

なお、本成果は、科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業　研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）における FS　ステージ　シーズ顕在化タイプ（平成 23 年度）、およびハイリスク挑戦タイプ（平成 25 年度）の支援を受けて、実施したものです。

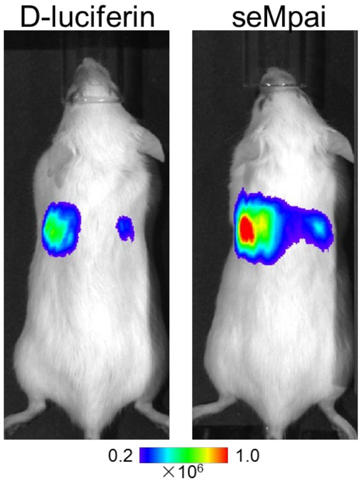
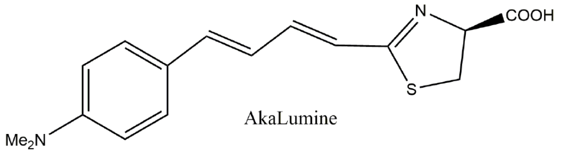
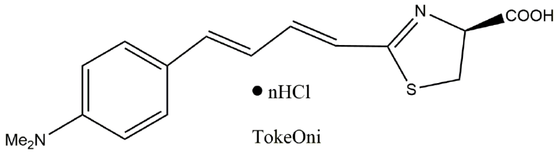
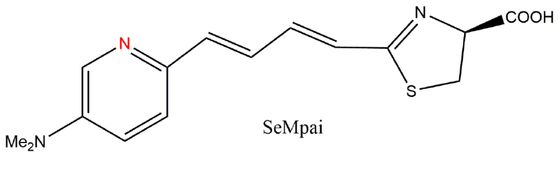


図1：肺転移モデルマウスの撮影画像
（左）従来の D-luciferin （右）今回開発した『seMpai』
（撮影）学校法人自治医科大学 分子病態治療研究センター 分子病態研究部 口丸高弘講師

【用語説明】
『seMpai』（略称：センパイ）：正式名称と構造は、以下のとおり。
2-[(1E,3E)-6-[3-(Dimethylamino)pyridine]-1,3-butadien-1-yl]-4,5-dihydro-4-thiazolecarboxylic acid
(2-[(1-E3E)-6- [3-(ジメチルアミノ)ピリジン]-1,3-ブタジエン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-4-チアゾールカルボン酸)







D-luciferin：ホタルルシフェラーゼと反応して光を産生する発光基質

【電気通信大学大学院情報理工学研究科 牧研究室について】
牧研究室では、ホタルの発光原理をモデルとして、生体透過性の高い長波長領域で、生体深部の組織を可視化する人工標識材料「アカルミネ®」や RGB（赤緑青）三原色発光を実現した他、画期的な貴金属還元触媒「担持型パラジウム水素化触媒」などの開発研究を行い、ライフサイエンス分野を中心に、大きな実績を挙げています。

【黒金化成株式会社について】
創業以来培ってきた有機合成技術を駆使して、お客様からの厳しい品質要求を満たし、さまざまな化合物の製造・販売を行うOEMメーカーです。研究から量産化まで幅広い対応が可能な設備ラインナップを有し、特に LCD（Liquid Crystal Display）をはじめとする FPD 原料（Flat Panel Display）や半導体原料に代表される電子情報材料に向けた高品質・高品位の低メタル化合物の製造を得意としています。

【メルク株式会社】
メルク株式会社は、1668 年にドイツ・ダルムスタッドで創業した世界で最も歴史の長い医薬・化学品会社です。同社は、ヘルスケア、ライフサイエンス、パフォーマンスマテリアルズの分野における世界有数のサイエンスとテクノロジーの企業であり、がんや多発性硬化症のためのバイオ医薬品を用いた治療法から、科学研究と生産に関する最先端システム、さらにスマートフォンや液晶テレビ向けの液晶材料にいたるまで、幅広い事業領域をカバーしています。従業員は約 53,000 人で、2017 年には世界 66 カ国で約 153 億ユーロの売上高を計上しています。
同社の製品は、研究室の純水・超純水装置システムや、薬剤を製造するための遺伝子編集ツール、抗体、細胞株、エンドツーエンドのシステムなど約 30 万点におよび、2015 年には米シグマアルドリッチを買収しています。

※研究協力先
　理化学研究所 脳科学総合研究センター
　細胞機能探索技術開発チーム
　チームリーダー　宮脇敦史

　東京工業大学　生命理工学院　生命理工学系
　教授　近藤科江

【本リリースに関するお問い合わせ先】
〇研究に関する内容
電気通信大学 総務課広報室広報係
〒182-8585　東京都調布市調布ヶ丘一丁目５番地１
電話番号 042-443-5019／FAX 042-443-5889
E-mail　 kouhou-k@office.uec.ac.jp

〇製造・販売に関する内容
黒金化成株式会社　マーケティング部　開発
河合 俊昴
〒460-0003　愛知県名古屋市中区錦 1-6-17
電話番号 052-237-1267（代表）／FAX 052-231-1296
E-mail　t-kawai@kuroganekasei.co.jp

●参考ニュースリリース
・670～680nm を実現した近赤外発光ルシフェリン「アカルミネ R」を開発 （2013 年 5 月 10 日）
https://www.jichi.ac.jp/kenkyushien/news/2013/20130510.html
・体の深部を探る世界初の近赤外発光基質を開発 （2016 年 6 月 14 日）
https://www.titech.ac.jp/news/2016/035463.html
・脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システム AkaBLI
―霊長類動物にも適用可能、高次脳機能のリアルタイム可視化への応用ー （2018 年 2 月 23 日）
http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180223_1/