

1. 日時 : 2014年8月23日(土) 14:00~16:50
2. 場所 : 品川区立総合区民会館「きゅりあん」 5F
3. 参加者 : 31名
4. 題目 : 「ホタルの光で未来の医療技術を切り開く」
5. 講演者 : 電気通信大学大学院情報理工学研究科
先進理工学専攻 助教 牧 昌次郎 氏

<講演要旨>

自然現象を解明し、その結果、その技術を皆が利用出来るように特許化して、社会貢献したいとの先生の事業化に対する熱い思いの詰まった“ホタル生物発光を利用した長波長発光標識材料の創製と事業化”についてお話をしました。

- 医療分野における全人类的課題として、1)ガンの克服、2)再生医療の実用化、3)感染症対策がある。これらの課題に取り組む上で生体深部が可視化できないことが、研究上の大きな問題である。
- 可視化する *in vivo* イメージングに必要な技術は 1. 生体内透過性が高い高感度な可視化手法、2. 標的臓器などを選択的に可視化出来る手法、3. 誰もが手にできる技術・手法である。既に実用化されている昆虫ホタルの自発光は汎用されているが、輝度の向上と多色化が課題となっていた。そこでホタルの発光機構を人工化することで、これが解決できると考えた。
- 波長 560nm のルシフェリンの構造を元に発光基質類似体を各種合成し 450nm(青)、560nm(緑)、680nm(赤)発光系を実現した。また、輝度も150倍増強できた。いずれも特許化済みであり、長波長基質は市販品として入手が可能である。
- 650nm以上の長波長になると浸透性が格段に上昇し、深部病巣の可視化材料になる。一方で、検出感度は低下するので、長波長を高感度に検出する機器が必要となる。
- 生体機能を測定するためには、水溶性であることが重要である。塩酸塩にすれば水溶性が大きく向上するが、pH2 となってしまう *vivo* 実験には使用不可。ベンゼン環部分に改変を加えることでこの問題を解決した。一方で、水溶性故の細胞への取り込みは低下する。輝度を上げるための改変よりも、測定機器の検出感度の向上で解決する方法が適切な選択肢と考えている。
- 大学技術の実用化には、まず特許化して、誰もが利用できるように市販できる体制にすること、そして企業との連携が重要である。アカルミネ(R)の工業生産では黒金化成(株)の技術協力を得て和光純薬(株)により国内外で販売されている。
- 特許一覧 : 2006年以降10件を国内外に出願。内3件は特許化済みである。

Q&A

Q1:長波長発光材料の毒性は?⇒細胞毒性はない。

Q2:ガン組織が発光する仕組みは?⇒*in vivo* 実験では、動物に植え付けるガン細胞に遺伝

子組み換えの技術でルシフェラーゼを導入する。投与した発光基質がガン細胞に取り込まれると酵素と反応して光る。アカルミネ®の場合輝度は低い、透過光は大きいので深部組織でも見える。

Q3: 蛍光と発光の違いは何か? ⇒ 発光は自ら光を発するもの。蛍光は光（紫外線、エックス線を含む）を照射して、標識材料を励起状態へ変換し、基底状態へ戻る際に、差分のエネルギーが光として放出されたものである。励起状態の化学構造によって波長が異なる。

Q4: 長波長の光は、どのくらいの深度まで届くのか? ⇒ 血液を含む肉塊で 1cm の深度は確認している。2cm 程度の透過は可能と考えている。より良い画像を得る方法としては、発光基質の輝度を上げるための構造改変よりも、検出感度を上げる技術が容易かつ実用的ではないかと考えている。

Q5: この分野での日本のレベルは? ⇒ in vivo イメージングの技術では技術的には日本は強い。しかし材料に関してはプロメガ（アメリカ）が第一人者であり、機器も米国キャリパー社（現パーキンエルマー社）が世界を席巻している。技術で勝って事業で負けている。

Q6: ルシフェラーゼは金属酵素か? ⇒ その通り。マグネシウムイオン (Mg^{2+}) 存在下において、ATP と反応した後、酸素分子 (O_2) と反応して励起状態のオキシルシフェリンを生成し、基底状態に戻る際に光を発する。ルシフェラーゼの活性は室温程度では 1 時間くらいしか持たない。長時間安定な酵素を得るためには、活性部位を鋳型として高分子でタンパク構造をコピーするような分子インプリンティングとの融合技術を考えている。

以上
(記録者 後藤幸子)

