



国立大学法人

電気通信大学

The University of Electro-Communications

生物発光を利用した 生命現象を観察可能な発光材料の開発

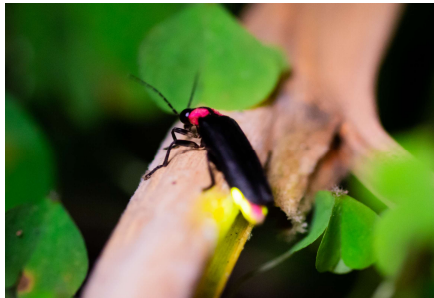
電気通信大学 環境安全衛生管理センター
准教授 北田 昇雄

2025年5月13日

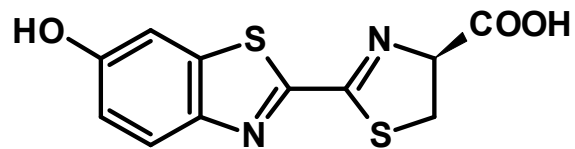
新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

生物発光と発光基質

ホタル発光系



ホタル



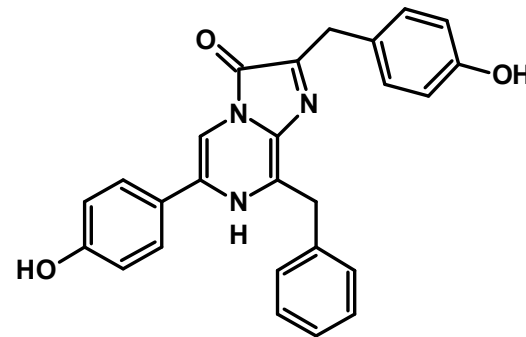
ホタルルシフェリン
(D-Luciferin)

$$\lambda_{bl} = 560 \text{ nm}$$

海洋生物発光系

オワンクラゲ

ヒオドシエビ ウミシイタケ



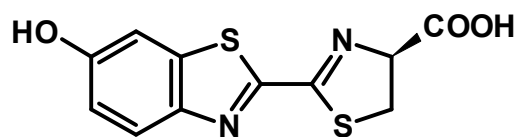
セレンテラジン (nCTZ)

$$\lambda_{bl} = 420 \sim 480 \text{ nm}$$

生物発光システム

ホタルルシフェリンの発光反応

発光にATPが必須



ホタルルシフェリン

ATP, Mg^{2+} , O_2

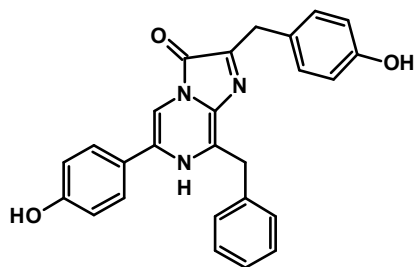
ホタルルシフェラーゼ



$\lambda_{bl} = 560 \text{ nm}$

セレンテラジンの発光反応

基質と酵素のみで発光



セレンテラジン (nCTZ)

O_2

海洋生物ルシフェラーゼ



$\lambda_{bl} = 450 \sim 480 \text{ nm}$

生物種による発光の比較

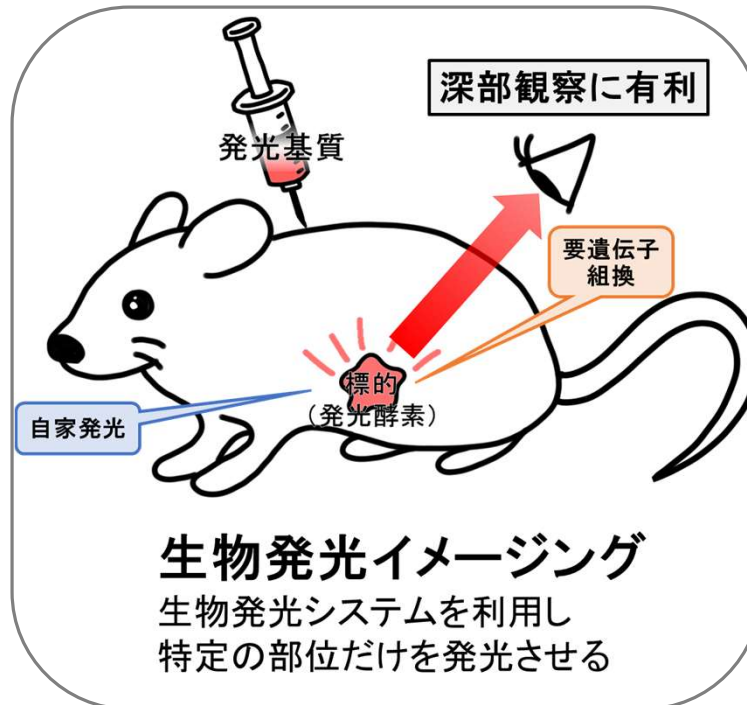
	ホタル系	海洋生物系 (セレンテラジン)
発光波長	560 nm (FLuc) 540-630 nm	450-480 nm
発光量子収率	41%	5-20%
反応	2段階	1段階
補因子	ATP、Mg	なし
発光時間 (反応速度)	グロー	フラッシュ
酵素サイズ	FLuc: 62 kDa	RLuc: 36 kDa Gluc: 20 kDa (NanoLuc: 19 kDa)
細胞局在性	非分泌型	非分泌型 (RLuc) 分泌型 (GLuc)

イメージング材料として広く応用

想定される用途：光イメージングとは

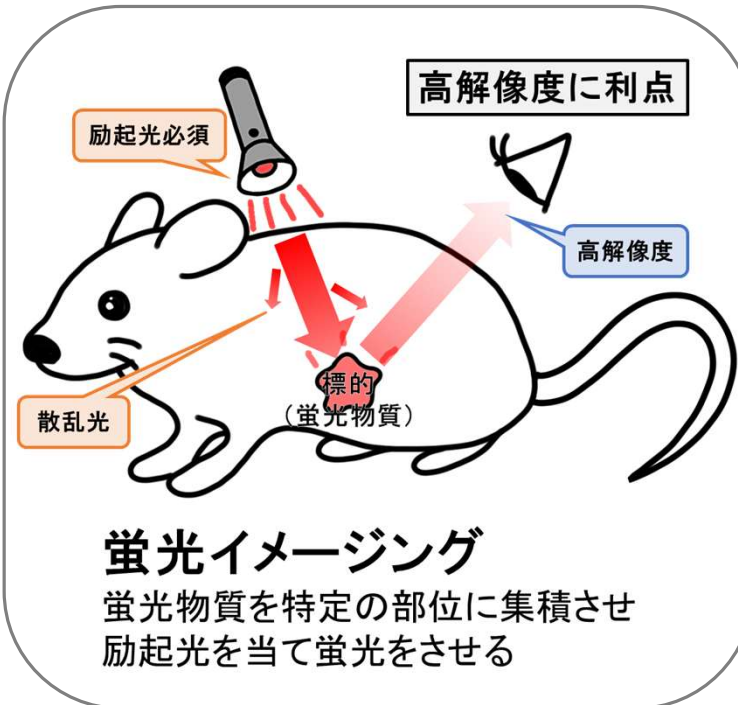
生体内物質や現象を可視化する技術

生物発光イメージング



動物1匹見るには有利

蛍光イメージング



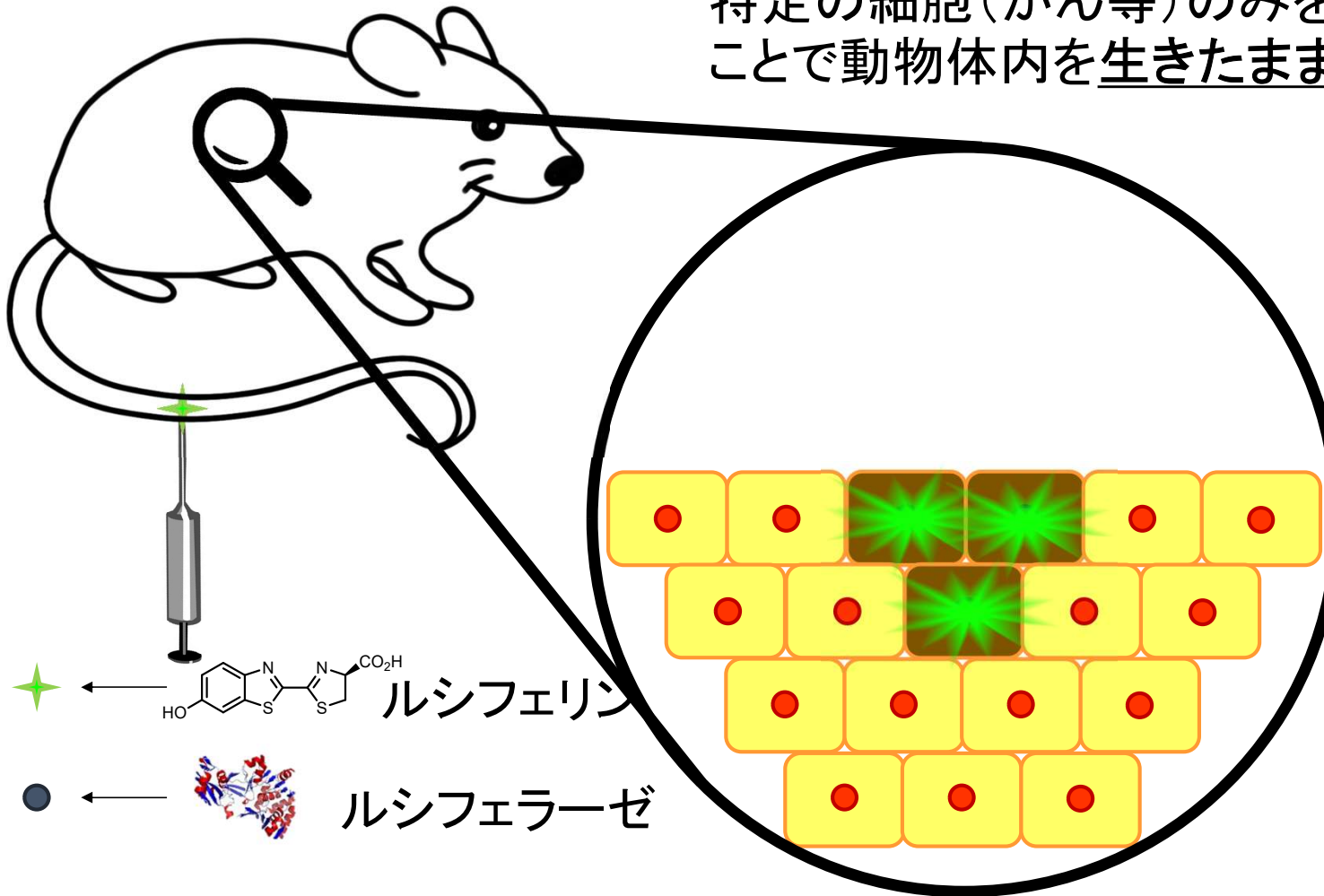
細胞を見るには有利

どのように使用？

想定される用途：発光イメージングの方法

特定の細胞(がん等)のみを光らせる
ことで動物体内を生きたまま可視化

※人間に用いることを
目的にしていません



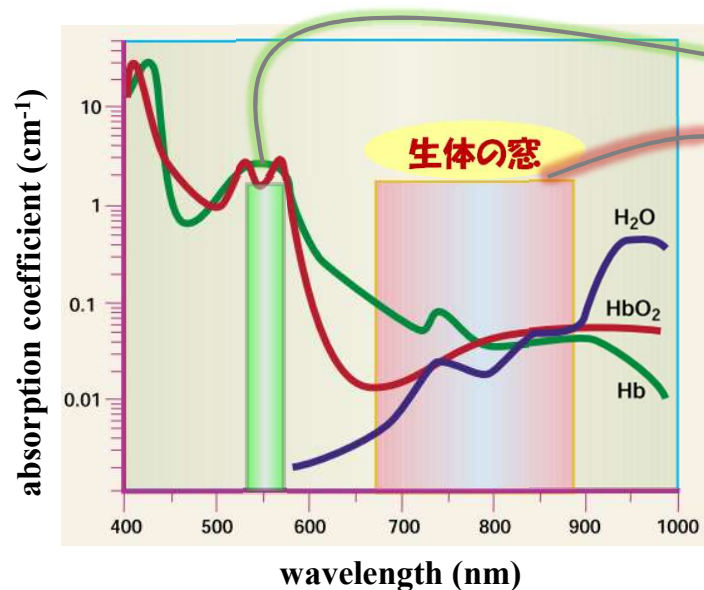
想定される用途：近赤外光の有用性

生体内深部観察には



は**赤い**ほうがいい！！

生体内物質の吸光度¹⁾



赤ホタルは
いない...

赤色～近赤外光が深部観察には最適

¹⁾Ralph, W., A clear vision for *in vivo* imaging, *Nature Bio.*2001, **19**, 316-317

従来技術とその問題点

○生物発光イメージング材料

- ホタル発光系 (ex. VivoGlo™ Luciferin[Promega])
- 海洋生物発光系 (ex. Nano-Glo® Fluorofurimazine[Promega])

- 種類が少ない
- 発光色が限られる
- 特異性が少ない
- 使用用途が限られる

目的の現象を観察するためには用途にあった材料が必須

今回紹介する技術

▪ 近赤外発光ホタル生物発光材料

「新規複素環式化合物及びその塩、並びに発光基質組成物」

牧 昌次郎、北田 昇雄、森屋 亮平

電気通信大学

特願2022-091845

PCT/JP2023/19538

▪ 海洋生物発光基質群

「新規セレンテラジン誘導体」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2023-25582

PCT/JP2023/006307

▪ 生体内物質検出材料

「血清アルブミンの検出剤」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2024-085862

今回紹介する技術

▪ 近赤外発光ホタル生物発光材料

「新規複素環式化合物及びその塩、並びに発光基質組成物」

牧 昌次郎、北田 昇雄、森屋 亮平

電気通信大学

特願2022-091845

PCT/JP2023/19538

▪ 海洋生物発光基質群

「新規セレンテラジン誘導体」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2023-25582

PCT/JP2023/006307

▪ 生体内物質検出材料

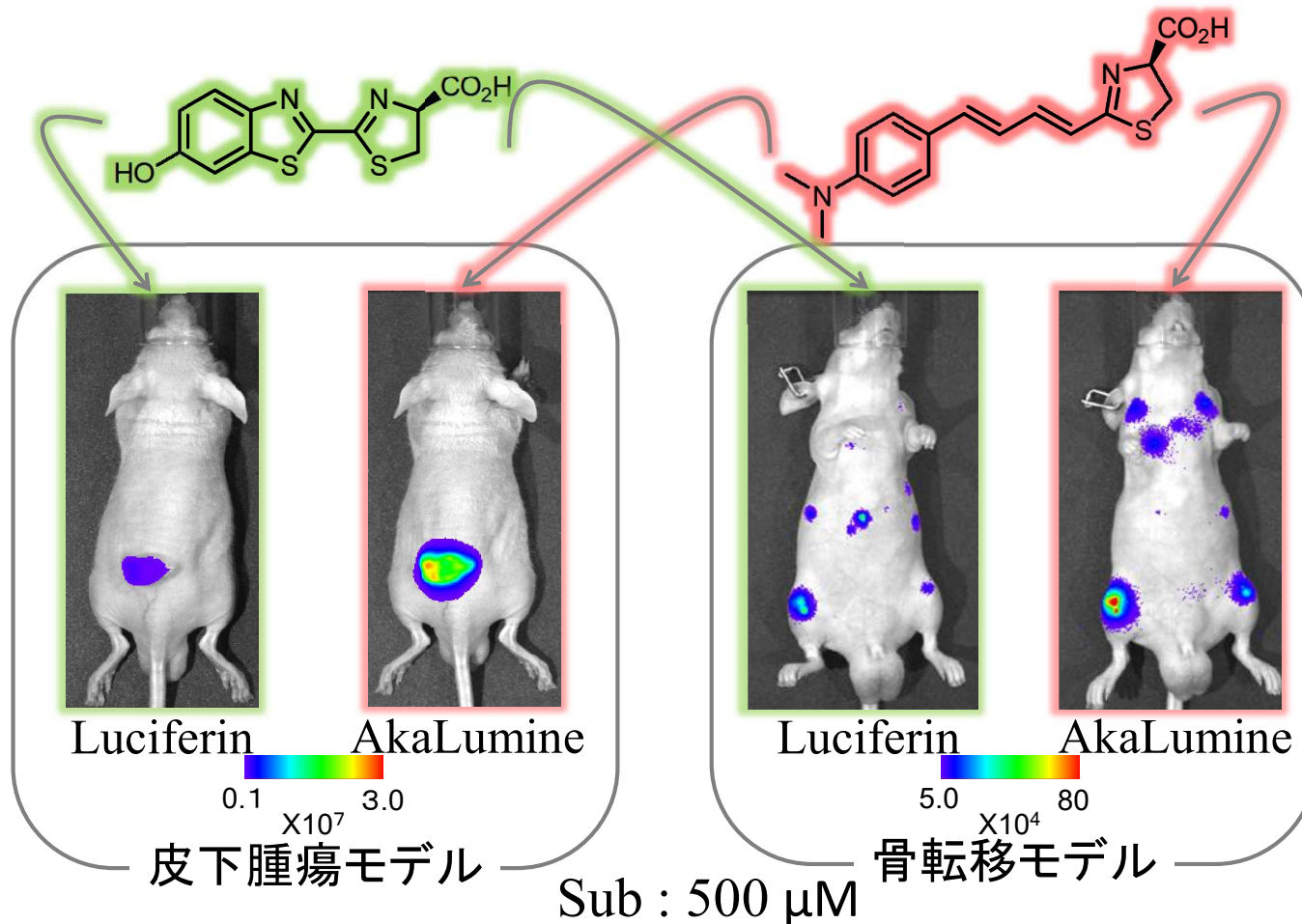
「血清アルブミンの検出剤」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2024-085862

近赤外発光の有用性

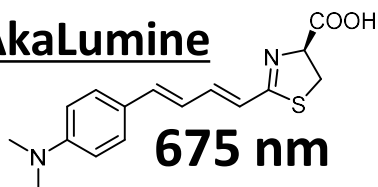


低濃度でのイメージングで有用

データ提供:自治医科大学 口丸先生

電通大で開発の近赤外発光材料

AkaLumine

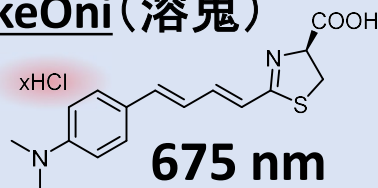


675 nm

初代・近赤外
イメージング材料

特開2009-184932

TokeOni(溶鬼)



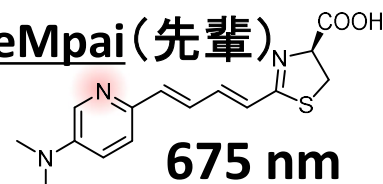
675 nm

高水溶性材料

AkaLucの利用で真価を発揮
(Sigma, wako, 住商ファーマより販売中)

特開2014-218456

seMpai(先輩)



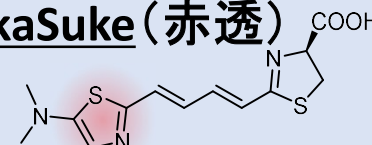
675 nm

高水溶性材料

高安定性で微小環境観察可
(販売終了)

特開2015-193584

AkaSuke(赤透)



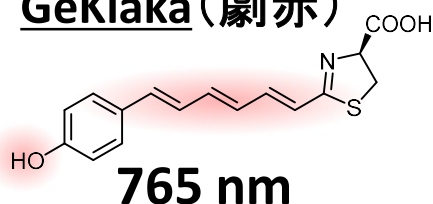
680 nm

高輝度材料

工業化を目指す

特許7255828

GeKiaka(劇赤)

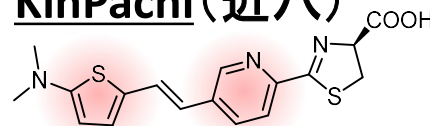


765 nm

長波長発光材料
(2022年まで世界最長波長)

特願2020-051705

KinPachi(近八)



790 nm

超長波長発光材料
(現・世界最長波長)
工業化に向け研究中

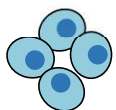
特願2022-091845

TokeOniとAkaSukeのデュアルイメージング

腹膜播種モデル

クメジマミナミボタル
由来の発光酵素

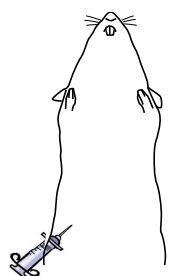
MC-38
/OKI DuMut1



北米産ホタル由来の
TokeOni特化酵素

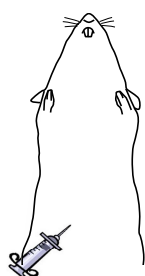
Lck-Akaluc Tg mouse

Lab Animal 2023, 52, 247



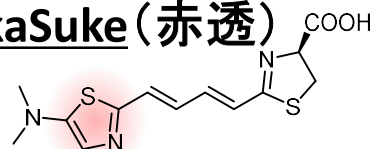
SukeBLI

6 hours



AkaBLI

AkaSuke (赤透)

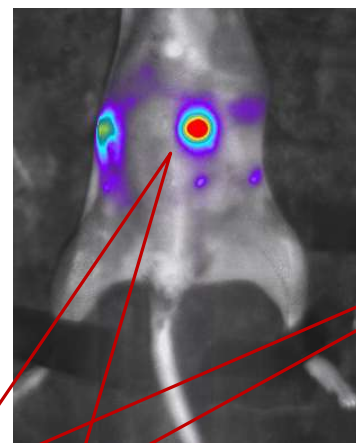


680 nm

高輝度材料
工業化を目指す

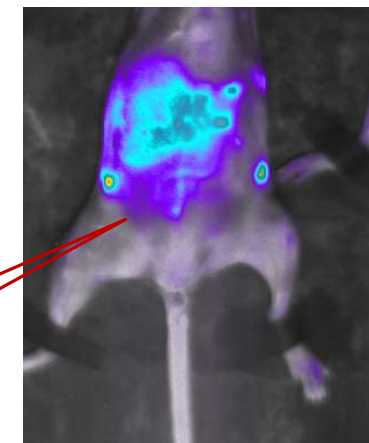
Cancer cell

MC-38
/OKI DuMut1
+
AkaSuke



T cell

Lck-Akaluc
+
TokeOni



310 ————— 10310
Count/min

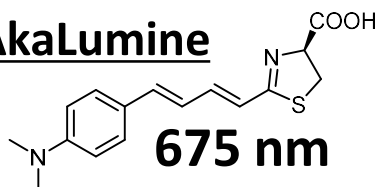
がん周辺にT cellが
集まっていることを確認

近赤外発光材料同士でのデュアルイメージングを達成

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

電通大で開発の近赤外発光材料

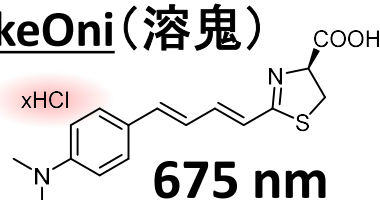
AkaLumine



初代・近赤外
イメージング材料

特開2009-184932

TokeOni(溶鬼)



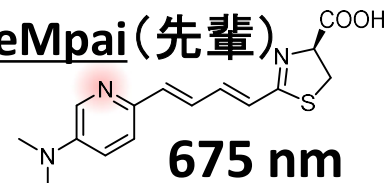
高水溶性材料

AkaLucの利用で真価を発揮

(Sigma, wako, 住商ファーマより販売中)

特開2014-218456

seMpai(先輩)

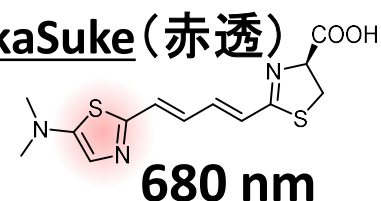


高水溶性材料

高安定性で微小環境観察可
(販売終了)

特開2015-193584

AkaSuke(赤透)

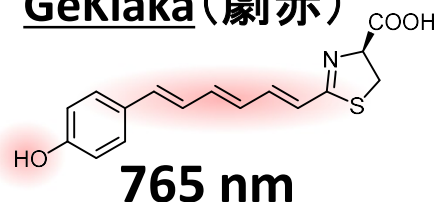


高輝度材料

工業化を目指す

特許7255828

GeKiaka(劇赤)

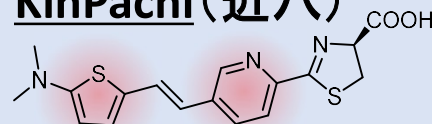


長波長発光材料

(2022年まで世界最長波長)

特願2020-051705

KinPachi(近八)



超長波長発光材料

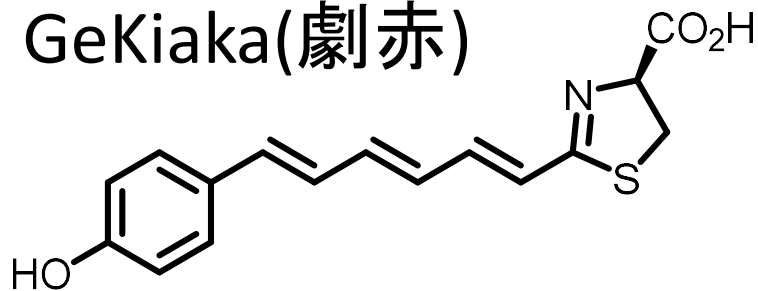
(現・世界最長波長)

工業化に向け研究中

特願2022-091845

超長波長ルシフェリン

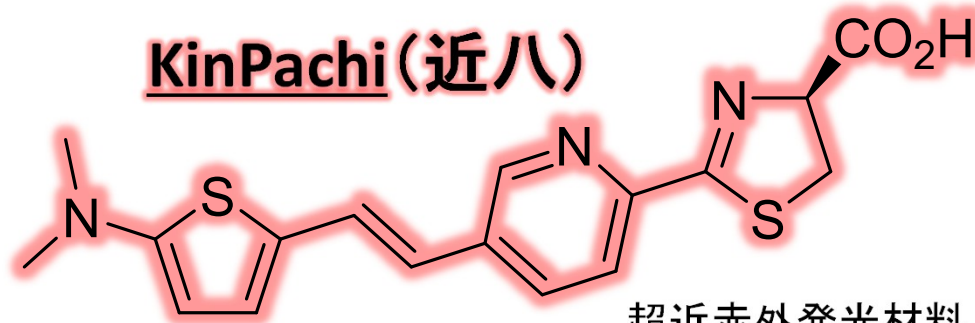
GeKiaka(劇赤)



$\lambda_{\max}=760\text{ nm}$

特願2020-051705

KinPachi(近八)

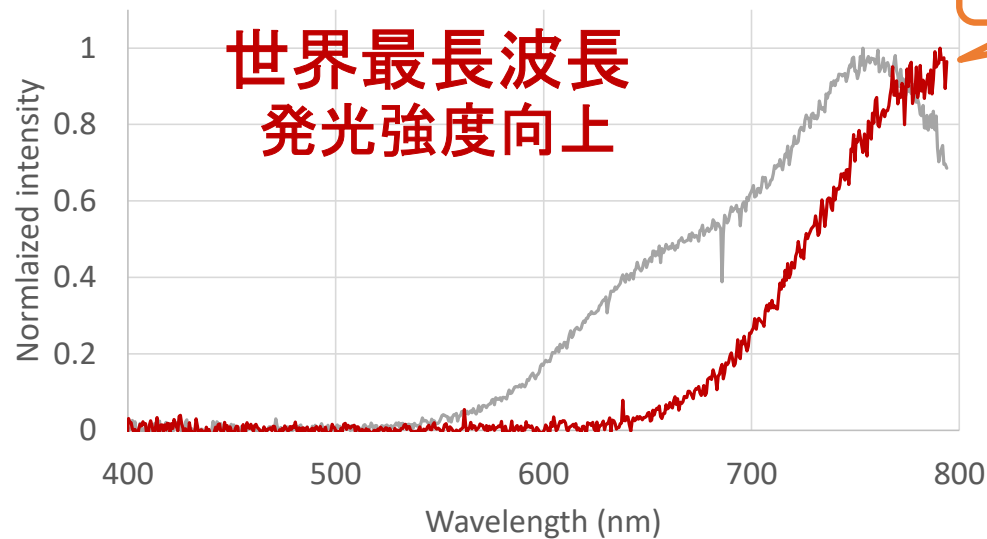


785 nm

特願2022-091845

超近赤外発光材料
(現・世界最長波長)

+30 nm長波長化



輝度向上を目指し研究中

今回紹介する技術

■ 近赤外発光ホタル生物発光材料

「新規複素環式化合物及びその塩、並びに発光基質組成物」

牧 昌次郎、北田 昇雄、森屋 亮平

電気通信大学

特願2022-091845

PCT/JP2023/19538

■ 海洋生物発光基質群

「新規セレンテラジン誘導体」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2023-25582

PCT/JP2023/006307

■ 生体内物質検出材料

「血清アルブミンの検出剤」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

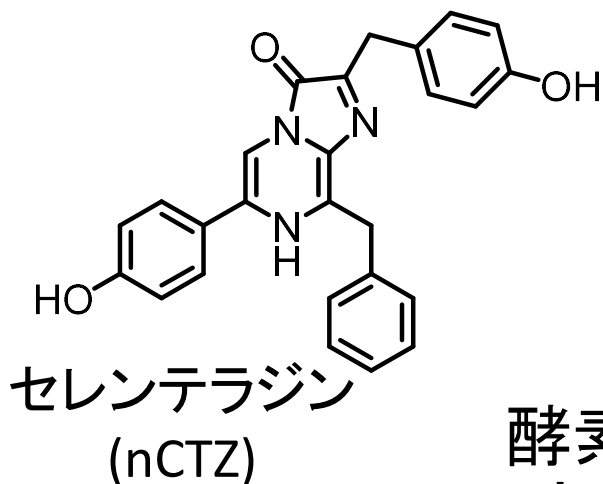
電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2024-085862

海洋生物発光系の利点

ホタル発光系と比較して、海洋生物発光系は

- 酵素反応速度が大きい
- 多様な発光酵素が存在
- **発光酵素が小さい**



酵素の分子量

FLuc : ホタル

RLuc : ウミシイタケ

NanoLuc : 発光エビ

GLuc : カイアシ

62kDa

36kDa

19kDa

20kDa

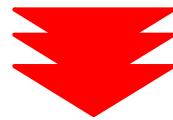
ホタルルシフェラーゼよりも**小さい**
➡ **応用の幅が広い**

ウイルスの
可視化技術にも
応用可能！

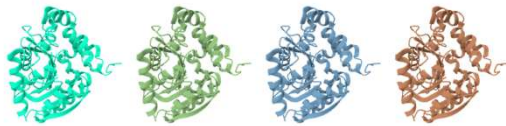
海洋生物発光系の応用

研究目的

従来のCTZ類縁体に代わる
高輝度多色発光を示す類縁体の開発



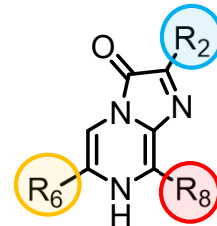
多種の発光酵素



Aluc, RLuc, NanoLuc..



120 種以上の類縁体



既知化合物
&
独自の分子設計

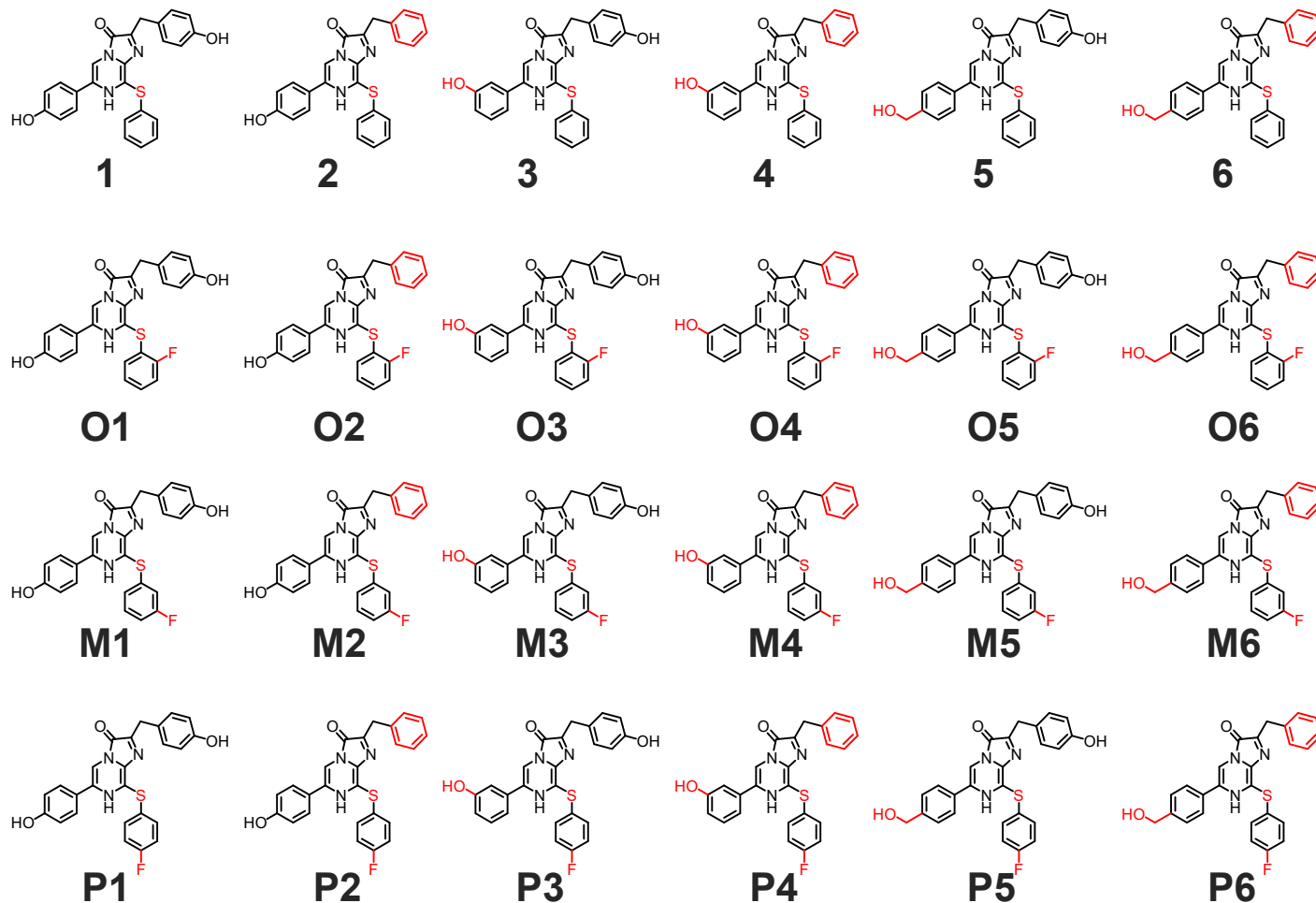
Dr. 神谷

5年で120種以上の
類縁体を合成!!!

- ✓ 高輝度多色発光を示す酵素-基質ペア
- ✓ 特定の酵素でしか発光しない類縁体
- ✓ *in vivo* イメージング等の応用法の検証
- ✓ 大規模な発光活性相関の取得

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

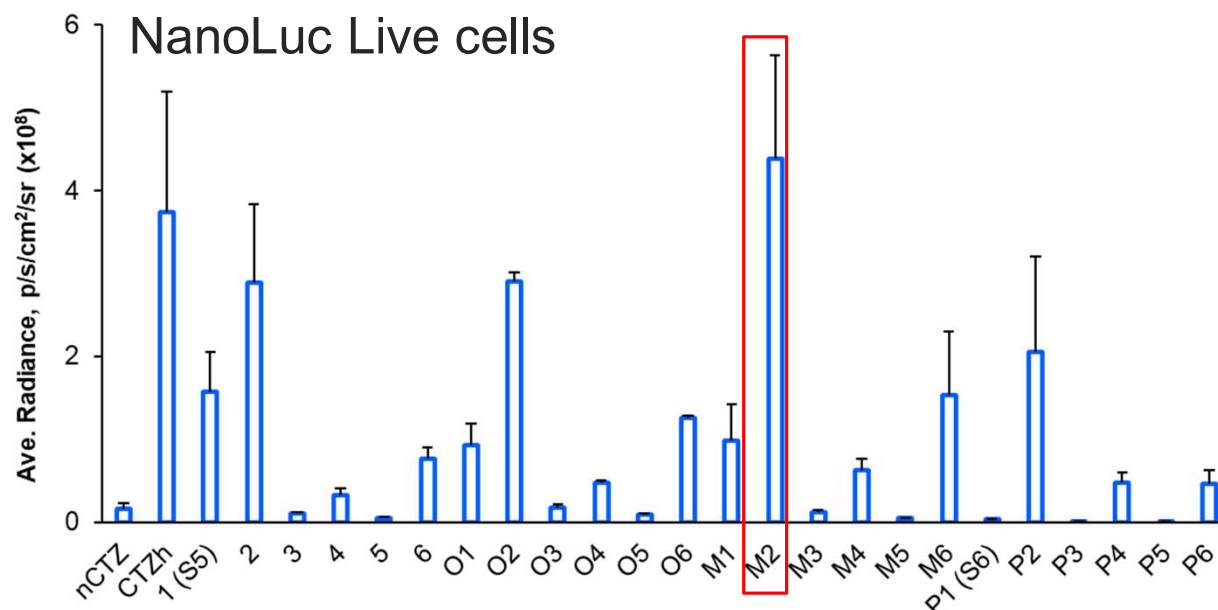
CTZ類縁体の一部



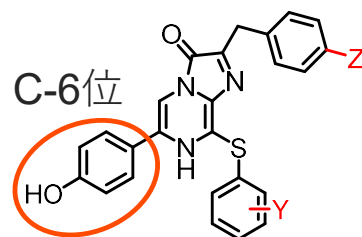
NanoLucにて発光測定

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

CTZ類縁体の発光活性



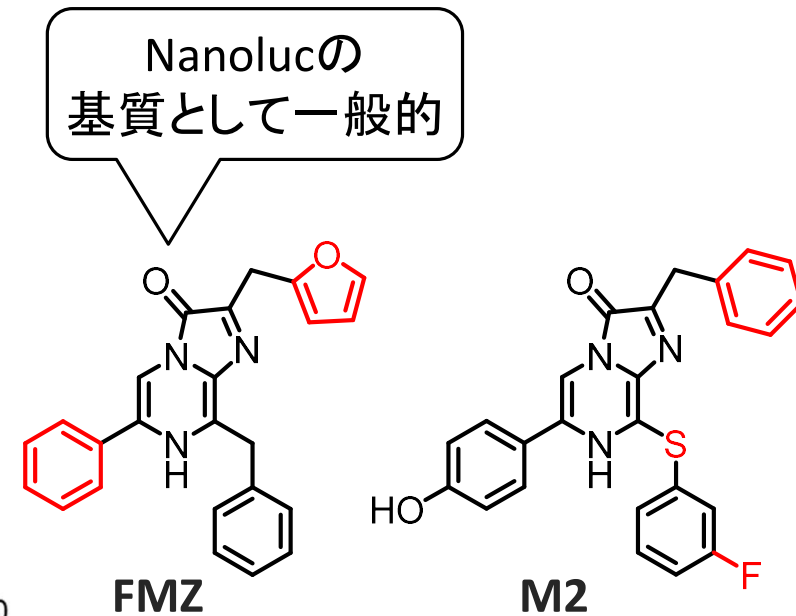
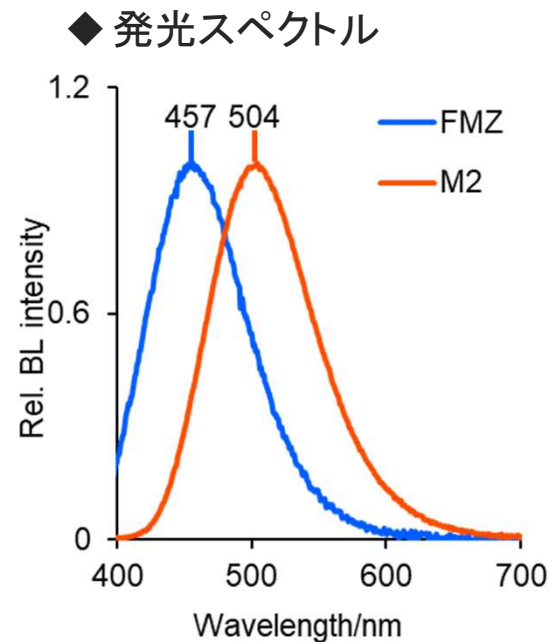
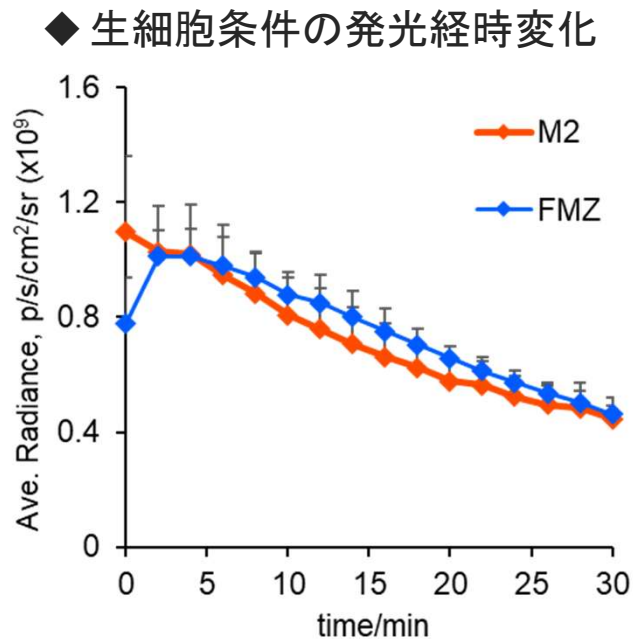
ほとんどのCTZ類縁体から発光が観測された



1; Y = H, Z = OH	M1; Y = <i>m</i> -F, Z = OH
2; Y = H, Z = H	M2; Y = <i>m</i> -F, Z = H
O1; Y = <i>o</i> -F, Z = OH	P1; Y = <i>p</i> -F, Z = OH
O2; Y = <i>o</i> -F, Z = H	P2; Y = <i>p</i> -F, Z = H

nCTZやCTZh以上の発光を示したM2に注目

CTZ類縁体と従来基質の比較



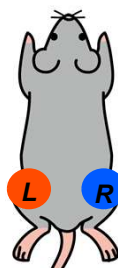
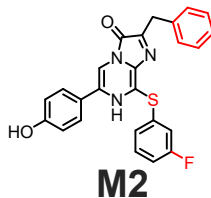
- ✓ 両基質の発光強度は同等程度、経時変化も類似
- ✓ M2 は FMZ の約 50 nm の長波長シフトを示した
→ 生体内イメージングでは M2 の方が有利である可能性

CTZ類縁体を用いた生体イメージング

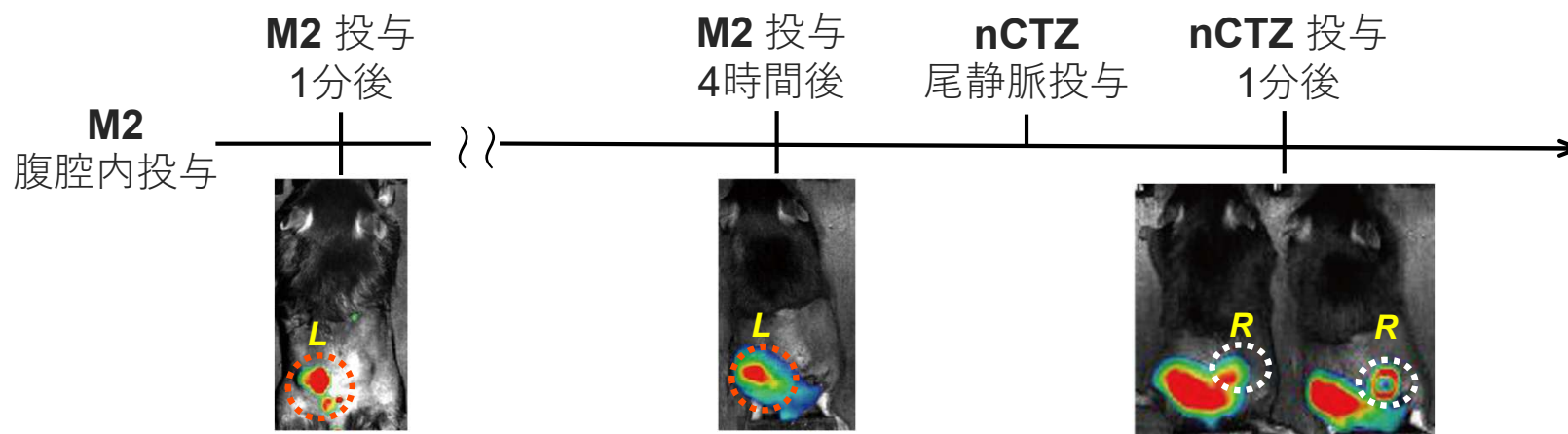
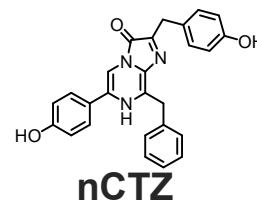
C57BL/6 (B6)



NanoLuc
発現COS-7 細胞



RLuc8.6SG
発現COS-7 細胞



M2/NanoLuc と nCTZ/RLuc8.6SG でマルチイメージングが可能

生体内イメージング可能な
海洋生物発光材料

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

今回紹介する技術

▪ 近赤外発光ホタル生物発光材料

「新規複素環式化合物及びその塩、並びに発光基質組成物」

牧 昌次郎、北田 昇雄、森屋 亮平

電気通信大学

特願2022-091845

PCT/JP2023/19538

▪ 海洋生物発光基質群

「新規セレンテラジン誘導体」

牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

特願2023-25582

PCT/JP2023/006307

▪ 生体内物質検出材料

「血清アルブミンの検出剤」

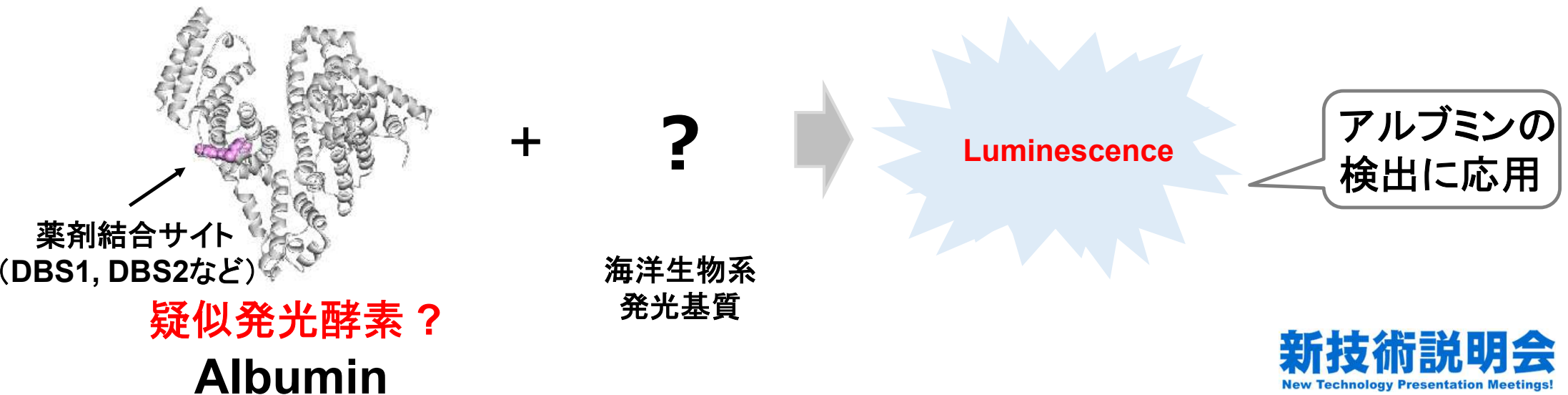
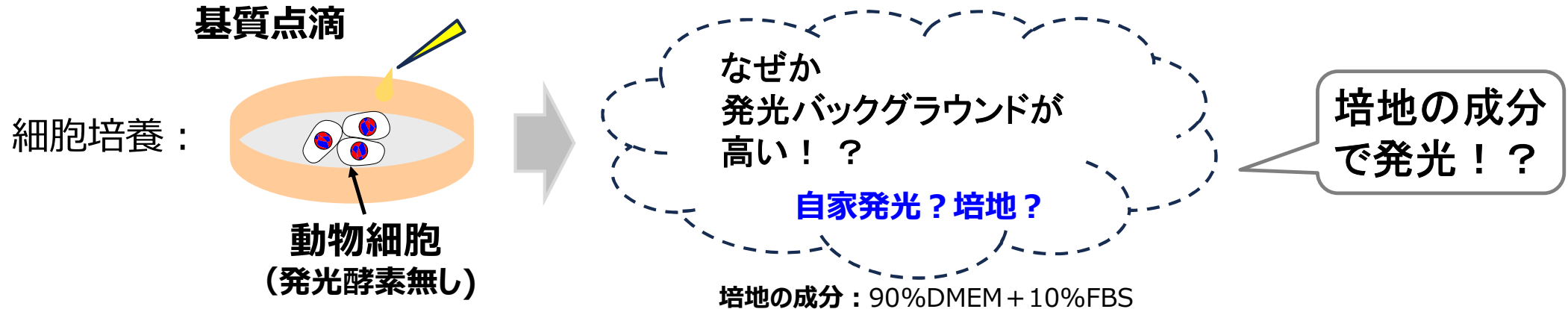
牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

電気通信大学、産業技術総合研究所

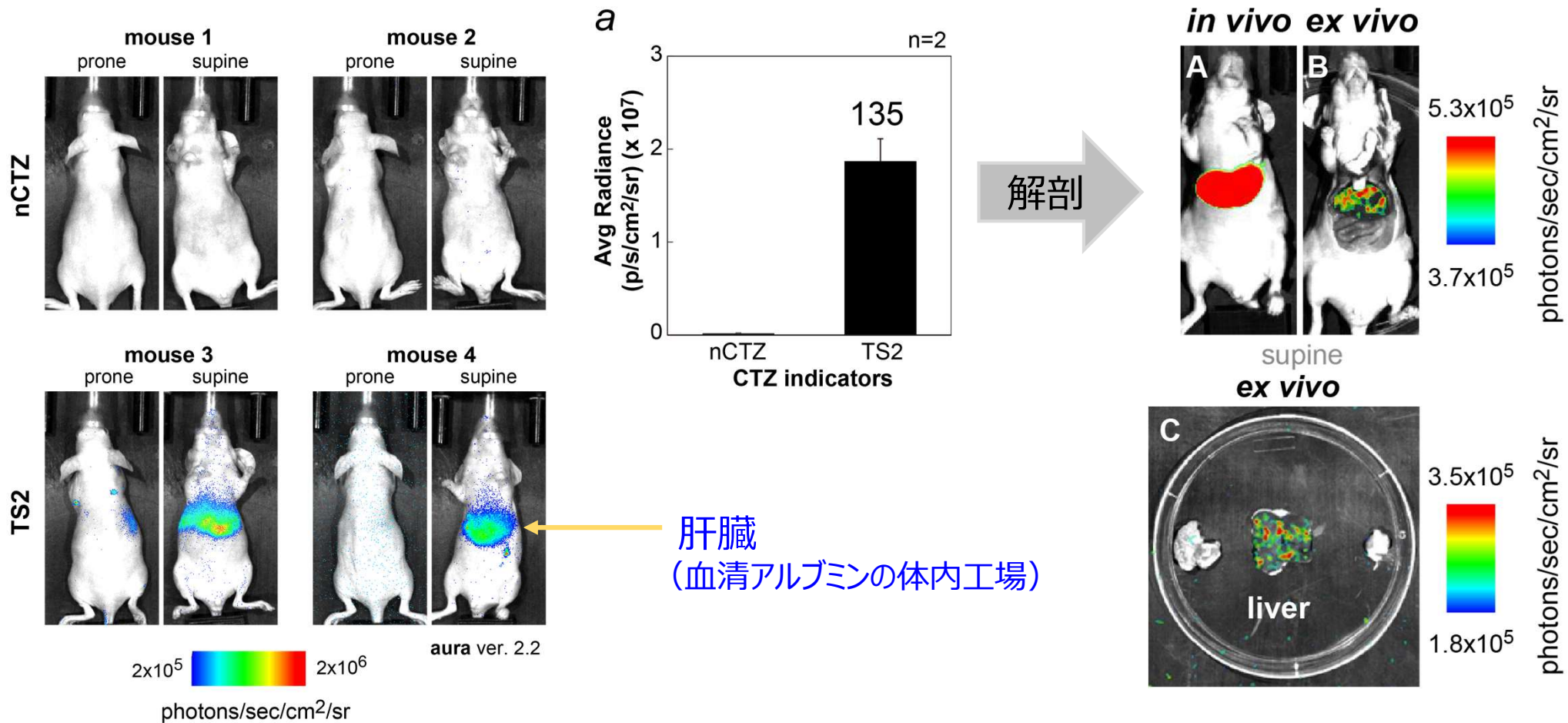
特願2024-085862

生体内物質検出材料

ルシフェラーゼによるイメージングだけじゃない！



マウス体内でのアルブミン可視化



実用化に向けた課題

工業化のハードルが高い

発光材料の製造企業が少ない
特にCTZ系の工業化

ニーズ最適化が必要

イメージング利用者はすぐ使える材料を求める
ニーズに最適化したアプリケーション開発が求められる

発光イメージング用装置が少ない

蛍光やX線イメージング装置で測定することもある
発光材料に最適化した装置の開発が必要

企業への期待と社会実装への筋道

生物発光材料の工業化

化学系企業と連携し、工業化に向けた
高収率化・量産化の最適化研究を行う

発光材料のアプリケーション化

バイオ系企業と連携し、
高輝度化やツール化を目指す

測定機器の開発

装置系企業と連携し、発光材料に最適化された
高感度・長波長対応のイメージング装置を開発

産学連携の経歴

- **ホタル系発光材料の工業化**

化学系企業と連携し、合成ルートの検討から
量産化まで共同研究で進め、市販化を達成

- **発光基質の輝度向上**

バイオ系技業と連携し発光酵素の改良により、発光強度を向上

- **海洋生物系発光材料のアプリケーション化①**

バイオ系企業と連携し、発光酵素の改良により
発光の特性を制御可能に

- **海洋生物系発光材料のアプリケーション化②**

国研と連携し、特定の条件で発光する発光酵素を開発

本技術に関する知的財産権

ホタル生物発光材料

- 発明の名称：新規複素環式化合物及びその塩、並びに発光基質組成物
- 出願番号：特願2022-091845
PCT/JP2023/19538
- 出願人：電気通信大学
- 発明者：牧 昌次郎、北田 昇雄、森屋 亮平

海洋生物発光材料

- 発明の名称：新規セレンテラジン誘導体
 - 出願番号：特願2023-25582
PCT/JP2023/006307
 - 出願人：電気通信大学、産総研
 - 発明者：牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培
- 発明の名称：血清アルブミンの検出剤
 - 出願番号：特願2024-085862
 - 出願人：電気通信大学、産総研
 - 発明者：牧 昌次郎、北田 昇雄、金 誠培

お問い合わせ先

国立大学法人電気通信大学
産学官連携センター
産学官連携ワンストップサービス

TEL: 042-443-5871

FAX: 042-443-5725

E-mail: onestop@sangaku.uec.ac.jp