

マルチカラーセレンテラジンアナログの開発

○北田 昇雄^{1,2}・木山 正啓¹・玉城 翔太¹・金 誠培³・平野 誉¹・牧 昌次郎^{1,2}
(¹電通大院情報理工・²電通大院脳医工・³産総研環境創生)

当研究室では、生物発光系を用いた *in vivo* 発光イメージング材料の開発を行っている。主にホタル生物発光系を用いており、基質ホタルルシフェリンと酵素ホタルルシフェラーゼのルシフェリン-ルシフェラーゼ反応により発光する。我々はホタルルシフェリンの構造改変を行うことで、可視光領域をほぼ網羅する多彩な発光波長を持つルシフェリンアナログを創製しており、同時に構造と波長の相関データも取得している。

しかし、ホタルルシフェリンとホタルルシフェラーゼによる L-L 反応は、ATP 等の補因子を必要とし、酵素反応速度が小さく、生物発光活性が低い。一方、セレンテラジン及びセレンテラジン類縁体も広く生物発光アッセイに利用されている。また、セレンテラジンによる L-L 反応は発光酵素が小さく、酵素反応速度は大きく、生物発光活性が高いため高輝度で発光するという利点を持つ。

生物発光イメージングの材料として、これらの発光基質である、ホタルルシフェリンやセレンテラジンが最も広く使用されている。しかしながら、ホタルルシフェリンおよびセレンテラジンはそれぞれ黄緑色光 (ca. 560 nm) および青色 (ca. 480 nm) の波長で発光しており、これらの波長の光はヘモグロビンとオキシヘモグロビンを含む哺乳動物組織に容易に吸収され、光組織透過性は低くなるため、生体内深部の可視化には最適ではない。光組織浸透性を改善するためには、L-L 反応により、生体内組織の光吸収の少ない「生体の窓」領域の赤色～近赤外光 (650~900nm) で発光すれば効果的である。当研究室では、長波長化を目指し、オレフィンを導入することでホタル生物発光波長の制御が可能であることを明らかとした。この技術より、近赤外発光材料 AkaLumine や TokeOni、seMpai といった近赤外発光材料を開発した。

一方で、海洋生物ルシフェリンのセレンテラジンでは未だにそれ単体で 600 nm 以上の生物発光波長を示すルシフェリンが開発されていない。そのため、セレンテラジンの 6 位へオレフィンを導入することで共役を伸張し、波長制御を可能とした (図 1 左)。これにより、青から赤まで様々な発光色を示すマルチカラーセレンテラジンアナログを創製し、600nm 以上の発光波長を示すことにも成功した (図 1 右)。また、産総研によって開発された人工酵素 Aluc と組み合わせることで同様に波長制御可能であり、Aluc での最長発光波長を示すことも明らかとなった。

本会にてこの詳細を発表する。

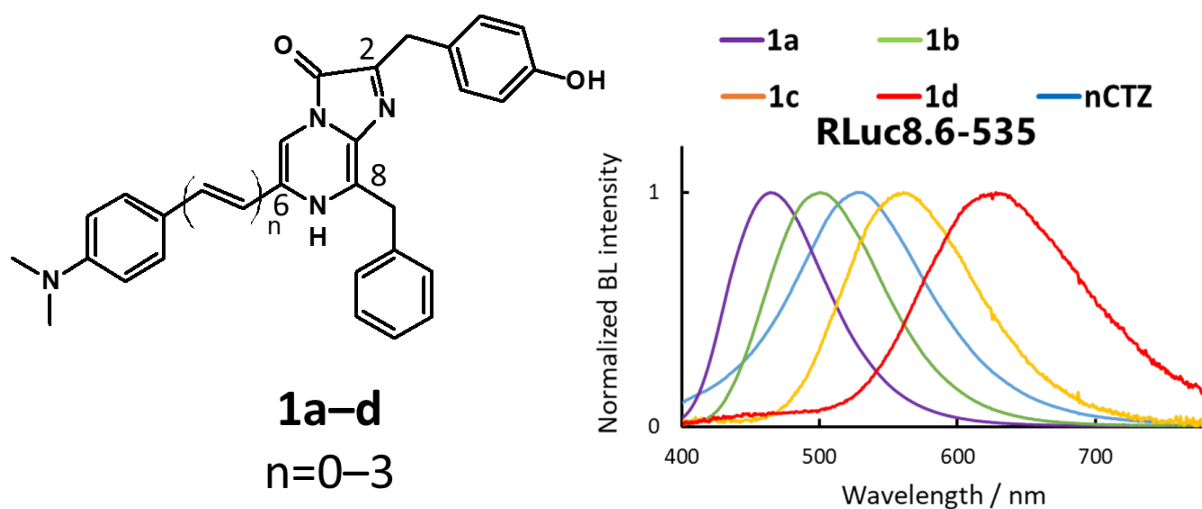


図 1. 新規セレンテラジンアナログ (1a-1d) (左) とその発光波長 (右)