

## 2020 年度研究ステーション研究成果報告書

1. 研究ステーション名 生命科学研究ステーション  
研究代表者名 (所属部局・職・氏名) 基盤理工学専攻・准教授・牧 昌次郎

2. 研究組織(今年度関わった全ての構成員を記してください)

### <学内構成員>

電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 准教授 牧 昌次郎  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 教授 平野 誉  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 准教授 三瓶 厳一  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 准教授 松田 信爾  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 准教授 白川 英樹  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 准教授 瀧 真清  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 助教 仲村 厚志  
電気通信大学 脳・医工学研究センター (機械知能システム学専攻兼) 特任教授 田中 繁  
電気通信大学 大学院情報理工学研究科 基盤理工学専攻 UEC 博士研究員 北田 昇雄

### <学外構成員>

カリフォルニア大学バークレー校 教授 Gerard Marriott  
国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センター, 細胞機能探索技術研究チーム  
チームリーダー 宮脇 敦史  
国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センター, 細胞機能探索技術研究チーム  
研究員 岩野 智  
東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 分野長 池田 和隆  
東京都医学総合研究所 生体分子先端研究分野 分野長 原 孝彦  
東京薬科大学 薬学部 医療衛生薬学科 分子機能解析学教室 助教 森屋 亮平 (旧齊藤)

3. 2020 年度の研究の特筆すべき成果

(研究の主な成果、得られた成果の国内外における位置づけとインパクトなどの点から記述すること)

生物発光研究では、イメージング応用の基礎を支えるホタル生物発光特性の置換基制御において、ルシフェラーゼ分子環境との相互作用に微調整が可能なことを明らかにした。哺乳類における新規の発光メカニズムに、シトクロム P450 (CYP) という分子が関与していることを明らかにし、特許出願を行った。産業総合研究所との共同研究で、ウミホタル発光技術の人工化で、近赤外発光を含む多色化に成功し、ウイルスの標識・可視化の基本技術の創製に至った。哺乳類卵における細胞内カルシウムイオン動態の制御機構、およびアクチン細胞骨格の時空間ダイナミクスとその細胞周期依存性の調節機構に関する新たな知見を得た。Aptamer covalent drug の概念を世界で初めて提唱し、英国王立化学会・トップジャーナル(Chem. Commun. 誌)の表紙に採択された。光による長期増強制御技術が完成しつつある。また長期抑圧に対する

グルタミン酸受容体のリン酸化の影響についての論文を投稿した。活動依存に放出される脳由来神経栄養因子 (BDNF) と組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) の相互作用および神経栄養因子受容体 (TrkB, p75NTR) を介した信号伝達に基づくシナプス形成・消失に関する数理モデルを構築し、シミュレーションによって幼若ネコの一次視覚野における方位選択性の臨界期可塑性と方位コラム再編の再現に成功した。

ウミホタル生物発光系は発光酵素が小さいことから、ホタル生物発光系では難しい、ウイルスのような小さい物質の標識が可能とされていたが、発光波長は天然系では 480nm と短波長であることが感染個体研究をする上で必要な生体内可視化における課題であった。そこで、ホタル生物発光基質の長波長技術をウミホタル発光基質へ応用することで、産業総合研究所 金博士が保有するウミホタルの人工発光酵素とクロス発光させることにより多色化に成功した。このものの中には、650 nm 程度の長波長発光をするものもあった。この技術は特許出願し、化学工業日報で全面報道すると共に、論文発表し、広くプレス発表した (公表実績 1, 2)。

#### 4. 2020 年度の研究成果の公表実績

(主催した研究会・シンポジウム、研究成果の発信状況等)

- 1) プレス発表 (産業技術総合研究所 筑波/・電気通信大学) 「全可視光領域で発色する虹色発光標識のポートフォリオを開発」ー医療・環境診断のマルチカラー発光イメージング手段として期待ー : 2021 年 1 月 26 日
- 2) 化学工業日報「ウイルスの光イメージング技術の技術展望」～合成化学で光を創る～ : 2020 年 8 月 26 日
- 3) 日刊工業新聞 「ホタル発光系で最長波長 電通大、生命科学向け試薬」 : 2020 年 7 月 7 日
- 4) A-STEP 成果集 (科学技術振興機構: JST) 特集 2 「実験動物の生体内深部を可視化する発光イメージング技術の開発に成功」  
[https://www.jst.go.jp/a-step/seika/pdf/a-step-seika\\_202003.pdf](https://www.jst.go.jp/a-step/seika/pdf/a-step-seika_202003.pdf) : 2020 年 4 月 23 日
- 5) 日本解剖学会・日本生理学会合同大会において発表を行った: 2021 年 3 月 30 日
- 6) 総合コミュニケーション科学研究会・第三回シンポジオン (電気通信大学) 電気通信大学 2021/03/03
- 7) 順天堂大学・星薬科大学・電気通信大学 第 2 回三大学合同フォーラム 電気通信大学 2021/03/02
- 8) 出張講義: 千葉県立長生高等学校 2020/11/19
- 9) 西東京国立三大学 高校生グローバルスクール 電通大を含む西東京国立三大学 2020/09/20
- 10) オープンラボ企画「化学生命系研究室 まとめて研究紹介」 2020/05/23
- 11) 出張講義: 「脳のつくり方と使い方」 (淑徳高等学校) 2020 年 10 月 14 日

#### 5. 外部資金の獲得状況

(種別・種目・相手機関(企業)・研究題目・代表者名・直接経費額・間接経費額)

- 1) 科研費 (基盤研究(C)) 日本学術振興会・「生物発光における鍵反応過程の分子機構と高性能化要因の解明」・代表: 平野誉・直接経費 700,000 円・間接経費 210,000 円

- 2) 新学術領域研究「ソフトクリスタル」 日本学術振興会・「ソフトクリスタル科学発光系の創製と刺激応答機能の時空間制御」・代表：平野 誉・直接経費 10,600,000 円・間接経費 3,180,000 円
- 3) 黒金化成株式会社（令和 2 年度）「標識材料の開発研究」牧昌次郎（代表）共同研究費と奨学寄付金費として、3,000 千円（寄付金 1,500 千円）助成された。このプロジェクトでは、三瓶先生と仲村先生にも黒金化成株式会社から共同研究費として、各 2,000 千円ずつ助成。
- 4) 科研費（令和 2 年度基盤研究 A）「多色人工生物発光を用いた低分子化学物質の生理活性評価プラットフォームの創製」金誠培（代表：産業技術総合研究所つくばセンター）、牧昌次郎（分担）1,000 千円・間接経費 300 千円。
- 5) 受託研究(A-STEP トライアウトタイプ) JST（令和 2 年度）「哺乳類初の発光酵素が開く新規診断方法の基盤技術開発」仲村厚志（代表：電気通信大学）、牧昌次郎（分担：電気通信大学）直接経費 2,307,693 円・間接経費 692,307 円。
- 6) 科研費（令和 2 年度: 挑戦的萌芽）日本学術振興会「ウイルス可視化のためのプラズモニック半導体センサ」代表者 菅 哲朗（分担者：瀧 真清、岩瀬 英治）直接経費 7,000 千円（2020 年度）、間接経費： 2,100 千円（2020 年度）。
- 7) 受託研究（CREST）JST「光操作によるシナプス可塑性と記憶形成の因果関係の解明」柚崎通介（代表：慶応義塾大学）、松田信爾（分担：電気通信大学）直接経費 10,900,000 円・間接経費 3,270,000 円。

## 6. 今後の研究発展

（外部への発信、外部資金獲得計画を含む）

生物発光における酵素環境を考慮した分子機構研究を基盤として、ホタル生物発光系とセレネラジン生物発光系の発光基質の新たな分子設計に取り組む。

JST の助成（トライアウト）を受けて、哺乳類における発光システムの全容解明を行い、医療応用、学術的利用、さらに産業利用を目指し、連携先企業を開拓する。

産業総合研究所との共同研究については基盤 A に採択されており、研究継続の基盤が得られた。

レーザー新世代研究センターとの学内連携を図ると同時に、戦略的に、レーザー・物理系との異分野融合研究を目指した相互理解の促進を推進する。

新規の光学的手法を用いたアプローチにより、哺乳類受精時の細胞内シグナル伝達および細胞骨格の動的調節機構の解明を進めるとともに、人工授精の効率や初期胚発生の質的改善につながる手がかりを探る。

中分子型共有結合性薬剤(apptamer covalent drug)の基礎学術および応用展開に注力するとともに、スピノフ研究である標的センシングにおいては実用化を目指す。

早期に長期増強の制御機構を完成させ、個体レベルの脳機能制御の研究を進める。

発達脳における回路網形成のみならず、海馬などのアダルトの記憶・学習に関わる神経回路の可塑性の分子メカニズムを理論的に説明する数理モデルを完成させる。

## 7. 発表論文等（各項目ごとに記載してください。）

- ・「雑誌論文」（査読有）

- 1) Chihiro Yoshida, Tomoya Higashi, Yoshifumi Hachiro, Takuya Yagi, Azusa Takechi, Chihiro Nakata, Kazuya Miyashita, Nobuo Kitada, Ryohei Saito, Rika Obata, Takashi Hirano, Takahiko Hara, Shojiro A. Maki Synthesis of polyenylpyrrole derivatives with selective growth inhibitory activity against T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **37**, 127837 (2021).
- 2) Ryohei Saito, Jun Nakayama, Genta Kamiya, Nobuo Kitada, Rika Obata, Shojiro A. Maki, Hiroshi Aoyama. How to select the firefly luciferin analogues for in vivo imaging. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(4), 1848 (2021).
- 3) Shota Tamaki, Nobuo Kitada, Masahiro Kiyama, Rika Fujii, Takashi Hirano, Sung Bae Kim, Shojiro Maki Color-Tunable Bioluminescence Imaging Portfolio for Cell Imaging. *Scientific Reports* **11**, 2219 (2021).
- 4) Jun Nakayama, Ryohei Saito, Yusuke Hayashi, Nobuo Kitada, Shota Tamaki, Yuxuan Han, Kentaro Semba, Shojiro A. Maki High sensitivity in vivo imaging of cancer metastasis using a near-infrared luciferin analogue sempai. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7896 (2020).
- 5) Mamoru Fukuchi\*, Ryohei Saito, Shojiro Maki, Nami Hagiwara, Yumena Nakajima, Satoru Mitazaki, Hironori Izumi, Hisashi Mori Visualization of activity-regulated BDNF expression in living mouse brain using non-invasive near-infrared bioluminescence imaging. *Molecular Brain* **13**, 122-132 (2020).
- 6) Nobuo Kitada, Ryohei Saito, Rika Obata, Satoshi Iwano, Kazuma Karube, Atsushi Miyawaki, Takashi Hirano, Shojiro A. Maki Development of near-infrared firefly luciferin analogue reacted with wild type and mutant luciferases. SPECIAL ISSUE: IN HONOR AND MEMORY OF PROF. KOJI NAKANISHI, *Chirality* **32** (7), 922–931 (2020).
- 7) Matsuhashi Chihiro, Ueno Takuya, Uekusa Hidehiro, Sato-Tomita Ayana, Ichianagi Kouhei, Maki Shojiro, Hirano Takashi Isomeric difference in the crystalline-state chemiluminescence property of an adamantylideneadamantane 1,2-dioxetane with a phthalimide chromophore. *Chem. Commun.* **56**, 3369-3372 (2020).
- 8) Wanaporn Yimchuen, Tetsuya Kadonosono\*, Yumi Ota, Shinichi Sato, Maika Kitazawa, Tadashi Shiozawa, Takahiro Kuchimaru, Masumi Taki, Yuji Ito, Hiroyuki Nakamura, and Shinae Kizaka-Kondoh, Strategic design to create HER2-targeting proteins with target-binding peptides immobilized on a fibronectin type III domain scaffold. *RSC Advances* **10**, 15154–15162 (2020).
- 9) K. Mochizuki, L. Matsukura, Y. Ito, N. Miyashita\*, M. Taki\* Medium-firm drug-candidate library of cryptand-like structures on T7 phage: Design and selection of strong binder for Hsp90, Org. *Biomol. Chem.* **19**, 146-150 (2021); **cover article**.
- 10) Y. Tabuchi, J. Yang\*, M. Taki\* Inhibition of thrombin activity by a covalent-binding aptamer and reversal by the complementary strand antidote. *Chem. Commun.* **57**, 2483-2486 (2021); **cover article**.
- 11) G. Li, T. Hirano, K. Yamada Bright near-infrared chemiluminescent dyes: Phthalhydrazides conjugated with fluorescent BODIPYs. *Dyes Pigm.*, **178**, 108339 (7 pages) (2020).
- 12) V. R. Viviani, V. R. Bevilaqua, D. R. Souza, G. F. Pelentir, M. Kakiuchi, T. Hirano A very bright far-red bioluminescence emitting combination based on engineered railroadworm luciferase and 6'-amino-analogs for bioimaging purposes. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 303 (13 pages) (2021).

- 13) S. Tanaka, M. Miyashita, N. Wakabayashi, K. O'Hashi, T. Tani, J. Ribot Development and reorganization of orientation representation in the cat visual cortex: Experience-dependent synaptic rewiring in early life. *Frontiers in NeuroInformatics* (2020) 10.3389/fninf.2020.00041.

・「雑誌論文」 (査読無)

- 1) Shinji Matsuda, Michisuke Yuzaki Subunit-dependent and independent rules of AMPA receptor trafficking during long-term depression in hippocampal neurons. *bioRxiv* <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.12.379867v1> (2020).

・学会発表

- 1) 菊池貴志、横山卓未、白川英樹 Luminal Ca<sup>2+</sup> dynamics in the endoplasmic reticulum during Ca<sup>2+</sup> oscillations in mouse eggs analyzed using a fluorescent probe with improved subcellular localization. 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会合同大会、2021年3月28日、Web開催.
- 2) 白川英樹、近藤謙人 Repetitive Ca<sup>2+</sup> increases coordinate the reorganization of cortical actin cytoskeleton and meiotic resumption in mammalian eggs. 第126回日本解剖学会・第98回日本生理学会合同大会、2021年3月30日、Web開催.
- 3) Shinji Matsuda・Lysosomal exocytosis controls AMPA receptor trafficking・The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society・2020・7/29-8/1・オンライン開催
- 4) 林唯奈・「哺乳類由来酵素による肝臓発光現象」・日本動物学会第91回大会、2020.9.4 オンライン開催
- 5) Yuna Hayashi・「Bioluminescence by luciferin analogues in mammals and insects」・日本比較生理生化学会第42回大会、2020.11.23 山形大学
- 6) 山崎倫尚、松橋千尋、植草秀裕、牧昌次郎、平野誉, “Near-infrared chemiluminescence property of anthracene endoperoxides in the crystalline state”, 2020年 web 光化学討論会, 1P109 (2020.9.9), オンライン.
- 7) 納田菜摘、松橋千尋、牧昌次郎、平野誉, “Synthesis and fluorescence properties of anthracene derivatives with bulky substituents for construction of luminescent soft crystal systems”, 2020年 web 光化学討論会, 1P118 (2020.9.9), オンライン.
- 8) 松橋千尋、中川真歩、植草秀裕、佐藤文菜、一柳光平、牧昌次郎、平野誉, “連結蛍光団構造の調整による1,2-ジオキセタン結晶化学発光特性の制御”, 2020年 web 光化学討論会, 2D07 (2020.9.10), オンライン.
- 9) 鈴木雄大、牧昌次郎、平野誉, “置換基導入型アミノルシフェリンのホタル生物発光特性”, 2020年 web 光化学討論会, 3P012 (2020.9.11), オンライン.
- 10) 小浦史也、松橋千尋、植草秀裕、佐藤文菜、牧昌次郎、平野誉, “アクリジン構造を有する1,2-ジオキセタン誘導体の結晶内化学発光特性”, 2020年 web 光化学討論会, 3P072 (2020.9.11), オンライン.
- 11) 松橋千尋、劉芽久哉、平野誉、森川淳子, “アダマンチリデンアダマンタン1,2-ジオキセタン異性体結晶状態の化学発光における熱拡散率変化”, 第41回日本熱物性シンポジウム, C132 (2020.10.28), 青山学院大 (オンライン).

- 12) 鈴木雄大, 牧昌次郎, 平野誉, “アミノルシフェリンアナログのホタル生物発光特性”, 日本化学会第 101 春季年会, A18-1pm-09 (2021.3.19), オンライン.
- 13) 山崎倫尚, 松橋千尋, 植草秀裕, 牧昌次郎, 平野 誉, “一重項酸素による近赤外発光を示す結晶化学発光系の構築”, 日本化学会第 101 春季年会, A09-1pm-02 (2021.3.19), オンライン.
- 14) 北田昇雄, 玉城翔太, 木山正啓, 金誠培, 平野誉, 牧昌次郎, “マルチカラー発光を示す海洋生物由来発光システムの開発”. 日本化学会第 101 春季年会, A18-1pm-10 (2021.3.19), オンライン.
- 15) 納田菜摘, 松橋千尋, 石田尚行, 齋藤大将, 加藤昌子, 牧昌次郎, 平野誉, “ソフトクリスタルを志向した嵩高い置換基を有するアントラセン誘導体の合成と結晶構造、蛍光特性の評価”, 日本化学会第 101 春季年会, A18-2am-08 (2021.3.20), オンライン.
- 16) 松橋千尋, 大山滉永, 植草秀裕, 佐藤文菜, 一柳光平, 牧昌次郎, 平野誉, “強発光蛍光団を連結したアダマンチリデンアダマンタン1,2-ジオキセタンの結晶化学発光特性評価”, 日本化学会第 101 春季年会, A09-4am-03 (2021.3.22), オンライン.

・招待講演発表

- 1) Masumi Taki, Turn-on/keep-on fluctuated fluorescent molecules as targeted binders, 第 58 回日本生物物理学会年会 2020.09.17・オンライン.
- 2) 松田信爾・シナプス可塑性の光操作—記憶・学習を制御するオプトジェネティクス—・生理研シナプス研究会 2020・12/3・オンライン.
- 3) 平野誉・「ソフトクリスタル化学発光系による可視化で捉えた結晶内反応の特徴」・新学術領域研究ソフトクリスタル第6回公開シンポジウム・2021/01/22・オンライン.

・著書（総説）

なし

・受賞

なし

・特許出願

- 1) PCT/JP2021/009598 「新規複素環式化合物及びその塩、並びに、発光基質組成物」  
発明者：牧昌次郎、北田昇雄、森屋亮平（旧齋藤）  
出願人：国立大学法人電気通信大学、黒金化成株式会社  
出願日 2021 年 3 月 1 日（特願 2021-032167）
- 2) 特願 2020-148548 「発光システム及びシトクロム P 4 5 0 の定量方法」  
発明者：仲村厚志、牧昌次郎、齋藤亮平、北田昇雄  
出願人：国立大学法人電気通信大学、黒金化成株式会社  
出願日 2020 年 9 月 3 日
- 3) 特願 2020-112102 「新規複素環式化合物及びその塩、並びに、発光基質組成物」  
発明者：牧昌次郎、北田昇雄、齋藤亮平、青山洋史、伊集院良祐  
出願人：学校法人東京薬科大学、国立大学法人電気通信大学

出願日 2020 年 6 月 29 日

4) 特願 2020-203420 「中和可能コバレントドラッグ」

発明者：田淵雄大、Jay Yang、瀧真清

出願人：国立大学法人電気通信大学、ほか

出願日：2020 年 12 月 8 日

・その他

- 1) みんなの大学 6 月号 vol.24 に「ホタル生物発光を利用した生体内深部可視化技術の創製と実用化」の題目で記事を掲載した。2020 年 6 月 25 日
- 2) 「大学中心の講座編成による分野別の説明会」（東京都立芦花高等学校）2020年6月12日