

2021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

生命科学研究所

研究代表者名（所属部局・職・氏名） 基盤理工学専攻・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 巖一
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. 2021年度の研究の特筆すべき成果

- ・中分子ペプチド型コバレントバインダー（標的特異的結合体）を直接的に選択するための基礎技術を確立した。
- ・哺乳類卵細胞の表層部アクチン細胞骨格が、卵賦活の過程で細胞内カルシウムイオンおよびタンパク質キナーゼ Src に依存した調節機構によって動的に再構築されることを明らかにした。
- ・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論文発表を行った。
- ・海ほたる発光系で、電気通信大学で合成した海ほたる生物発光基質の類縁体（人工材料）と産業技術総合研究所（つくば）金主任研究員が保有する変異発光酵素（人工発光酵素）を掛け合わせることで、これまでにない多彩な発光色（発光波長）を創製することに成

功しており 2020 年度に国内向けにプレス発表を行っている。この技術が海外で急速に注目を集めており、2021 年度に改めて、海外に向けてもプレス発表した(2021 年 11 月 10 日)。

4. 2021 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. 「渋谷区科学実験講座の開催」 2021 年 12 月 4 日, 東京 渋谷
2. 「大学説明会」(東京都立芦花高等学校) 2021 年 10 月 22 日
3. プレス発表(産業技術総合研究所 筑波・電気通信大学)「A Portfolio of Rainbow Bioluminescent Readouts Luminescing in the Whole Visible Light Region」—Development of a multi-color imaging toolbox for medical and environmental diagnostics—: 2021 年 11 月 10 日 (海外向)
(https://www.aist.go.jp/aist_e/list/latest_research/2021/20211110/en20211110.html) 産総研

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)

- ・ JST A-STEP 産学共同(育成型)(2021 年度)「with/post コロナにおける社会変革への寄与が期待される研究開発課題への支援半導体, SPR センサによるコロナウイルスのリアルタイム分布可視化技術開発」菅 哲朗(代表者:電気通信大学), 瀧 真澄(分担:電気通信大学)
- ・ 科研・挑戦的萌芽, (2020-2022 年度)「ウイルス可視化のためのプラズモニク半導体センサ」菅 哲朗(代表者:電気通信大学), 瀧 真澄(分担:電気通信大学)。
- ・ 科研・基盤 C (2021-2024 年度)「血液凝固機能を阻害する非天然型 DNA アプタマー薬剤の構造とヌクレアーゼ耐性機構」渡辺 信一(代表者:電気通信大学), 瀧 真澄(分担:電気通信大学)。
- ・ 科研・基盤 C (2021-2024 年度)「T 型/H 型ペプチド構造を持つコバレントバインダーによる標的蛋白質の不可逆的阻害」瀧 真澄(代表:電気通信大学)。
- ・ 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:慶應義塾大学), 松田 信爾(分担:電気通信大学) 直接経費 10,900 千円・間接経費 3,270 千円
- ・ 黒金化成株式会社(2021 年度)
「ホテル生物発光型の新規発光材料・発光システムの創成ならびに特化酵素の開発へ向けた研究」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) 助成された。
- ・ 科学研究費(基盤研究 A)(2021 年度~2025 年度)「虹色発光線虫に基づく生きた総合病院・環境診断センターの創成(21H04948)」金 誠培(代表:産業技術総合研究所つくば), 牧 昌次郎(分担;電気通信大学)(分担金 7,300 千円:期間総額)

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)

- ・ 中分子型コバレントバインダーのヒト血清中での加水分解耐性試験を行うことで, 共有

- 結合形成に伴う安定性向上効果を通常の中分子型バインダーと比較・検討する。
- ・上記基礎技術を用いて、北大および北里大医学部の臨床医らと医工連携し、医学的に重要な蛋白質に特異的に共有結合する薬剤候補化合物の取得を試みる。
 - ・現在投稿準備中の論文を **Major Journal** に掲載することを当面の目標とする。
 - ・哺乳類卵受精時の細胞骨格ダイナミクスの制御に係わるシグナル伝達経路の全容解明を目指すとともに、アクチン細胞骨格動態の生理的意義を明らかにし、さらには光遺伝学的手法等を用いた介入による **ART**（生殖補助医療技術）での応用を模索する。
 - ・ガン研究会、東京都医学総合研究所と共同研究で行っている抗がん剤（抗白血病薬）が動物実験段階に入っている。この成果が十分良好であれば、製薬会社と探索し、医薬品開発へ向けステージを上げたい。
 - ・産業技術総合研究所と共同で行なっている海ほたる系の発光標識材料が、海外の研究者 (**Stanford University, Ramasamy Paulmurugan 教授**)の強い興味を惹いており、国際共同研究へ進めるべく活動を開始している。これをさらに進めたい。

7. 発表論文等（各項目ごとに記載してください）

・学会発表

1. Iyo Koyanagi, Yuteng Wang, Sakthivel Srinivasan, Jiahui Yu, Toshie Naoi, Akinobu Ohba, Deependra Kumar, Pei-His Wu, Shinji Matsuda, Yoan Cherasse, Takeshi Sakurai, Masashi Yanagisawa, Kaspar Vogt, Michisuke Yuzaki, Masanori Sakaguchi, “Mechanisms of hippocampal adult-born neurons for memory consolidation during sleep”. The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. 2022 Mar 18, Tohoku University, Sendai, Japan
2. 東 智也, 藤田 優希, 吉田 千尋, 中田 千尋, 保屋野 翔太, 関 文哉, 北田 昇雄, 平野 誉, 原 孝彦, 牧 昌次郎, 「天然物 Rumbin の骨格構造の改変による T 細胞性急性リンパ性白血病に対する新規抗がん物質の開発 ; Development of a novel anticancer substance against T-cell acute lymphocytic leukemia by modifying the skeletal structure of the natural product Rumbin」, 第 4 4 回 分子生物学会講演要旨集 3P-0688, 2021 年 12 月 1 日 (水) ~3 日 (金), 横浜.
3. 森屋(齊藤) 亮平, 口丸 高弘, 岩野 智, 北田 昇雄, 神谷 弦汰, 小島りか, 伊集院 良祐, 平野 誉, 牧 昌次郎, 青山 洋史, 「高輝度近赤外発光基質 AkaSuke による in vivo イメージング In vivo imaging by using high luminescent intensity NIR luciferin analogue AkaSuke」, 第 4 4 回 分子生物学会講演要旨集 1PW-03-9, 2021 年 12 月 1 日 (水) ~3 日 (金) 横浜.
4. 北田 昇雄, 木山 正啓, 玉城 翔太, 金 誠培, 平野 誉, 牧 昌次郎, 「マルチカラーセレンテラジンアナログの開発」生物発光化学発光研究会第 3 6 回学術講演会, 講演要旨集 p. 2, 2021 年 11 月 27 日 (土) オンライン.
5. 松橋 千尋, 上野 拓哉, 植草 秀裕, 佐藤 文菜, 一柳 光平, 牧 昌次郎, 平野 誉, 「色素連結型アダマンチリデンアダマンタン系ジオキセタンの結晶化学発光特性評価」, 生物発光化学発光研究会第 3 6 回学術講演会, 講演要旨集 p. 1, 2021 年 11 月 27 日 (土) オンライン.

6. 森屋 (齊藤) 亮平, 中山 淳, 北田 昇雄, 牧 昌次郎, 「近赤外発光試薬 seMpai によるがん転移のイメージング」: Ryohei S. Moriya, Jun Nakayama, Nobuo Kitada, Shojiro Maki, “in Vivo Imaging of Cancer Metastasis Using a Near-Infrared Luciferin Analogue seMpai”, 第 80 回日本癌学会学術総会講演要旨集, P10-5-7, 2021 年 9 月 30 日 (木) ~ 10 月 2 日 (土), オンライン&横浜.
7. 東 智也, 藤田 優希, 吉田 千紘, 中田 千尋, 保屋野 翔太, 関 文哉, 北田 昇雄, 平野 誉, 原 孝彦, 牧 昌次郎, 「T 細胞性急性リンパ性白血病に対して抗腫瘍活性を有する天然物誘導体の開発」, 先端モデル動物支援プラットフォーム 2021 年度若手支援技術講習会, 講演要旨集, 64, 2021 年 9 月 6 日 (月), オンライン.
8. 小川 晴寿, 小野 稜平, 野口 良史, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 牧 昌次郎, 秋山 英文, 板橋 英之, 樋山 みやび, 「ホタル生物発光基質類似体 TokeOni の吸収スペクトルにおける pH 依存性: Absorption spectra for Firefly Bioluminescence Substrate, Analog: TokeOni in Various pH Solutions」, 第 15 回分子科学討論会, 講演要旨集, 3P060 2021 年 9 月 18 日 (土) ~ 21 日 (火), オンライン&札幌.
9. 小野 稜平, 高橋 由太翔, 小川 晴寿, 野口 良史, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 牧 昌次郎, 平野 誉, 柴田 桂成, 秋山 英文, 板橋 英之, 樋山 みやび, 「近赤外発光基質「TokeOni」の発光量子収率の測定: Luminescence quantum yield measurement of red luminescent substrate "TokeOni"」, 第 15 回分子科学討論会, 講演要旨集, 2C13, 2021 年 9 月 18 日 (土) ~ 21 日 (火), オンライン&札幌.
10. 東 智也, 吉田 千紘, 鉢呂 佳史, 中田 千尋, 八木 拓哉, 武智 あづさ, 北田 昇雄, 原 孝彦, 牧 昌次郎, 「簡素化した天然物を用いた白血病細胞に対する新規抗腫瘍活性物質の開発」; Tomoya Higashi, Chihiro Yoshida, Yoshifumi Hachiro, Chihiro Nakata, Takuya Yagi, Adusa Takechi, Nobuo Kitada, Takahiko Hara, Shojiro Maki, “Development of novel antitumor active drug for leukemia cells with simplified natural products”, 日本化学会第 101 回春季年会, 講演要旨集, A22-1am-11, 2021 年 3 月 19 日 (金) ~ 22 日 (月), オンライン.
11. 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 回春季年会, 講演要旨集, A18-1pm-10, 2021 年 3 月 19 日 (金) ~ 22 日 (月), オンライン.
12. 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 回春季年会, 講演要旨集, A18-1pm-10 2021 年 3 月 19 日 (金) ~ 22 日 (月), オンライン.
13. 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 回春季年会, 講演要旨集, A18-1pm-09, 2021 年 3 月 19 日 (金) ~ 22 日 (月), オンライン.
14. 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 回春季年会, 講演要旨集, A09-4am-03, 2021 年 3 月 19 日 (金) ~ 22 日 (月), オンライン.

15. 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回春季年会, 講演要旨集, A09-1vn-02, 2021年3月19日(金)~22日(月), オンライン.

・著書

1. Ryohei Saito-Moriya, Rika Obata and Shojiro A. Maki, *Intech Open Limited*, 電子書籍 Bioluminescence <ISBN 978-1-83962-385-1> “Near-Infrared luciferin analogs for *in vivo* optical imaging”, <https://www.intechopen.com/online-first/near-infrared-luciferin-analogs-for-in-vivo-optical-imaging>, (2021).

・学術論文 (査読有)

1. Shinji Matsuda and Michisuke Yuzaki “subunit-dependent and subunit-independent rules of AMPA receptor trafficking during chemical long-term depression in hippocampal neurons”, *J.Biol.Chem.* **297** (2021) 100949.
2. Haruhisa Ogawa, Ryohei Ono, Yoshifumi Noguchi, Nobuo Kitada, Ryohei Saito-Moriya, Shojiro A. Maki, Hidefumi Akiyama, Hideyuki Itabashi, Miyabi Hiyama, “Absorption Spectra for Firefly Bioluminescence Substrate Analog: TokeOni in Various pH Solutions”, *Photochemistry and Photobiology*, **97**, (2021) 1016-1022.
3. Genta Kamiya, Nobuo Kitada, Ryohei Saito-Moriya, Rika Obata, Satoshi Iwano, Atsushi Miyawaki, Takashi Hirano, Shojiro A. Maki, *Chemistry Letters*, **50** (8), (2021) 1523-1525.
4. 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**, (2021) 127837.
5. 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”, *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(4), (2021) 1848.
6. 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**, (2021) 2219.

・総説

1. 仲村 厚志, 牧 昌次郎「ホタル生物発光の人工発光系へのモデル化とヒトの生体内精密計測に向けた挑戦」化学と生物 (農芸化学会), 第60巻・第2号, (2022) p. 72-78.
2. 牧 昌次郎「蛍の光が教えてくれた, 生体内深部可視化」光学 (日本光学会), 第50巻・第4号, (2021) 160-166.

・特許

1. 特願 2021-032167 「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
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

2. 特願 2022-030488 「新規セレンテラジン誘導体」

発明者：牧 昌次郎, 北田 昇雄, 金 誠培

出願人：国立大学法人 電気通信大学, 国立研究開発法人 産業技術総合研究所

出願日 2022 年 2 月 28 日