

2022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・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 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 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 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 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 助教 仲村 篤志
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 牧 昌次郎

<学外構成員>

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
日本女子大学 理学部 化学生命科学科 助教 森屋（齊藤） 亮平

3. 2022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)

- ・ホタル生物発光系の近赤外人工発光基質(AkaLumine, TokeOni:市販済)と哺乳類の生体内物質による発光に関する、生体内物質の候補物質(CYP)に続く、新たな候補を発見した。(牧, 仲村先生, 学外構成員: 日本女子大 森屋先生との共同研究: 出願予定)。
- ・ホタル生物発光系の近赤外人工発光基質(SeMpai:市販済)の特化酵素の作成中, 候補となる変異酵素が得られている(牧, 三瓶先生との共同研究)。
- ・新規抗希少白血病薬(難治癌にも効果有)の創製を行った(牧, 学外構成員: 医学研, 原 孝彦先生との共同研究: 出願準備中)。

4. 2022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. 題目: Covalent DNA aptamer: a long-acting but detoxifying drug modality
2022.7.1にて, アメリカ科学振興協会(AAAS; サイエンス誌の出版元)が提供する, 世界最大規模のオンラインニュースサービス「EurekAlert!」にて, 瀧研究室の研究内容が紹介された。 <https://www.eurekalert.org/news-releases/961047>
2. Chemical LTD stimulation induced the drastic mitochondrial morphological changes in

- cultured hippocampal neurons. 新 尚也, 松田 信爾, 日本生理学会第 100 回記念大会
3. 「ファーマラボ 2022」アカデミックフォーラム
「生体内深部可視化を刷新する発光イメージング材料」牧 昌次郎,
2022年7月13-7月15日, 東京
(日本女子大 森屋先生との研究成果)

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)

例) 1. 科研費 (基盤研究(B)) 日本学術振興会 「 (研究題目) 」

代表者名 ○○○○ 直接経費 1,000,000 円・間接経費 300,000 円

2. 受託研究(さがけ) JST 「 (研究題目) 」

代表者名 ○○○○ 直接経費 1,000,000 円・間接経費 300,000 円

1. JST A-STEP 産学共同 (育成型) : 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, 分担 (代表者: 菅 哲朗先生@UEC) 2021 年度.
2. 科研・挑戦的萌芽, ウイルス可視化のためのプラズモニク半導体センサ, 分担 (代表者: 菅 哲朗先生@UEC) 2020-22 年度 (総額 26,000 千円)
3. 科研・基盤 C, 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, 分担 (代表者: 渡辺 信一先生@UEC) 2021-23 年度 (総額 390 千円).
4. 科研費 挑戦的研究 (萌芽) 「生細胞で二次メッセンジャー濃度を自由自在に制御する手法の開発と応用」2022-2024 年度、研究代表者 白川英樹 (総額: 5,000 千円)
5. AMED 橋渡し研究プログラム 異分野融合型研究シーズ (シーズH) (2022 年度)
「新規発光技術による診断システムの創製」仲村 厚志 (研究代表者), 牧 昌次郎 (研究分担者) (総額 2420 千円)
6. 科学研究費 (基盤研究 A) (令和 3 年度~令和 6 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)」牧 昌次郎 (分担; 電気通信大学) (分担金 7,300 千円)
7. 黒金化成株式会社 (令和 4 年度 :2022) 「ホタ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, 4,600 千円 (寄付金 1,500 千円含) と研究発表・展示会出展費として, 1,200 千円助成された.
8. ミドリオートレザー株式会社 (令和 4 年度 :2022) 共同研究費として, 1,000 千円を助成された.

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)

1. 現在、新規抗希少白血病薬（難治癌にも効果有）の創製を東京都医学総合研究所（原先生）とがん研究所（旦先生）と共に共同研究を行っている。この新規化合物の出願届は提出したので、今後、がん研究所を通じて製薬企業へコンタクトをとり、医薬品（抗癌剤）としての実用化を進めていきます。（現在、小野薬品工業株式会社と交渉中）
2. 東京都医学総合研究所とがん研究所と共に共同で AMED の創薬研究の分野へ申請を予定しています。
3. この新規化合物は、既存の抗がん剤との作用の類似性が見られず、新規の作用機構と考えられるため、作用機序を京都大学（掛谷先生）が解明中。この機構解明が終了すると、製薬企業が医薬品開発ベースで交渉のテーブルに着くと考えています。作用機序が新規なので、これまでの抗がん剤で効果が低い、『難治癌：TNBC*、MM**等に奏効する理由』が明快となり、特例で条件付き早期承認されることを期待しています。
*トリプルネガティブ乳がん（Triple-negative breast cancer：TNBC）
**多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）
4. 中分子型共有結合性薬剤（Middle-Biomolecular Targeted Covalent Inhibitors; bioTCI）の取得技術開発、この基礎技術を用いて、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行っており、これを社会実装したい。特に前年度においては、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等を行った。具体的には、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・検討した結果、有意な差が見られた。この内容を含む以下の基礎特許をもとに6月以降に海外移行を検討している。
5. 肝疾患の発見は一般に遅い。症状や自覚症状が出てからは、遅いことが多い。この肝疾患の新しい診断技術を創製する。
6. 薬物動態の生体解析技術は無い。このため、血中濃度が最大になった時が薬効最大とされているが、標的臓器に正しく達しているのかどうかは計測されていない。この技術を開発することで、薬効を血中濃度から、標的臓器での薬物量で計測できるようになる。世界的な薬物動態の考え方を変える技術になるかもしれない。

7. 発表論文等（各項目ごとに記載してください。）

「雑誌論文」：著者名・論文標題・雑誌名・査読の有無・巻・発行年(西暦)及びページ

「学会発表」：発表者(代表)名・発表標題・学会等名・発表年月日・発表場所

「招待講演発表」：発表者(代表)名・発表標題・学会等名・発表年月日・発表場所

「図書」：著者名・出版社名・書名・発行年(西暦)及び総ページ数(共著の場合、最初と最後のページを記載)

「受賞」：授与団体・受賞者(代表者)名・受賞標題・受賞年月日

「特許出願」：出願した特許の名称・発明者・権利者・種類・番号・出願年月日・国内外別

「その他」：ホームページ等

【学術論文等】（共同研究成果のみ記載：研究ステーションメンバーに下線）

1. Matsuda S, Yuzaki M: Subunit-dependent and independent rules of AMPA receptor trafficking during long-term depression in hippocampal neurons. *J Biol Chem.* **297(2)**:100949 (2021). (IF:5.486)
2. Matsuda S, Kakegawa W, Yuzaki M. PhotonSABER: new tool shedding light on endocytosis and learning mechanisms in vivo. *Communicative & Integrative Biology*, **12**: 34-37 (2019). (IF: 0.515)
3. Xie MJ, Ishikawa Y, Yagi H, Iguchi T, Oka Y, Kuroda K, Iwata K, Kiyonari H, Matsuda S, Matsuzaki H, Yuzaki M, Fukazawa Y Sato M: PIP₃-Phldb₂ is crucial for LTP regulating synaptic NMDA and AMPA receptor density and PSD95 turnover *Scientific Reports*, **9**: 1-15 (2019). (IF:4.996)
4. Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, Miura E, Motohashi J, Takahashi A, Kohda K, Fukazawa Y, Yuzaki M, Matsuda S: Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron*, **99**: 985-998 (2018). (IF:18.668)
5. Tabuchi, A., Tanaka, Y., Takagi, R., Shirakawa, H., Shibaguchi, T., Sugiura, T., Poole, D.C., Kano, T. Ryanodine receptors mediate high intracellular Ca²⁺ and some myocyte damage following eccentric contractions in rat fast twitch skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **322**, (1), R14-R27 (2022) (IF: 5.282)
6. Jay Yang*, Yudai Tabuchi, Riku Katsuki, and Masumi Taki*, bioTCIs, Middle-to-Macro Biomolecular Targeted Covalent Inhibitors Possessing Both Semi-Permanent Drug Action and Stringent Target Specificity as Potential Antibody Replacements, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 3525 (2023). (IF: 5.923)
7. Y. Tabuchi; J. Yang*; M. Taki*, Relative Nuclease Resistance of a DNA Aptamer Covalently Conjugated to a Target Protein, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 7778 (2022). (IF: 5.923)
8. Riku Katsuki, Tsubasa Numayama, Yudai Tabuchi, Jaiyam Sharma, Satake Naohito, Adarsh Sandhu and Masumi Taki*, Solvatochromic peptidic binder obtained via extended phage-display acts as a fluororeporter for fragment-based drug discovery (FBDD), *Anal. Bioanal. Chem.*, **414**, 4803 (2022). (IF: 4.478)
9. Ryohei Ono*, Keita Ohsawa, Yutaka Takahashi, Yoshifumi Noguchi, Nobuo, Kitada, Ryohei Saito-Moriya, Takashi Hirano, Shojiro A. Maki, Keisei, Shibata, Hidefumi Akiyama, Ken-ichiro Kanno, Hideyuki Itabashi¹, Miyabi Hiyama*, “Quantum Yield of Near-Infrared Bioluminescence with Firefly Luciferin Analog: AkaLumine”, *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*, **434**, 114270 (2023). (IF: 5.141)
10. Genta Kamiya, Nobuo Kitada, Tadaomi Furuta, Takashi Hirano, Shojiro Maki, Sung Bae Kim*, “C-Series Coelenterazine-Driven Bioluminescence Signature Imaging”, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 13047 (2022). (IF: 5.923)
11. Mamoru Fukuchi*, Satoru Mitazaki, Ryohei Saito-Moriya, Nobuo Kitada, Shojiro A. Maki, Hironori Izumi, Hisashi Mori, “Comparison of *D*-luciferin and its analogs for *in vivo* bioluminescence imaging using a *Bdnf-Luciferase* transgenic mouse model”, *The Journal of Biochemistry*, **172** (5), 321-327 (2022). (IF: 3.387)
12. Chihiro Matsuhashi, Hiroki Fujisawa, Meguya Ryu, Tetsuya Tsujii, Shojiro Maki, Junko Morikawa*, Takashi Hirano*, “Analyses of chemiluminescence reactions of fluorophore-linked 1,2-dioxetane isomers in crystals heating at elevated temperature including a development of a

- simultaneous measurement method of thermal diffusivity and light emission for a single crystal”, *Analytical Science*, **38 (8)**, 1019-1024 (2022). (IF: 2.081)
13. Chihiro Matsubashi, Hironaga Oyama, Hidehiro Uekusa, Ayana Sato-Tomita, Kouhei Ichiyonagi, Shojiro Maki and Takashi Hirano*, “Crystalline-state chemiluminescence reactions of two-fluorophore-linked adamantylideneadamantane 1,2-dioxetane isomers accompanied by solid-to-solid phase transitions”, *CrystEngComm*, **24**, 3332–3337 (2022). (IF: 3.545)
14. Chihiro Matsubashi, Hiroki Fujisawa, Meguya Ryu, Tetsuya Tsujii, Junko Morikawa, Hironaga Oyama, Hidehiro Uekusa, Shojiro Maki, and Takashi Hirano*, “Intracrystalline Kinetics Analyzed by Real-time Monitoring of a 1,2-Dioxetane Chemiluminescence Reaction in a Single Crystal”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **95**, 413–420 (2022). (IF: 5.488)

【学会発表】（共同研究成果のみ記載：研究ステーションメンバーに下線）

1. Yuna Hayashi, Mifuru Fukuda, Nobuo Kitada, Ryohei Saito, Shojiro Maki, Tomoko Yoshikawa, Atsushi Nakamura*, 「マウス, ダンゴムシ, 及びクロキンバエにおける, ルシフェリン誘導体トケオニによる生物発光への CYP の関与」 ”Implication of CYP for bioluminescence by luciferin analogue TokeOni in mice, pill bugs, and blow flie”
第49回 日本毒性学会学術年会 (札幌, 2022年6月) 講演要旨集 P-159 (2022).
2. 畠山 純平, 神谷 弦汰, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 平野 誉, 牧 昌次郎, 「近赤外発光を持つルシフェリンアナログ」
第43回光化学若手の会 (オンライン, 2022年6月)
3. 畠山 純平, 神谷 弦汰, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 平野 誉, 牧 昌次郎, 「世界最長波長ルシフェリンアナログの開発」
第46回有機電子移動化学討論会 (オンライン・鳥取, 2022年6月) 講演要旨集 1004 (2022).
4. 金 誠培, 神谷 弦汰, 北田 昇雄, 牧 昌次郎, ”Multiplex quadruple bioluminescent assay system”
日本分析化学会第71年会 (岡山, 2022年9月) 講演要旨集 I3102 (2022).
5. 東 智也, 中田 千尋, 保屋野 翔太, 関 文哉, 原 孝彦, 旦 慎吾, 北田 昇雄, 平野 誉, 牧 昌次郎, 「天然化合物 Auxarconjugatin-B の簡素化による新規抗腫瘍活性物質の開発」 ”The Challenge of Discovery for a novel antitumor product by simplifying the Auxarconjugatin-B”
第39回メディシナルケミストリーシンポジウム (オンライン, 2022年11月)
6. Yukimasa Ikari, Yuna Hayashi, Mifuru Fukuda, Nobuo Kitada, Ryohei Saito, Shojiro Maki, “Bioluminescence by luciferin analogues in mice, pill bugs, and blow flies”,
第44回 日本比較生理生化学会 (高知, 2022年11月)
7. 山崎 倫尚, 牧 昌次郎, 平野 誉, 「アントラセンエンドペルオキシドによる結晶特有の化学発光特性」
生物発光化学発光研究会第37回学術講演会 (和歌山, 2022年11月) 講演要旨集 O-1 (2022)
8. 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, 「強発光性蛍光団を導入したアダマンチリデンアダマンタン 1,2-ジオキセタン構造異性体結晶の固相-固相相転移型化学発光反応の発現」

- 生物発光化学発光研究会第37回学術講演会（和歌山，2022年11月）講演要旨集 O-2 (2022)
9. 畠山 純平, 神谷 弦汰, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 平野 蒼, 牧 昌次郎, 「近赤外発光を有する新規ルシフェリンアナログの開発」
生物発光化学発光研究会第37回学術講演会（和歌山，2022年11月）講演要旨集 O-3 (2022)
10. 當眞 英明, 神谷 弦太, 北田 昇雄, 牧 昌次郎, 金 誠培, 平野 蒼, 「 π 共役制御による安定型セレンテラジン類縁体の開発」
生物発光化学発光研究会第37回学術講演会（和歌山，2022年11月）講演要旨集 O-4 (2022)
11. 神谷 弦汰, 北田 昇雄, 古田 忠臣, 平野 蒼, 牧 昌次郎, 金 誠培, 「置換基改変型セレンテラジン類縁体合成による発光特性評価と応用法」
生物発光化学発光研究会第37回学術講演会（和歌山，2022年11月）講演要旨集 O-5 (2022)
12. 松橋 千尋, 藤澤 弘樹, 劉 芽久哉, 森川 淳子, 大山 滉永, 植草 秀裕, 牧 昌次郎, 平野 蒼, 「化学発光で観る結晶内の化学反応：速度論解明」
生物発光化学発光研究会第37回学術講演会（和歌山，2022年11月）講演要旨集 O-11 (2022)
13. Yukimasa Ikari, Yuna Hayashi, Mifuru Fukuda, Nobuo Kitada, Ryohei Saito-Moriya, Shojiro Maki, Tomoko Yoshikawa, Atsushi Nakamura, “Bioluminescence by luciferin analogues in mice, pill bugs, and blow flies”,
日本比較生理生化学会第44回高知大会（高知，2022年11月）講演要旨集 PA-01 (2022)
14. 北田 昇雄, 玉城 翔太, 木山 正啓, 金 誠培, 平野 蒼, 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」
第45回日本分子生物学会年会（千葉，2022年11月）講演要旨集 3SP-25-14, 3P-420 (2022)
15. 土井 美沙, 細谷 朋輝, 東 智也, 保屋野 翔太, 関 文哉, 原 孝彦, 城戸 文, 北田 昇雄, 平野 蒼, 牧 昌次郎, 「新規白血病治療薬候補化合物の創製」
第45回日本分子生物学会年会（千葉，2022年11月）講演要旨集 HS-P-19 (2022)
16. 仲村 厚志, 林 唯奈, 猪狩 侑真, 北田 昇雄, 森屋 亮平, 牧 昌次郎, 吉川 朋子, 「ルシフェリン誘導体 TokeOni による新規生物発光システムへの CYP の関与」”Implication of CYP for new bioluminescence system by luciferin analogue TokeOni”,
第50回日本毒性学会学術年会（横浜，2023年6月）
17. 山口 大貴, 鴨志田 剛, 山田 倫暉, 川久保 駿, 成田 晴香, 奥田 絢音, 森屋 亮平, 北田 昇雄, 岩野 智, 牧 昌次郎, 八尋 錦之助, 加藤 伸一, 「近赤外発光による細菌性肺炎の生体内ライブイメージング」
日本薬学会第143年会（札幌，2023年3月）講演要旨集 26PS2-pm06S (2023)

【特許出願】

1. PCT/JP2023/006307 「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 (特願 2022-030488)

2. 特願 2022-091845 「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

出願日 2022年6月6日

学会開催等実績 (開催組織委員等)

・ 瀧 真清

1. 総合コミュニケーション科学学会年次大会(第1回)

於：電気通信大学, 日時：2023年3月25日(土)