

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	生体内深部可視化を可能にする <i>in vivo</i> イメージング用発光材料の開発と工業製法の確立
プロジェクトリーダー	黒金化成株式会社
所属機関	
研究責任者	牧 昌次郎（国立大学法人電気通信大学）

### 1. 研究開発の目的

癌や再生医療の実用化研究には、*in vivo* イメージングは鍵技術であり、特に「生体内深部可視化」を可能とする長波長のイメージング材料は、世界的にも必要不可欠な技術となっている。

現在、最も使用されている天然発光基質（D-ルシフェリン）は、生体内深部可視化には限界がある。我々が開発した先発材料であるアカルミネ®の透過性は十分だが、水溶性に課題があり、更なる高輝度化もユーザーニーズである。

本課題で創製される高輝度かつ水溶性の高い長波長発光材料が、先端ライフサイエンス研究で *in vivo* イメージングを行う研究者の世界標準となることを最終目標とする。同時に、生体内深部可視化の性能を生かして、ミニブタをはじめとする中・大型実験動物の *in vivo* イメージング法を提案する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

我々は、実際に中性でかつ水溶性が高い長波長発光イメージング材料の創出に成功した。新規に分子設計された候補化合物を有機合成的手法により実現すると同時に、*vitro* および *vivo* による評価を実施することで、水溶性ピリジン型アナログが特に優れた生体イメージング特性を有していることを突き止めた。同時に長波長発光材料である TokeOni™ を用いた、既存発光材料と比較において、長波長発光が、生体深部可視化に有利であることを実証した。マウス肺腫瘍モデルを用いて、世界最高性能を発揮したことを報告している（Nature Communications (7, 11856, 2016)）。ライフサイエンス研究者の可視化ニーズに対応する為に TokeOni™ の効率的な生産方法を確立するに至り、2016 年に試薬メーカーより販売を開始した。中・大型実験動物のモデルとしてミニブタのイメージングを行い、イメージング画像の撮像に成功した。

研究開発目標	達成度
①目標:10 mg/ml 以上の水溶性を有する材料の合成	①水溶性 10 mg/ml を超える3種類の材料の創製を実現した。うち1種類は、TokeOni™（アカルミネ®の塩酸塩）である。（達成度 100%）
②目標:650 nm 以上の長波長発光材料の合成（北米産ホタル発光酵素使用）	②③TokeOni™ や新規水溶性ピリジン型アナログが、細胞・動物を用いたイメージング実験に実用性があることを確認した。TokeOni™ のイメージング機能を培養細胞、マウス腫瘍モデルにおいて評価し、マウス深部組織のイメージング応用に関して D-ルシフェリン、CycLuc1 に対してより高輝度な発光を生成できることを示した。（達成率
③目標:D-luciferin と同等程度の輝度を有する材料の合成	

<p>④目標:水溶性かつ長波長発光する高性能発光材料の製造法の確立</p> <p>⑤目標:イメージング手法に関する他社特許期間満了前に、世界動向を調査し、本技術が優れている点を明確にする。</p> <p>⑥目標:検出器メーカーと連携し、世界標準とする戦略を策定し、また、どのように狙うのかも明確にする。</p>	<p>100%)</p> <p>④チアゾリン体(TokeOni™ の中間体)の合成において困難であったスケールアップについて目処が立った。TokeOni™ の名称で、アカルミネ塩酸塩をシグマ・アルドリッチ社から販売を開始した。それに伴い、実験プロトコルを作成し、シグマ・アルドリッチ社のウェブサイト公開した。(達成度 100%)</p> <p>⑤<i>in vivo</i> 光イメージング技術に関し、米国ではスタンフォード大学の特許権利期間が満了したため、装置開発の障壁は無くなった。また新開発酵素により高輝度化が達成された。(達成度 100%)</p> <p>⑥「材料、実験動物、装置」の産官学によるプロジェクトを立ち上げた。(達成度 100%)</p>
---	---

## ②今後の展開

我々が開発した生体イメージング技術は、これまで可視化することが困難であった生体内深部の現象を観察できる。生命や医療といったライフサイエンスの実験ツールとして広く提案することが実用化の第一歩である。欧米では動物実験が大きく規制される中、サルやイヌに代わる実験動物としてブタは創薬や再生医療の研究現場において今後期待されており、生体深部可視化の特徴を生かしたアプリケーションを提案したい。

## 3. 総合所見

目標を達成し、次の研究開発フェーズに進むための成果が得られた。イノベーション創出が期待できる。

- ・*in vivo* イメージング用発光材料として世界トップクラスの化合物を複数合成し、従来より深部まで発光が測定できるようになったことは評価出来る。
- ・また、合成した化合物の一つを TokeOni™ の名称で新しいイメージング用発光材料として上市したことも評価出来る。
- ・ベクター関連の特許障壁もクリアできている。
- ・企業と大学は適切に連携できていた。