



牧 昌次郎  
Shojiro MAKI

研究课题

创制与应用萤火虫生物发光型标识材料和  
高选择性贵金属还原催化剂

关键词

RGB 三基色发光, Aka lumine®, 化学发光, 可视化, 肿瘤, 贵金属还原催化剂, 荧光, 聚合物片材, 再生医疗, 发光基质, 发光酶, 钯加氢催化剂, 标识材料, 萤火虫生物发光系, 荧光素酶, 荧光素

所属专业	研究生院信息理工学研究科 先进理工学专攻
研究成员	牧 昌次郎 助教
所属学会	美国化学会, 美国电气化学会, 电气化学会 有机电气化学研究会, 日本化学会, 日本废弃物处理设施技术管理者协会, 日本药学会, 医药化学部会, 有机合成化学协会
研究设备	气相色谱仪 (GC) 装置, 荧光光谱仪, 光化学反应装置, 高速液体色谱仪 (HPLC) 装置, 紫外可视吸收光谱仪, 旋光仪, 电气化学分析装置, 有机合成化学实验设备, 光度计

研究概要

萤火虫生物发光型标识材料的创制与技术开发研究

本研究室以萤火虫的发光原理为原型, 用生物高透过性的长波光, 实现可窥视活体深层内部组织及癌细胞的人造标识材料【Aka lumine®】和 RGB (红绿蓝) 三基色发光, 进行划时代的贵金属还原催化剂【保持吸附状态型钯加氢催化剂】等的研究开发, 列举出硕大的实际成绩。

开发世界上最长波长的标识材料【Aka lumine®】、活体深层内部组织·细胞的可视化

萤火虫发光系的标识材料在生命科学领域里在全球已被广泛使用。它的优点和理由是 (1) 发光效率高; (2) 不受冷光活体机能影响仍能够可视; (3) 从使用放射性同位素等通过荧光活体体内可视化技术·方法的推行正在急速增加。但是, 因为天然物质系的波长是 560nm (能看见的黄色光), 被血液吸收后光不能透过, 窥视存在活体的深层内部的癌等肿瘤组织和细胞是现有技术无法现实。对于癌症治疗的研究和再生医疗实用性, 全世界都在思考长波长标识材料技术的必要性。

为了攻克这个难题, 本研究室分析有关萤火虫发光机理的发光基质 (发光素) 和发光素酶的反应结构, 应用有机合成技术成功开发 675nm 世界最长波长发光物质【Aka lumine®】。通过该技术, 能够窥视存在活体深层内部的癌肿瘤等的组织及细胞, 在不开刀的情况下能够继续观察 (in vivo: 在活体内)。

RGB 三基色发光、开发提高发光活性技术

用改变该波长的技术, 创造出 RGB 三基色的发光 (红: 675 nm, 绿: 560nm, 蓝: 450nm), 甚至波长正在以 30nm 的步度在成功改变。而且, 实现了提高发光活性技术的开发。

开发聚合物片材保持吸附状态型钯加氢催化剂

在贵金属还原催化的研究已经开发了氢添加反应的选择性能够自由控制全新的【聚合物片材保持吸附状态型钯加氢催化剂】。这种催化剂保持聚合物的片材表面的钯金属, 催化反应能够简单连续反应。因此, 即使没有可能选择氢解反应和转换数部分的氢添加, 也可以实现高选择性。

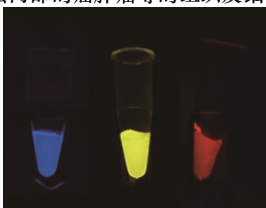
优势

利用 Aka lumine®有机合成的优点进行开发

本研究室在【以顶级 NO.1 技术进行开发】的方针下运用各种知识及想法, 目标是创造目前没有



世界第一的长波长标识材料  
Aka lumine®



通过发光基质转换的多颜色



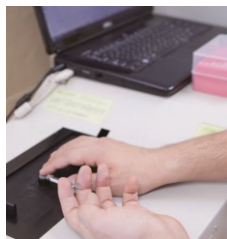
析出发光物质



抽取发光物质

析出发光物质  
在此, 精通药学的牧老师通过医学药品开发, 思考能否利用相关构造活性的方法来应用。该技术是以有机合成的做法制作很多稍微改变一下构造的化合物, 逐个观察它们的特性。以这种方式能够解开化学构造和发光色之间的关系。具体做法是环芳香烃部位的非阴离子化构造且在发光基质中的双重结合是否存在 1 个时, 能够发现约 100nm 不同的波长。使用该技术解决了萤火虫发光系人造发光物质 RGB 三基色发光的难题, 成功达到世界第一的 675nm 最长波长。

聚合物片材保持吸附状态钯加氢催化剂的构思



发光物质的验证

的东西。

首先, 关于萤火虫生物发光型标识材料【Aka lumine®】, 当时通过一般酶的转换构造生成发光物质极限的 630nm 左右的长波长, 已经不能再变长了。因此, 牧老师通过酶作用的物质换言之是以改变基质的构造, 曾经想过这不就可以实现改变波长了吗, 然而, 只是稍微改变发光质的构造就不能发光了。而且对环芳香烃部位的阴离子构造这是发光所必须的, 构造改变的自由度因此受到限制。

实现 RGB 三基色发光药品开发手法

在此, 精通药学的牧老师通过医学药品开发, 思考能否利用相关构造活性的方法来应用。该技术是以有机合成的做法制作很多稍微改变一下构造的化合物, 逐个观察它们的特性。以这种方式能够解开化学构造和发光色之间的关系。具体做法是环芳香烃部位的非阴离子化构造且在发光基质中的双重结合是否存在 1 个时, 能够发现约 100nm 不同的波长。使用该技术解决了萤火虫发光系人造发光物质 RGB 三基色发光的难题, 成功达到世界第一的 675nm 最长波长。

聚合物片材保持吸附状态钯加氢催化剂实现专攻有机合成的牧老师所希望的东西。原本复杂化合物的双重结合是一直都存在。以前只是从其中指定的双重结合想使它还原时, 却没有精确点反应的催化剂。因此, 牧老师想出如果以现有的方法用不同的催化剂调制尝试能否选择还原, 生成的东西在金属水溶液里掺入棉状物的方法使其保持对聚合物片材的金属催化剂吸附状态。

该方法①无氢解反应氢化反应; ②置换数选择的氢部分氢添加; ③反复利用可重复使用、降低催化剂量、回收·容易利用的 3R; ④低起火性、安全性; ⑤耐久性; ⑥量产性; ⑦有低价格的优点、能够广泛利用。2005 年获得有机电子运动化学奖, 2011 年获得电气通信大学优秀教员奖。

未来展望

Aka lumine®最适合癌及再生医疗的先进研究

本研究室的另方针是【开发需求、应用、有用的技术】。积极与企业及研究者共同研发, 听取现实实际的建议同时, 以开发能够实际运用的产品为目标。

2011 年开发的世界最长波长 675nm 的萤火虫生物发光型标识材料【Aka lumine®】得到黑金化成股份公司的技术协助, 和光纯药工业已在销售该材料。【Aka lumine®】是在生命科学领域使用, 特别是最适合在癌等肿瘤和再生医疗的先进医疗研究。如果使用该标识材料, 即使不对活体开刀也可以继续确认活体深层内部的组织及细胞状态, 大幅提高动物实验的效率。

用 Aka lumine®的技术开发研究引领世界

关注 iPS 细胞的技术开发研究使日本的再生医疗实用化, 在电气通信大学的支援下使用已制成产品的【Aka lumine®】, 对关于再生医疗发癌·繁殖·转移解开之路做铺垫, 致力于在肿瘤研究领域, 希望日本的技术研究引领世界同步发展。因此, 期待多色发光材料的高性能 (提高亮度·感应度) 实现适用于设备·材料开发。



高速液体色谱仪 (HPLC) 装置