

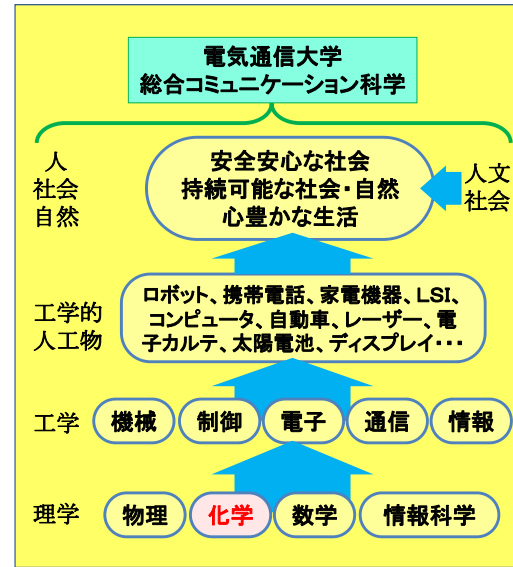
ウミホタル生物発光に学ぶ蛍光色素開発

電気通信大学 大学院情報理工学研究科 先進理工学専攻
平野 誉

専門分野：**実験系有機化学**
・有機光化学 ・物理有機化学
・超分子化学 ・光生物化学

謝辞
(電通大) 八谷聡二郎博士・中川達規修士・
小鷹 藍学士・牧昌次郎博士・丹羽治樹教授
(理研) 橋爪大輔博士
(群馬大院工) 山路 稔准教授
(阪府大院工) 池田 浩教授・水野一彦教授

人間福祉テクノロジー研究ステーション



電気通信大学「総合コミュニケーション科学の考え方」より

人間の豊かな生活を支える新技術

人体機能、生体機能の観察と理解
人体機能のデータ収集・観察
(電気的、力学的、光学的手法)
データ数理解析・シミュレーション

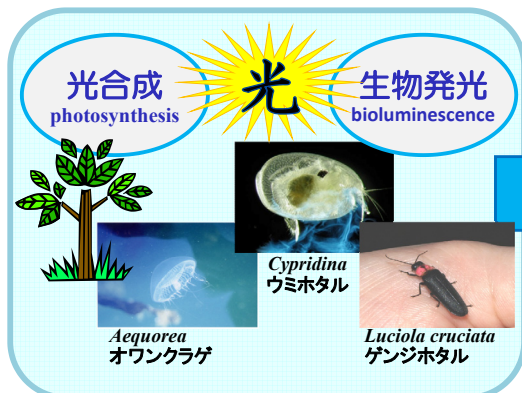
基礎的な要素技術
(生物学、化学、物理)

生体情報処理メカニズムの解明とその
応用と共に、情報通信・メカトロニクス・物質材料技術などの融合により、
ヒト・生命に関する研究を推進し、新
たな研究シーズ及び産業分野の創出・
育成を目指す。

電気通信大学 先進理工学科 平野研究室 UEC Photochemistry

「光生体機能」に学ぶ光機能分子科学の開拓

ウミホタル・ホタル・植物に学ぶバイオイメージング、ナノテク、人工光合成への挑戦



バイオイメージング、ナノテクへの展開

- (1) 生物発光に学ぶ
発光科学の展開
光機能材料の開拓
- (2) 光合成に学ぶ
超分子光化学反応の
開拓
グリーン光化学の開拓

人工光合成、炭素資源化学への挑戦

生物発光に学ぶ発光科学の展開 (平野研究室)



生物発光のメカニズムの解明

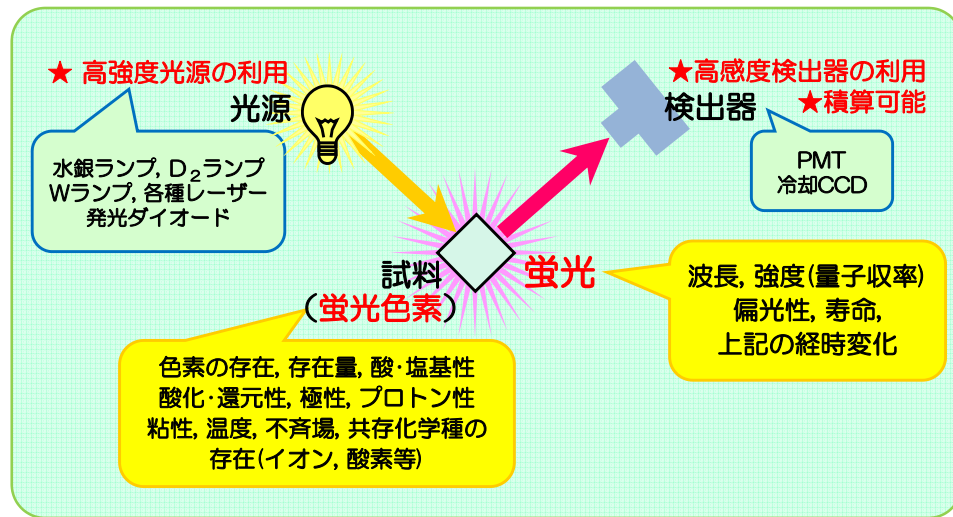
- ・ウミホタル
酸化機構、発光色決定機構、化学励起機構
- ・オワンクラゲ
発光色決定機構、基質分子認識機構
- ・ホタル
発光色決定機構

生物発光に関連する化合物の
光機能の開拓

- ◆医学・生命科学への貢献
バイオイメージングのプロープ試薬
- ◆ナノテク・材料科学への貢献
発光素子材料、半導体材料、分子エレクトロニクス

- ・ウミホタル
活性酸素センサー、水素結合強度の可視化、
金属イオンのルイス酸性度の可視化、未知
蛍光色素骨格の構築
- ・ホタル
マルチカラー蛍光色素

蛍光分析



- 分析したいときに光励起して観測する
- 高感度な分析法
- ◆ 光励起が必要
- ◆ 光源由来のバックグラウンド

蛍光色素の利用法

- ◆ 蛍光色素自身の性質を利用

発光色素 → 安定な蛍光, 極性, プロトン性, 粘性, 温度, 不斉場

- ◆ 蛍光色素自身の反応の利用

発光色素 ↔ 発光色素 → 酸・塩基性, 酸化・還元性, 金属配位

- ◆ 蛍光色素に反応性部位を連結する

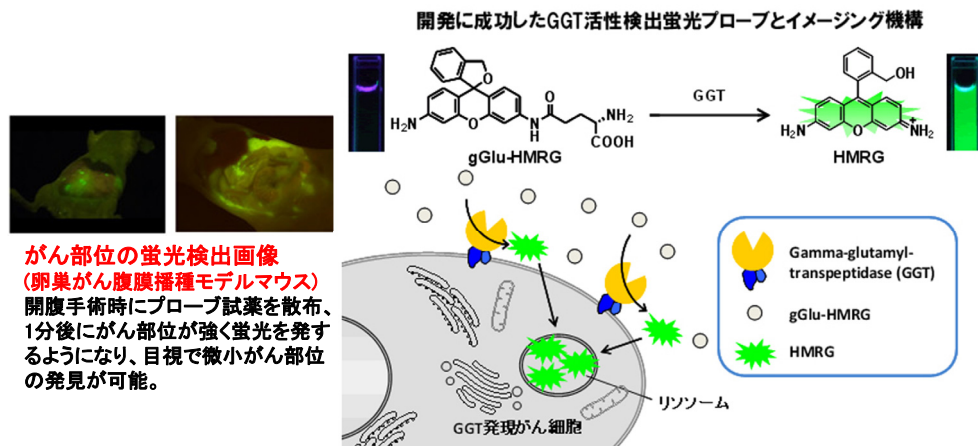
反応部位 → 発光色素 → 生成物 → 発光色素 → 酸・塩基性, 酸化・還元性
金属配位, 加水分解
リン酸化, アルキル化など

- ◆ 蛍光色素のラベル

分析対象 → 発光色素 → 分析対象の存在確認, 追跡

化学修飾
融合タンパク
抗原抗体反応など

蛍光色素の利用のトピックス (東京大学 浦野教授)



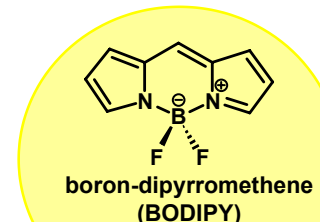
GGT検出蛍光プローブ試薬 gGlu-HMRG の試薬活用によるがん細胞イメージング機構
 gGlu-HMRGプローブ自身は無蛍光で、細胞外から散布しても蛍光を示さない。GGTを高発現しているがん細胞に出会うと、細胞膜表面上のGGTによる反応が起こり、強い蛍光を発するHMRGに変化する。このHMRGは容易に細胞膜を通過し、細胞内のリンソームに主に蓄積するため、がん細胞だけを特異的に蛍光染色できる。

Urano, Y.; Sakabe, M.; Kosaka, N.; Ogawa, M.; Mitsunaga, M.; Asanuma, D.; Kamiya, M.; Young, M. R.; Nagano, T.; Choyke, P. L.; Kobayashi, H. *Sci. Transl. Med.* 2011, 3, 110-119.

新しい蛍光色素の発見・開発の重要性



O. Shimomura, F. H. Johnson, Y. Saiga, *J. Cell. Comp. Physiol.* 1962, 59, 223.



Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1968, 718, 208.

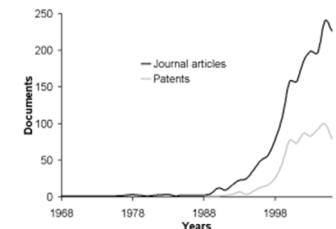
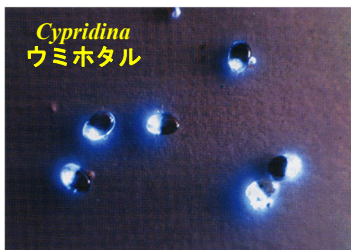


Figure 1. Annual number of scientific publications describing BODIPY fluorophores (source: CAS).

“The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed”
 Ulrich, G.; Ziesler, R.; Harriman, A. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1184-1201.

Web of Knowledge (12月1日現在)
 “GFP & 2011年” 1967報
 “BODIPY & 2011年” 247報

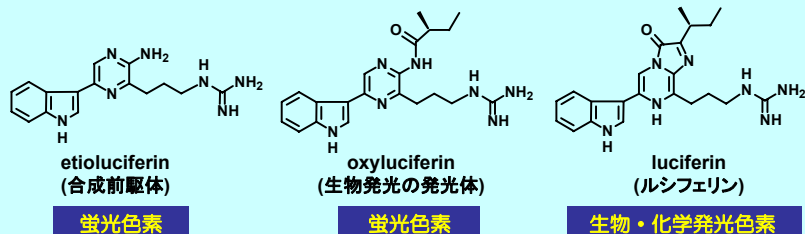
発光生物から学ぶ



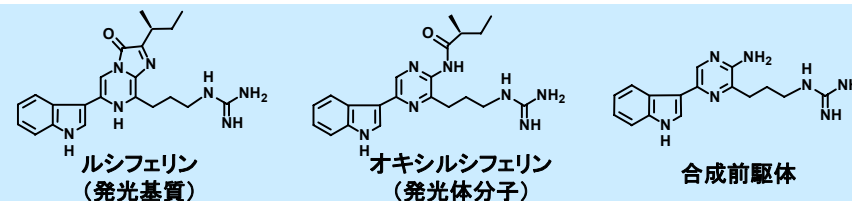
- ◆ 生物発光の反応機構の解明
- ◆ 生物発光関連化合物の光機能開拓

Photo by Dr. Toshio Goto
in the textbook written by O. Shimomura,
Bioluminescence, Chemical Principles and Methods,
World Scientific, New Jersey, 2006.

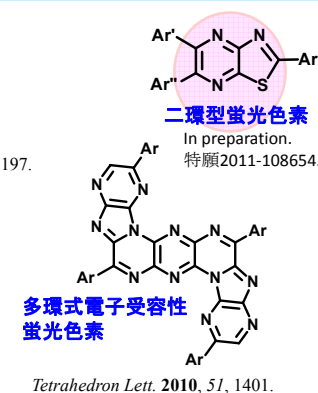
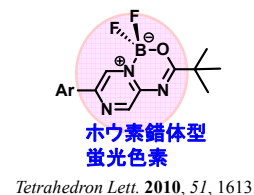
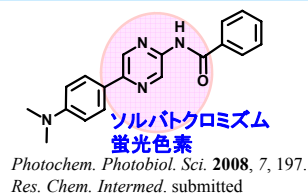
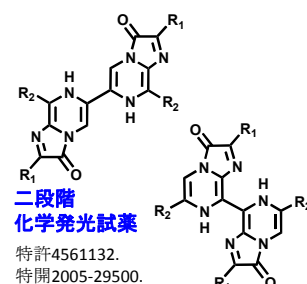
ウミホタル生物発光に関わる発光性複素環化合物



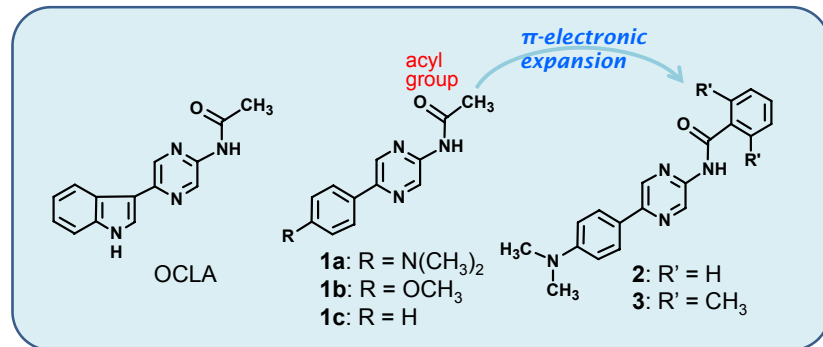
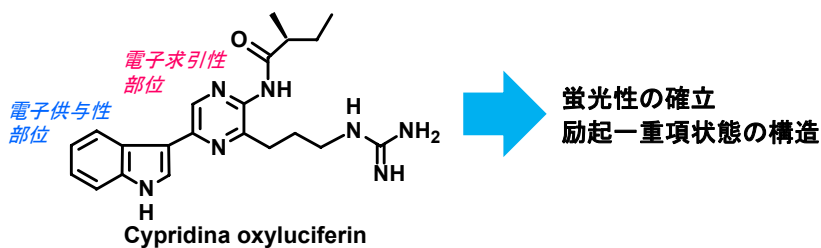
ウミホタルに学ぶ光機能物質開発



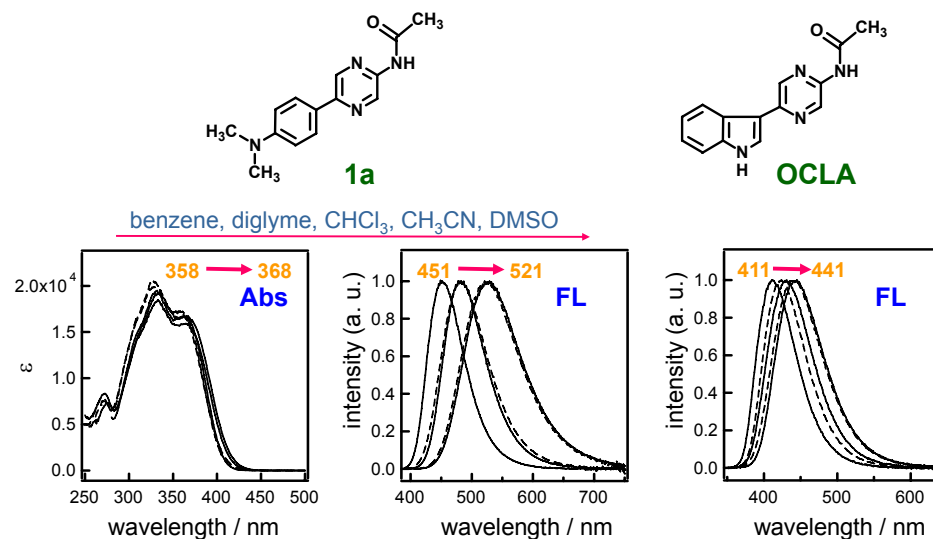
- ・水素結合強度センサー
- ・ルイス酸強度センサー
- ・電子的な化学発光特性制御



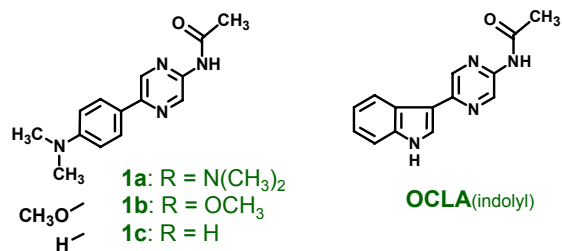
オキシルシフェリン誘導体の蛍光特性



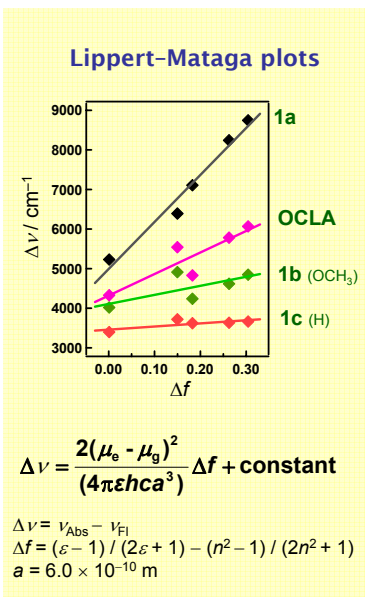
オキシルシフェリン誘導体の分光学的性質



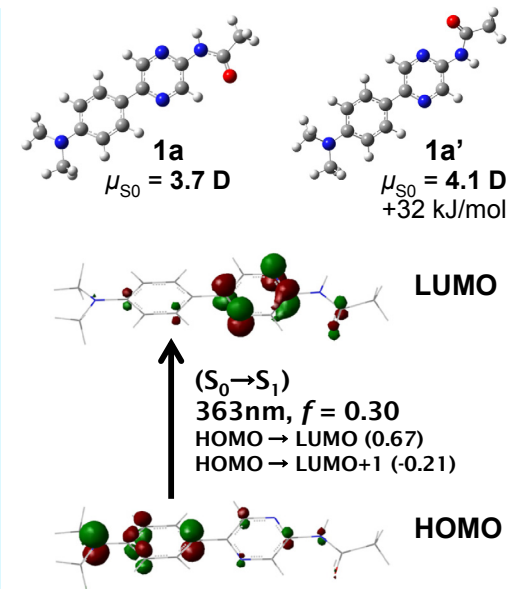
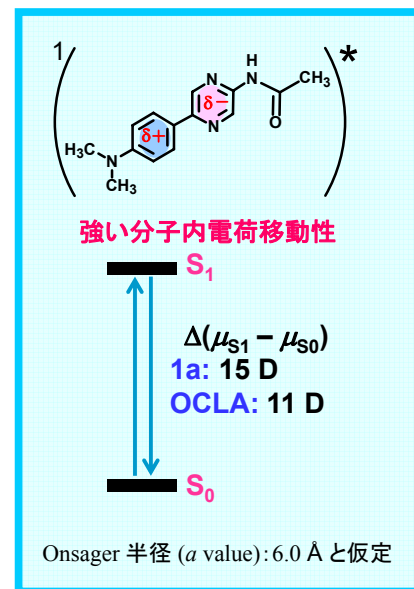
オキシルシフェリン誘導体の蛍光溶バトクロミズム



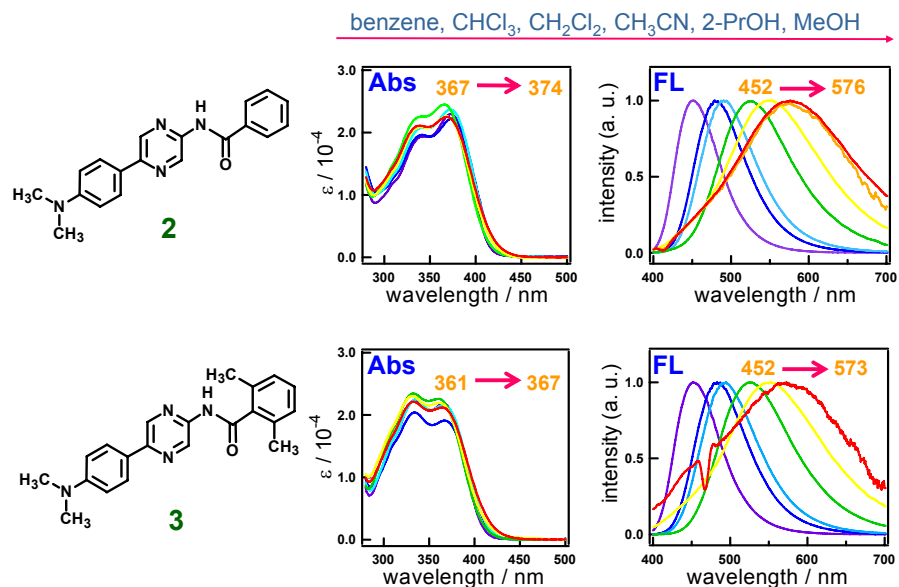
Solvent	Δf	1a		1b		1c		OCLA	
		λ_{ab}	$\lambda_{fl} (\Phi_f)$	λ_{ab}	$\lambda_{fl} (\Phi_f)$	λ_{ab}	$\lambda_{fl} (\Phi_f)$	λ_{ab}	$\lambda_{fl} (\Phi_f)$
benzene	0.002	365	451 (0.53)	335	387 (0.26)	324	364 (0.11)	349	411 (0.32)
chloroform	0.150	368	481 (0.48)	333	398 (0.25)	323	367 (0.12)	348	431 (0.27)
diglyme	0.183	358	480 (0.56)	334	389 (0.27)	324	367 (0.10)	352	424 (0.35)
DMSO	0.263	367	526 (0.59)	337	399 (0.30)	327	371 (0.10)	354	445 (0.41)
acetonitrile	0.305	358	521 (0.37)	333	397 (0.26)	322	365 (0.09)	348	441 (0.30)



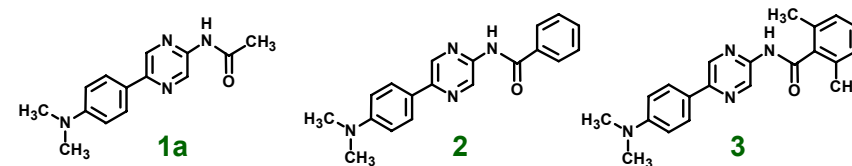
オキシルシフェリン誘導体の励起一重項状態の性質



オキシルシフェリン誘導体の分光学的性質

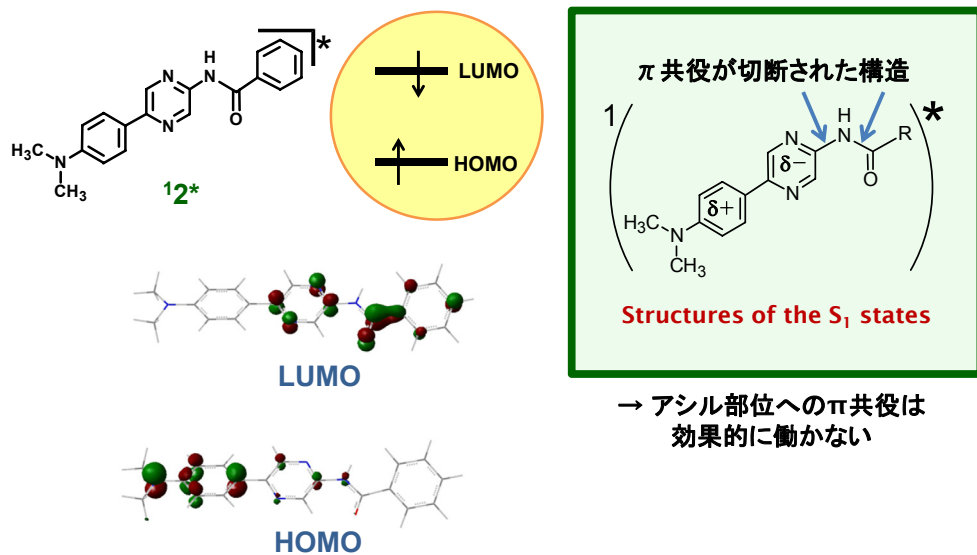


オキシルシフェリン誘導体の蛍光寿命

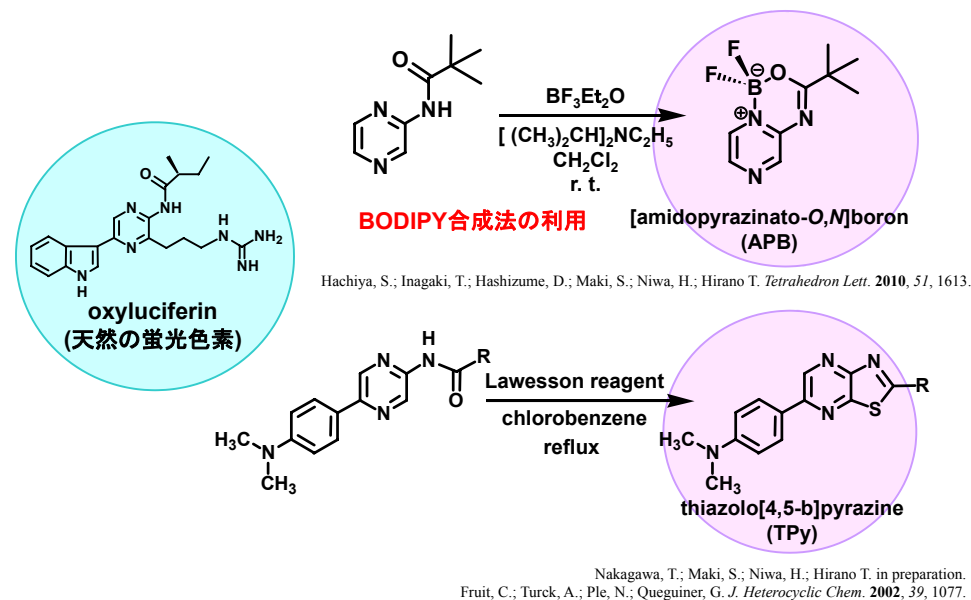


solvent (Δf)	1a			2			3		
	Φ_f	τ_f /ns	k_f / 10^7 s^{-1}	Φ_f	τ_f /ns	k_f / 10^7 s^{-1}	Φ_f	τ_f /ns	k_f / 10^7 s^{-1}
benzene (0.002)	0.48	3.8	12.6	0.53	2.6	20.4	0.59	3.5	16.9
chloroform (0.150)	0.47	5.3	8.9	0.21	1.7	12.4	0.57	5.0	11.4
DCM (0.217)	0.51	4.9	10.4	0.076	1.4	5.4	0.62	4.7	13.2
2-PrOH (0.276)	0.026	< 0.5	---	0.028	< 0.5	---	0.024	< 0.5	---
MeCN (0.305)	0.37	6.5	6.2	0.013	< 0.5	---	0.40	6.2	6.5
MeOH (0.309)	0.002	< 0.5	---	0.002	< 0.5	---	0.002	< 0.5	---

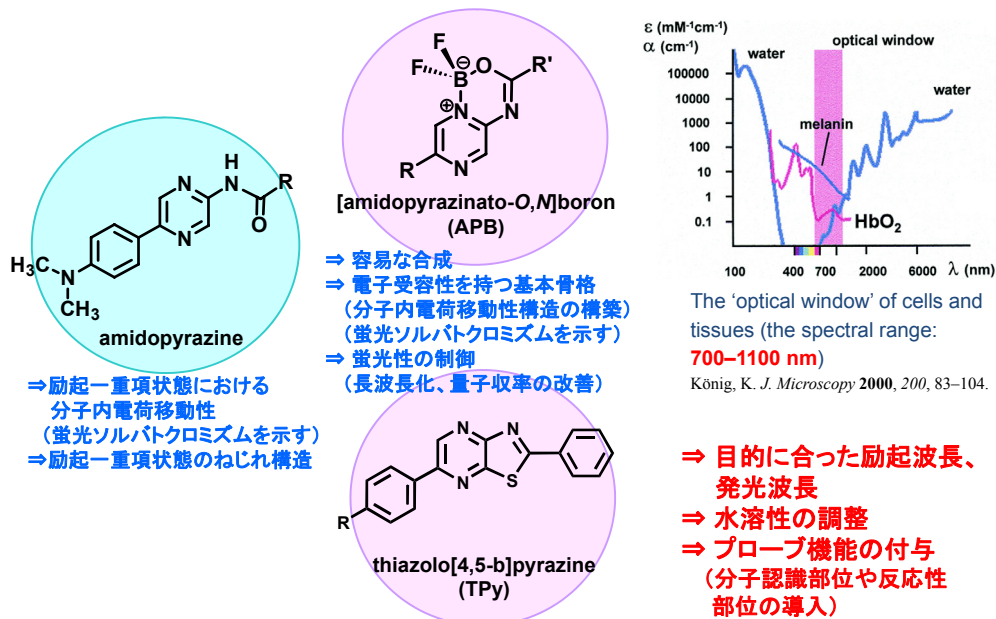
オキシルシフェリン誘導体の励起一重項状態の構造



オキシルシフェリン構造の化学変換 ⇒ 新しい蛍光色素



オキシルシフェリン誘導体と新しい蛍光色素



研究設備

研究室所有機器

1. 化学実験室(有機合成、化学反応解析)
2. 蛍光分光計(学科共通機器の有り)
3. 紫外可視吸光分光計(学科共通機器の有り)
4. ルミノメーター
5. クロマトグラフィー装置

研究基盤センター所有機器

1. NMR(500MHz)
2. 質量分設計(二重収束型、ESI-TOF型、イオントラップ型)
3. 蛍光量子収率測定装置