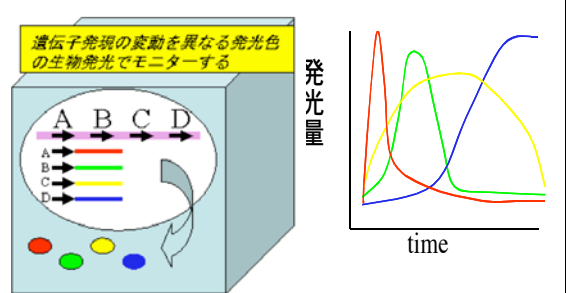


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	2-3-5. On Site 型多色生物発光プローブの構築

<p>概要</p> <p>最前線： 生命現象の理解には時空軸にそった複数遺伝子発現の定量が必須である。生物発光性分子プローブはそれらを可能にする高感度可視化技術であるが、ホタルなど2〜3の生物発光系が実用化されているのみである。新規な生物発光系の解明と、既知ルシフェリンの生合成経路の解明は複数遺伝子の発現を、発光基質を投与することなく可視化するための on site 型生物発光性分子プローブ構築に必須の重要な課題である。</p>	<p>生物発光によるマルチ遺伝子発現の時系列空間軸可視化</p> <p>マルチ遺伝子発現を時系列空間軸で解析</p> 
<p>現状と最前線</p>	
<p>◎発光生物は800種数以上知られているが、発光基質ルシフェリンの構造や発光酵素ルシフェラーゼの構造や遺伝子がクローニングされているものはホタルを始め、ほんのわずかにすぎない。ルシフェリンやルシフェラーゼの構造が判明しているものでも、発光機構の本質的なところほとんど判明しておらず、ルシフェリン生合成経路／生合成酵素系・遺伝子群の解明については手つかずが現状である。しかし「自発発光性」という特徴に、「光計測の高感度化」「出口情報量の多さ」が加わって、医学、環境・衛生検査、材料分野など極めて広範囲な分野で応用が広がってきており、増々その範囲は拡張されつつ有る。</p> <p>◎ポスト・ポストゲノムプロジェクトでは細胞や組織・器官・個体での多数の遺伝子・タンパク質発現を時間軸／空間軸にそって、同時に定量することが重要な課題となる。●現在 GFP で代表される蛍光タンパク質がバイオイメージングに威力を発揮しているが①細胞内で発現している蛍光タンパク質の蛍光量子収率が不明なため定量性に欠ける②蛍光観測には外部光照射が必須なので動き回る個体の深部現象には対応しにくいなどの難点がある。</p> <p>■一方生物発光を利用した『生物発光性分子プローブ』は、蛍光性分子プローブとは異なり①発光量がレポータータンパク質である発光酵素（ルシフェラーゼ）量に比例するため定量性がある②自発発光であるため外部からの励起光照射が不要③バックグラウンド蛍光がないため高感度検出が可能④動き回る小実験動物の、深部での発光検出が可能、などの利点があるため、遺伝子・タンパク質発現、タンパク質-タンパク質相互作用、oncolytic virotherapy のモニタリング、RNA 干渉などの可視化技術として近年急速に脚光を浴びて来ている</p>	

◎しかし実用化されている『生物発光性分子プローブ』はホタルなど2～3の生物発光系に留まる。

■最近、Virotherapy/Oncolytic（癌細胞溶解）の評価に生物発光系を利用する試みがなされている。また生物発光トモグラフィーが、PETに換わる次世代診断技術として注目されはじめている。

●ホタルに代表される発光生物は細菌から魚類まで数多く（800種以上）知られているが（発光生物、恒星社厚生閣、1985）、発光基質ルシフェリンや発光酵素ルシフェラーゼが明らかにされているのはホタルなどその極一部である（バイオ・ケミルミネッセンスハンドブック、丸善、2006；Bioluminescence, World Scientific, 2006）。

◎今後、新規な生物発光系が発見される可能性は極めて高い。

●ルシフェリン／ルシフェラーゼの構造が明らかにされている場合でも①ルシフェラーゼ活性中心の構造②高効率発光に必須な励起1重項分子の高効率な生成機構③発光波長の制御機構④ルシフェリンの生合成経路⑤生物発光能獲得の進化機構などほとんど不明である。

●発光酵素ルシフェラーゼと発光基質ルシフェリン生合成遺伝子の共発現できれば、ルシフェリンを外部から投与する必要のない、on site 生物発光バイオイメージングシステムが構築できる。

◎生物発光には解明しなければならない問題が山積みである。

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

ホタルルシフェリン、セレンテラジン、ウミホタルルシフェリン、渦鞭毛藻ルシフェリン生合成経路の解明。新規生物発光系の分子機構解明

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

発光酵素ルシフェラーゼと発光基質ルシフェリン生合成遺伝子の共発現による on site 生物発光バイオイメージングシステムの構築

マルチ遺伝子発現の生物発光系に由る時間軸・空間軸・量軸同時解析→生命の理解の深化

キーワード

生物発光、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、生合成、遺伝子、共発現

（執筆者： 丹羽 治樹 ）