

生物発光酵素を用いた分子イメージング技術の進歩

金 誠培^{*,†}・藤井理香^{*}

^{*}国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター西事業所 茨城県つくば市小野川16-1 (〒305-8569)

[†] Corresponding Author, E-mail: kimu-sb@aist.go.jp

(2015年7月23日受付, 2015年8月6日受理)

要 旨

最近20年間、生体および生細胞内分子現象のイメージング技術は著しい発展を遂げてきた。この発展をけん引した背景には優秀な発光標識（蛍光タンパク質と生物発光酵素）の樹立があり産業的な用途を拡大している。蛍光タンパク質はカメラやレーザーなどの光学系技術と融合し、今日においては単一分子イメージングも可能な技術的進歩を遂げている。一方、ホタルルシフェラーゼに代表される生物発光酵素は、抗体の発光団、生体の生物発光イメージング (BLI) や各種バイオアッセイのレポータータンパク質としてバイオ産業全般に利用されている。このように蛍光タンパク質と生物発光酵素を用いた生体内分子イベントのイメージングは、特異的かつ定量的にできる点で、従来の生体イメージング技術であるMRI, PET, CT, Ultrasoundなどとは大きく区別される。これら従来技術は、非特異的な分子現象（例：核スピンの放射線、音響）に基づいており、いずれも物理的、定性的、低感度である。本総説では、生物発光酵素を基盤とした最近の分子イメージング技術の進歩と研究成果を簡略にレビューする。

キーワード：生物発光, イメージング, 発光標識, 生物発光プローブ, 生物発光酵素

1. はじめに

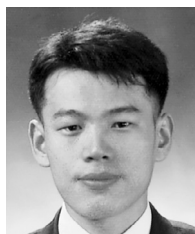
発光生物が放つ発光に対する好奇心は紀元前3世紀の記録にも記されているほど古いテーマである。ところが、実際の生物発光の化学的な原理が明らかになったのは20世紀に入ってからである¹⁾。生体からの冷光という意味で生物発光 (bioluminescence) という言葉が初めて使われたのは1916年頃のHarveyの論文に由来する²⁾。自然界には、生物発光（化学発光の一種）以外にも蛍光、りん光、電界発光など、多様なルミネセンス（冷光）現象が存在している（図-1 (A)）。

ホタルルシフェラーゼ (FLuc) と基質であるルシフェリンが1956年と1957年にMcElroyらによりそれぞれ分離された^{3,4)}。その後、オワンクラゲから“Photoprotein”と言われているイクオリンが緑色蛍光タンパク質 (GFP) との複合体の形で分

離されたのが1962年頃であった⁵⁾。その後、しばらく停滞していた生物発光研究が大きく動いたのは、FLucの結晶構造が取れた頃からである⁶⁾。同じ時期にGFPの結晶構造も解析され⁷⁾、今日に至る約20年間のルミネセンスの時代の幕開けとなった（図-1 (B), 挿入図a）。

生物発光は化学発光 (chemiluminescence) の一種である。すなわち、化学エネルギーにより励起された電子が基底状態に戻る際に放つ光である（図-1 (A), 挿入図a）。生物発光は、バクテリアから脊椎動物である魚類に至るまで幅広い生物種で見られる現象であるが、遺伝学的な相関性が乏しいと言われている。そもそもなぜ発光生物が発光能を獲得したかについてはさまざまな起源説がある。発光動物種間の遺伝的な相関性が乏しいことから、生物発光の起源を系統分類学的に推論することは困難である⁸⁾。ほかに生物発光の起源に関する有力な説として、「酸素スカベンジャー説」がある（図-1 (B)）⁹⁾。この説によれば、原始地球大気環境が無酸素から有酸素環境に移行する際、有気呼吸の副産物である有害酸素種の解毒機構として生物が獲得した機能が生物発光である。実際、すべての生物発光は、酸素種を消費するという共通点を有する。

生物発光の実用的利用は、発光生物からの発光酵素の遺伝子クローニングが成功したことから急速に用途を拡大してきた。最近20年の生物発光研究の歴史を辿ってみるとまず自然界から生物発光酵素を樹立し、その遺伝子組み換えにより発光プローブ化する。さらに発光プローブを生体イメージングや診断装置に応用する方向で研究が進行されてきた。この3者は生物発光の三本柱として当該分野を支えてきた。本稿では、この生物発光の三本柱を背景に、生物発光酵素を用いた分子イメージング技術を概説する。



〔氏名〕 きむ すんべ
〔現職〕 国立研究開発法人産業技術総合研究所エネルギー環境領域研究戦略部 企画主幹 (兼) 環境管理研究部門環境計測技術研究グループ 主任研究員
〔趣味〕 囲碁, 自転車乗り
〔経歴〕 2004年東京大学理学系研究科化学専攻博士課程修了 (理学博士)。2005~2009年産業技術総合研究所 (産総研) 特別研究員。2010~2012年産総研研究員 (定年トラック)。2013年より現職 (主任研究員)。



〔氏名〕 ふじい りか
〔現職〕 国立研究開発法人産業技術総合研究所エネルギー環境領域環境管理研究部門環境計測技術研究グループ テクニカルスタッフ
〔趣味〕 読書
〔経歴〕 長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程修了。博士 (学術)。国立研究開発法人農業生物資源研究所特別研究員など。