

先端研究施設共用促進事業
「安定同位元素イメージング技術による産業イノベーション」利用成果報告書

北海道大学 創成研究機構長 殿

下記の通り、利用成果を報告します。

利用者名	エーザイ株式会社			
代表者	氏名	山本 昇	役職	主幹研究員
	所属部署	バイオマーカー&パースナライズドメディスン機能ユニット(略、BPM-CFU)		
	所在地	〒300-2635 茨城県つくば市東光台 5-1-3		
	電話番号		FAX 番号	
	メール			
連絡担当者	氏名	山本 昇	役職	主幹研究員
	所属部署	バイオマーカー&パースナライズドメディスン機能ユニット(略、BPM-CFU)		
	所在地	〒300-2635 茨城県つくば市東光台 5-1-3		
	電話番号		FAX 番号	
	メール			
利用課題名	同位体顕微鏡による薬剤の細胞内・組織内分布の観測および解析			
利用施設名	北海道大学 同位体顕微鏡システム			
利用期間	平成 25年 5 月 8日 ~ 平成 26年 3 月 31 日			
	<input checked="" type="checkbox"/> 報告書公開の延期を希望する。(平成 27年 9月まで)			

● 利用成果

【利用の目的・内容】 異分野の方にも理解できるよう簡潔に記述してください。

安定同位体にて標識した薬剤を細胞に加えて、細胞内における薬剤の分布状態を同位体顕微鏡を用いて詳細に観測する。薬剤の局在を確認することは、薬剤の標的タンパク質の同定およびメカニズムの解明に有用である。これにより薬物それぞれの細胞内の挙動を詳細に解明することができ、例えばより薬効が強い、もしくは副作用を回避するような薬剤開発に将来的に利用可能であると考えられる。

【成果の概要】

放射性同位体を用いず、かつ蛍光物質ラベルなどで薬剤の性質を変えることなく、本来の構造のまま細胞内での薬剤の局在を調べる方法は今までに報告例が殆どない。同位体顕微鏡を用いることで、上記の課題を直接的に解決できる可能性があり、成功すれば薬剤の作用機所の証明や新規効能の発見に貢献できると思われる。また安定同位体を利用するというメリットを活かし、例えば LC/MS/MS との組合せなどにより、ターゲット部位を絞りこんだ詳細な解析へと応用出来ると考える。薬剤としては、重水素、 ^{13}C もしくはフッ素にてラベル化された自社化合物を用いる。自社化合物のうち、すでに細胞内の標的タンパク質が特定されている化合物を用いて、バリデーション実験を行いたいと考えている。

実験：

自社化合物がフッ素を含有していたことから、この F を利用してのイメージングを行った。

結果考察：

F 体を用いたがバックが高く明瞭な化合物の細胞内分布は確認できなかった。

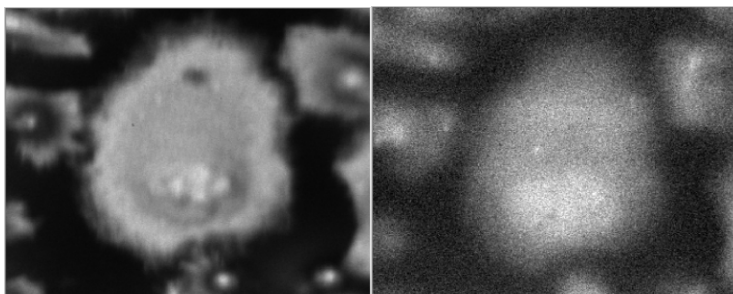
実験から課題が挙げられた。

バックノイズが高い：細胞の脱水・乾燥の過程で培養ウェルから、フッ素物質が溶出したか？

細胞の形：今回用いた細胞は核の部分に高さがあったため、イメージングに時間がかかった。

解像度：細胞内環境をもう少し詳細に見れないか(解像度向上)。

次回利用する機会があれば、重水素ラベル体を用いて、上記課題をケアしながら行いたい。



(CN イメージング)

(^{19}F イメージング)

【社会・経済への波及効果の見通し】 研究成果によってもたらされる知的資産の形成、新技術の創製などを記述してください。

細胞内・組織内の薬剤分布を確認するには従来、蛍光ラベルや放射性同位体標識が必須であったこの従来法では、蛍光試薬の動態への影響や放射性標識によるハンドリングの悪さが研究の支障となっていた。安定同位体標識で実験をすることができるのは上記の欠点を一度に解決できる点において極めて重要である。ここから得られる分布・動態情報は薬剤のメカニズム解明および新規 PET 薬剤の開発に大きなインパクトを与えるものとなり、新薬開発を加速する。

受付日	平成 27年 8月31日	受付者	阿部
-----	--------------	-----	----