

誘導体化イメージング技術開発による脳神経疾患病態解明

Imaging mass spectrometry reveals cranial nerve disease.

代表者 食農学類 教授 平 修

はじめに

食農学類の平です。今回、予算を獲得したことで本稿の執筆を依頼されました。

理系学部は研究に兎に角お金がかかります。昨今の大学からの個人研究費だけでは試薬を購入して、国内学会に行けばなくなります。外部予算獲得が研究者の必須事項となっています。僕は年間10件ほど様々な申請をして勝率は1-2割です。皆様も同じご苦労をされていることと思います。今回は、JSTの18年度A-STEP機能検証フェーズ(300万円(直接経費170万円)/年)のグラントの成果を紹介します。

本事業は、企業側の解決したい課題に、大学側研究者の技術(特許)がマッチすることで比較的採択されやすいグラントとなっています。18年度の福島大学からの申請は2件、19年度は0件ですから情報の周知不足か研究者の怠慢か、いずれにせよ本学では申請することが課題かと感じます。

申請書・報告書から抜粋

以下、申請書、報告書に記載したママを抜粋で成果を記しました。

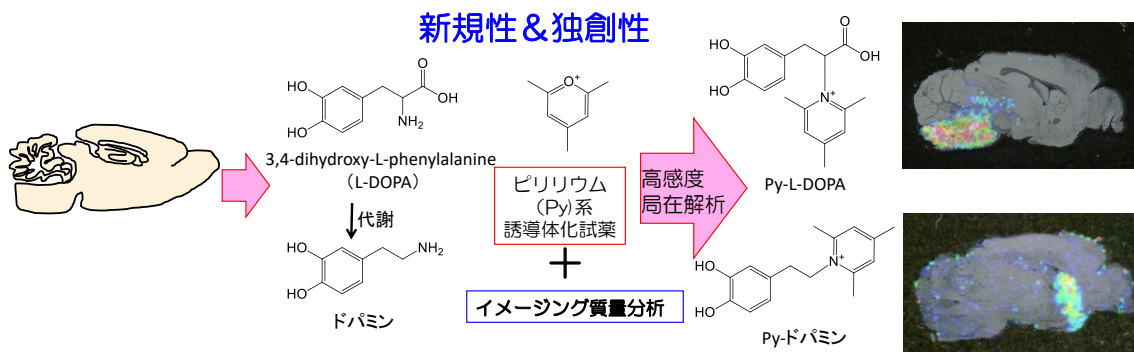
課題概要

脳神経疾患(パーキンソン病、ハンチントン病等)は、難病指定されており、その疾患メカニズムは解明されておらず有効な治療法はない。本申請は、分析化学的手法を用いることで、そのメカニズムを視覚的に捉える技術を開発することである。

具体的に、脳制御に関わる微量な生理活性アミン(L-DOPA、ドパミン、アドレナリン等)が脳内のどこに局在するのか、誘導体化イメージング質量分析(IMS)法という新技術を確認し、明らかにする。将来的に、生理活性アミン類が患者のQOLの向上を可能にする知見を提供する。さらに、IMSによる標的成分局在解析が一般的な病態解明の分析手法の一つになるべく実験条件をプロトコル化する。

申請課題の独創性

L-DOPAは、元々生体内で産生される。パーキンソン病は、L-DOPAの代謝物であるドパミン量が減ることで発症する。そこでL-DOPAを体内へ導入すると症状は短期的に改善する唯一の物質である。この効能期間を長くすることができれば、L-DOPAを根治薬とできる。従って、L-DOPAからドパミンへの代謝がどこで、どのくらい行われているのかを解明する必要がある。しかし、L-DOPAは検出困難という理由だけでその脳内局在も解明されていない。本申請では、微量物質の検出感度を向上する誘導体化技術と、一度の測定で複数物質の局在を明らかにできるイメージング質量分析技術を合わせる場所に新規性がある。また、本申請では、単に見るだけではなく、標的成分がどこで効果を発するのかという「場」と、どの経路で最終蓄積部位に到達するのかの「経路」を視覚的に示し、生物学的に意義があるのかを科学的に解明するところに独創性がある。既存法では、この「場」と「経路」を視覚的に表すことは困難である。イメージング質量分析を用いる事で標的成分の直接検出・可視化を可能とする。さらに、既存イメージング質量分析では不得意とされていたL-DOPAを含むカテコールアミン類の詳細な局在解析は、企業側も得意とする安定同位体による標的物質の誘導体化と、研究者独自の、誘導体化イメージングMSを用いることで実現可能である(S. Taira et al. *Anal. Chem.* (2011), *Analyst* (2012, 2015), *S. Mass spectrometry* (2017))



成果

脳内生理活性アミン (特に L-DOPA) の誘導体化と可視化

通常の L-DOP と重水素化した L-DOPA (d3 : 質量差 3 Da) をそれぞれ腹腔投与した。コントロール (非投与) と L-DOPA 投与、d3-L-DOPA 投与共に脳幹 (BS) に局在が認められた。コントロールから得られた画像を 1 とすると L-DOPA、d3-L-DOPA は 1.4, 9 倍であった。コントロールと L-DOPA 投与からは検出する質量が同じなため、内在、外在 (投与) の差がわからない。今回、新たに d3-L-DOPA のデータにより投与すると 1.5 倍相当の L-DOPA が脳に送達されたことを示すことができた。L-DOPA の代謝 (L-DOPA→DA) が通常の L-DOPA と d3-L-DOPA ともになされていた。今後、通常の L-DOPA と重水素化された L-DOPA の代謝速度などを比較することで違い (重水素化で代謝

が速まるもしくは遅れる) が見られればドパミンを脳に蓄積することができる可能性がある。終わりに

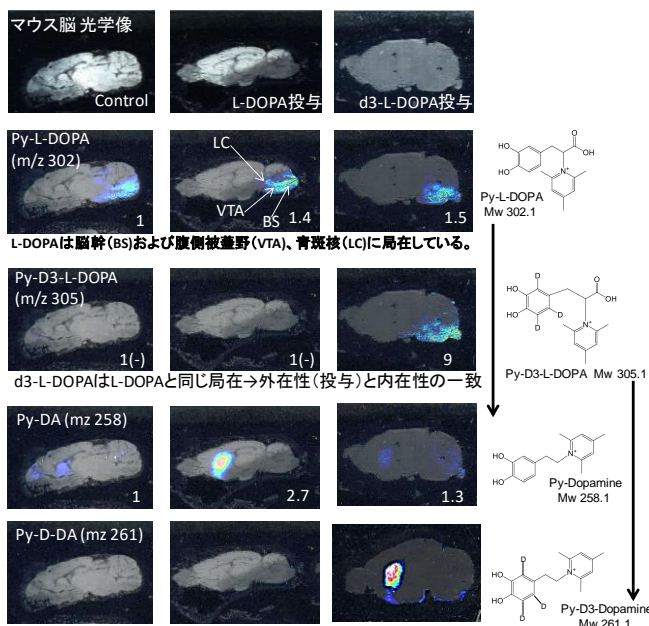
本申請の特徴は見えない物を見る事です。言うまでもなく、大学研究者側に問われるのは、「唯一無二の技術なり成果があるか。それを社会に発信しているかどうか。」と思います。

L-DOPA は脳内の何処にあるのかを「見た」者はいませんでした。企業を持つ誘導体化試薬とイメージング質量分析を融合したことで実現できた結果です。これを「見ただけ」とするか、「見えたことで〇〇」とするかで今後が違います。我々研究グループはこの成果を持って、パーキンソン病の病態解明から予防までを行える大それた計画を JST、A-STEP シーズ育成タイプ (1 億円/3 年) へ申請し採択されました。間接経費が 3 割ですが、その分、大学の何か有用な事や食農学類設立に使用されるのでさほど不満はない。紙面の都合で書ききれませんが、福島大学は研究をする環境は与えられていて、今のところとても居心地が良いです。食農学類スタッフには研究ファーストとしていることで感謝することが殆どで。このまま進んでくれれば尚嬉しいです。もう少し若手にチャンスを入れてはと思います。

本稿を読んだ若手研究者の方々に、充実していない研究生活を過ごしているなら、まずは、申請書を書いてはいかががでしょう。誰もやっていない成果があれば確実に採択され、毎日面白く過ごせると思います。

2019年9月24日

農学群・食農学類 平 修拝



外在性のL-DOPAおよびd3-L-DOPAが代謝されてそれぞれDA、d3-DAに変換されている。
 ・脳幹: 生命維持を司る機関(呼吸など)
 ・青斑核 (せいはんかく): ノルアドレナリン作動性ニューロンを含む神経核
 ・腹側被蓋野: ドパミン作動性ニューロンを含む神経核