

マイクロドロプレット技術を利用した エンドトキシン試験の高効率化

グラム陰性菌に由来する毒素であるエンドトキシン (lipopolysaccharide, LPS) は、微量で強力な発熱活性を有し、生体内に侵入すると炎症反応を引き起こすため、医薬品等への混入は重大な健康被害を招くおそれがある。そのため、医薬品や医療機器の製造工程においては、LPS 汚染を防ぐ厳密な管理が不可欠である。

日本薬局方でも規定されているエンドトキシン試験法には、カプトガニ血球抽出成分から調製されたライセート試薬を用いる LAL (limulus ameocyte lysate) 試験があり、ゲル形成を指標とするゲル化法と、吸光度変化を測定する光学的定量法がある。光学的定量法は正確性と定量性に優れる一方で、マイクロプレートリーダーを使用するため 1 検体あたり 50~100 μL 程度の試薬を要し、コストや環境問題の面で課題がある。

Colombelli らは、LAL 試験の高い信頼性を維持したまま、試薬消費量と測定コストの削減を目的として、光学的定量法をマイクロドロプレット化した分析手法を開発した¹⁾。ドロプレット技術は、マイクロ流路などを利用して微小な液滴を生成する技術であり、これを LAL 試験に適用することにより、微量試薬での反応や高スループット化が可能となる。これまでもマイクロ流体を用いた LPS 検出法が報告されているが、多くは新規の検出原理に基づくものであり、LAL 試験と直接的な比較が困難であるため、実用性については十分に検証されていないと考えられる。

Colombelli らは、マイクロ流体デバイス (圧力制御型マイクロ流路) を用いて、ライセート試薬と LPS 溶液からなる水相を疎水性油相中に分散させることで、約 20 nL の微小液滴を作製した。比色分析によるキャリブレーション試験の結果、検出限界は 0.002 EU (Endotoxin Unit)/mL であり、従来のマイクロプレートリーダー法の代替法として十分な感度が確認され、高い正確性と再現性も示された。試薬消費量を大幅に削減しつつ分析性能を維持できたことは、実用化の観点から極めて有用な成果である。

本研究の特徴は、エンドトキシン試験法を変更することなくマイクロスケールで実施し、高効率化に成功した点であり、今後の実用化が期待される。

- 1) A. Colombelli, D. Lospinoso, V. Arima, V. Guarino, A. Zizzari, M. Bianco, E. Perrone, L. Carbone, R. Rella, M. G. Manera : *Biosensors*, **15**, 649 (2025).

〔武庫川女子大学薬学部 原 史子〕

汎用的な ^{11}C ・ ^{18}F 標識 PET トレーサー 調製法：放射性フルオロホルムによる sp^3 炭素のトリフルオロメチル化

現在、医療現場では、超音波検査、X 線、コンピューター断層撮影 (CT)、磁気共鳴画像撮影 (MRI)、陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography, PET) など様々な画像診断が行われている。とりわけ PET は、対象化合物や病変に対して親和性・集積性を持つトレーサーを使用するため、より高い選択性・コントラストが得られ、臨床診断や基礎研究に欠かせない手法となっている。例えば、フルオロデオキシグルコース (^{18}F -fluorodeoxyglucose) は、糖代謝の活発な部位へ集積するため悪性腫瘍の診断薬として使用されている。一方で、トレーサーに必須な陽電子 (ポジトロン) を放出する核種の半減期は極めて短く (^{11}C : 20 分, ^{18}F : 110 分など)、合成の最終工程で標識する必要があり、短時間で進行する反応で簡便な精製が望まれるため、利用できる合成法は限られている。一般に、PET トレーサーの調製は、 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ (ヨウ化メチル) による酸素・窒素官能基のメチル化、あるいは $^{18}\text{F}^-$ を用いた求核置換反応により、アルキル基や芳香環 (アリール基) へ ^{18}F を導入する方法が広く用いられている。また化合物中の安定同位体 ^{19}F を一旦安定なホウ素に置換後、要時 ^{18}F を導入する汎用性も開発されているが、主に芳香環への ^{18}F 導入に限られており¹⁾、飽和炭素 (sp^3 炭素) への ^{11}C や ^{18}F の導入は、困難であった。

この様な背景のもと、Wang らは、 sp^3 炭素へ同一反応条件で ^{11}C と ^{18}F の分別標識が可能で、汎用性の高い方法を昨年末の *Science* 誌で報告した²⁾。本法で用いる鍵中間体の 2 種類の放射性フルオロホルム ($^{11}\text{CHF}_3$, $\text{CHF}_2^{11}\text{F}$) は、各々 $^{11}\text{CH}_4 + \text{CoF}_3$ (気相, 270 $^{\circ}\text{C}$)、 $^{18}\text{F}^- + \text{CHF}_2\text{I}$ (アセトニトリル中, 室温) で効率良く調製可能である。これらは、トレーサー前駆体のアルキル部位のヨウ素やカルボキシル基に対し銅を媒介として、ハロゲン原子移動反応や光レドックス触媒反応により、放射性トリフルオロメチル化できる。著者らは、本法を用い 50 種類以上の ^{11}C や ^{18}F の標識体を調製しており、更に汎用 PET トレーサーである [^{11}C] SL25.1188 (軽度認知症で発現する MAO-B のリガンド) や [^{11}C] PS13 (プロスタグランジン生合成酵素の一つである COX-1 のリガンド) の長寿命化に必要なより半減期の長い [^{18}F] 標識体の合成も成功したことから、今後の PET イメージングへの応用が期待される。

- 1) T. Niwa, H. Ochiai, Y. Watanabe, T. Hosoya : *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 14313 (2015).
- 2) C. Wang, P. DeMent, S. Jana, J. Hong, V. W. Pike, W. Liu : *Science*, **390**, 1278 (2025).

〔東北大学大学院薬学研究科 大江 知行〕