

着脱式二重濃縮 CE-MS 法を用いた 超高感度オリゴ核酸医薬品分析

山下 愛斗

核酸医薬品は細胞内の遺伝子発現を創薬標的にできる次世代医薬品として注目されているが、既存の分析法は感度が低く、生体内の薬物動態はいまだ不明瞭である。そこで本研究では、超高感度分析法として実績のあるキャピラリー電気泳動-質量分析 (CE-MS) に注目し¹⁾、核酸医薬品を簡便かつ高効率に濃縮可能な「着脱式二重濃縮法」を新たに開発し、その性能検証を行った。

本手法では、まずキャピラリー内に電気泳動速度の速いリーディング液を注入する (図 1a)。キャピラリーのインレット側を試料溶液が充填された流路に接続して逆電圧と補助圧力を印加することで電場増強スタッキングと等速電気泳動による濃縮を行う (図 1b)。濃縮完了後、接続していた流路を取り外し、サンプルマトリクスを流路ごとに取り除く (図 1c)。続いてインレットバイアルを泳動液に変更して極性を反転させてキャピラリーゾーン電気泳動に移行し、試料の分離及び検出を行う (図 1d)。

まず固相マイクロ抽出を用いて細胞溶解液中の核酸医薬品の精製を最適化したところ、一本鎖の fomivirsen および二本鎖の patisiran についてそれぞれ 104 %、84 % の回収率を達成した。続いて着脱式二重濃縮 CE-MS 分析条件を最適化したところ、最大 6500 倍の濃縮倍率および検出下限 1.8 pM ($S/N=3$) を達成した。最後に細胞溶解液から回収した 1 nM の核酸医薬品を分

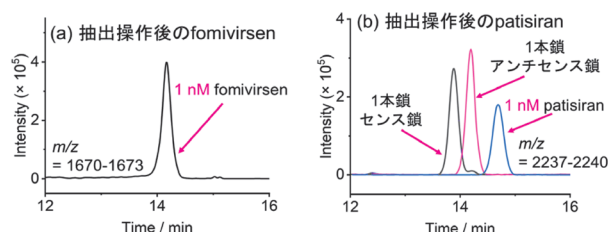


図2 細胞溶解液から回収した (a) fomivirsen, (b) patisiran の着脱式二重濃縮法を用いた CE-MS 分析結果

析したところシャープなピークとして検出することに成功し (図 2)、生体試料の超高感度分析パイプラインが完成した。今後は組織や血液・髄液中の薬物動態解析へ応用することで新たな体内動態の解明につながることを期待される。

以上のような研究を通じて、私は将来 社会に広く役立つ製品の製造に貢献したいと考えており、中でも人々の健康や生命を支える医薬品分野の研究に強い関心を持っている。大学・大学院で培ってきた化学の専門知識や研究を通じて身につけた課題解決力を、医薬品の研究開発や品質向上といった分野で発揮することで社会に還元したい。医薬品は高い信頼性と責任が求められる製品であり、その一端を担う研究者・技術者として、より安全で有効な医薬品を安定的に社会へ届けることに貢献したい。また、日々進歩する医薬品技術や分析技術を常に学び続けながら自身の専門性を高めることで、社会にとって真に価値のある製品づくりに携わっていきたいと考えている。

文 献

- 1) T. Kawai, N. Ota, K. Okada, A. Imasato, Y. Owa, M. Morita, M. Tada, Y. Tanaka: *Anal. Chem.*, **91**, 10564 (2019).

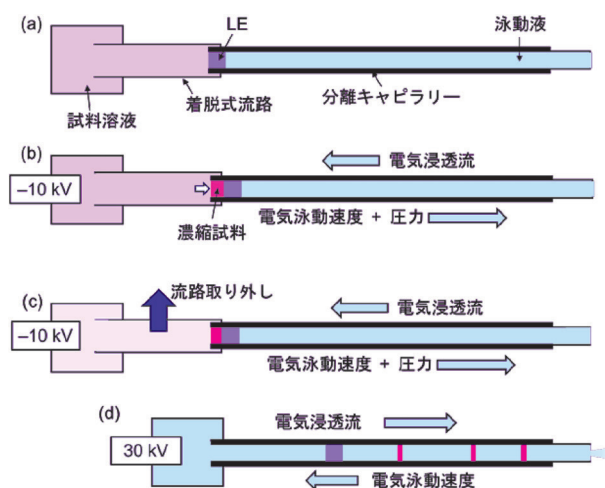


図1 着脱式二重濃縮法の原理



山下 愛斗 (YAMASHITA Manato)
九州大学大学院理学府化学専攻生体分析化学研究室 (〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744)。《現在の研究テーマ》着脱式二重濃縮 CE-MS 法を用いた超高感度オリゴ核酸医薬品分析。《趣味》バレーボール。