

未来社会創造事業 探索加速型

「共通基盤」領域

年次報告書(探索研究期間)

令和 3 年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：竹本 さやか]

[国立大学法人 東海国立大学機構 名古屋大学環境医学研究所・教授]

[研究開発課題名：分子脳科学研究を加速する革新的技術基盤の開発]

実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 5 年 3 月 31 日

§1. 研究開発実施体制

(1) 竹本グループ(名古屋大学)

- ① 研究開発代表者: 竹本 さやか (名古屋大学環境医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・動物モデル実験系の構築
 - ・ナノマシン脳内動態の解析
 - ・生体脳内分子の回収

(2) 安楽グループ(東京大学)

- ① 主たる共同研究者: 安楽 泰孝 (東京大学大学院工学系研究科、特任准教授)
- ② 研究項目
 - ・ナノマシンを構築する高分子合成
 - ・抗体分子設計・基礎物性評価

(3) 川井グループ(研究機関名)

- ③ 主たる共同研究者: 川井 隆之 (九州大学大学院理学研究院、准教授)
- ④ 研究項目
 - ・脳内分子の網羅的解析法の構築
 - ・脳脊髄液をモデルとした高感度分析の実践

§2. 研究開発成果の概要

脳は血液脳関門により隔てられているという特徴を有しており、脳内分子の自由な採取と分析の技術基盤は世界でも実現されておらず、分子脳科学研究の進展において大きな妨げとなっている。本研究課題では、脳内分子の採取を多彩な機能を有する高分子ナノマシンで可能とし、採取された脳内微量分子の超高感度網羅的解析を実施することで、脳内分子の自在な採取と分析を実現するための技術システムの実現を目指す。

竹本グループは、昨年度に引き続き、本研究のPOC取得に適した動物モデル実験系として、てんかんモデルを中心にナノマシンの脳への移行性の検証を進めた。また、既存法であり参照データの取得に必要な脳脊髄液の採取、マイクロダイアリス法を用いた脳内分子の採取を行い、川井グループに提供し、共同で脳内分子の分析を推進した。また、安楽グループにより調製されたナノマシンの電子顕微鏡観察法の検討を行った。安楽グループは、前年度までに合成した高分子を用いて「サンプリング型ナノマシン」と「リエントリー型ナノマシン」の構築とその物性評価に注力した。具体的には、「サンプリング型ナノマシン」については、脳内環境においてのみ構造変化するナノマシンの開発、さらには高分子側鎖構造を制御することによる構造変化速度の制御に成功した。ま

た「リエントリー型ナノマシン」については、前年度に最適化したリガンド分子を搭載したナノマシンを構築し、脳室中投与により血液中にリエントリーする機能を見出した。川井グループは、大量の夾雑成分の中に含まれる微量の脳内生体分子を CE-MS で網羅的かつ定量的に解析するため、イオン性夾雑成分の影響を受けにくい 2 種類の新規濃縮法を開発し、親水性試料および疎水性試料の両方に $n =$ 数十スケールで対応できる分析体制を構築した。竹本グループで採取されたマウス脳脊髄液やマイクロダイアリス試料の CE-MS 分析を行い、神経伝達物質を分析することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- [1] A. Goto; Y. Anraku; S. Fukushima; A. Kishimura
"Increased Enzyme Loading in PICsomes via Controlling Membrane Permeability Improves Enzyme Prodrug Cancer Therapy Outcome"
Polymers (Basel), **2023**, *15*, 1368
- [2] S. Koganemaru[†]; T. Kawai^{†,*} (co-first, co-corresponding author); H. Fuchigami; N. Maeda; K. Koyama; Y. Kuboki; T. Mukohara; T. Doi; M. Yasunaga*
"Quantitative analysis of drug distribution in heterogeneous tissues using dual-stacking capillary electrophoresis–mass spectrometry"
British Journal of Pharmacology, **2023**, *180*, 762–774
- [3] E. O-Kurihara; A. Ali; M. Hiramoto; Y. Kurihara; Y. Abouleila; E. M. Abdelazem; T. Kawai; Y. Makita; M. Kawashima; T. Esaki; H. Shimada; T. Mori; M. Y. Hirai; T. Higaki; S. Hasezawa; Y. Shimizu; T. Masujima; M. Matsui*
"Tracking metabolites at single-cell resolution reveals metabolic dynamics during plant mitosis"
Plant Physiology, **2022**, *189*, 459–464.