

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明
2. 研究開発課題名：光による脂質の同定制御観察技術すなわちオプトリピドミクスの創生
3. 研究開発代表者： 瀬藤光利（国立大学法人 浜松医科大学 医学部）
4. 研究開発の成果

本研究開発では、光で脂質を同定、制御、観察する新たな技術「オプトリピドミクス」の創出を目指す。レーザー光を用いたイオン化技術をベースとした局所の質量分析（質量顕微鏡法）をポストイオン化技術の開発で発展させる。さらに精密質量分析計を導入し、微量な脂質を同定・イメージング可能な技術を開発する。これによりヒト疾患サンプルの局所のリピドミクス解析をより定量的に行い、病態に影響を及ぼす重要な機能性脂質を探索同定する。次に同定された脂質を細胞中で人為操作し、その機能を明らかにする。そのために時間的空間的に厳密な脂質操作を可能にする光制御モジュールの開発を行う。一方で新規の脂質観察蛍光プローブの開発を行い、さらに制御と観察を同時に行うことができる実験系を開発する。今回開発される技術が今後のリピドーム編集技術の基盤となることで、将来的に既存のタンパク質・核酸標的医薬とは全く異なる作用機序に基づいた創薬構想の実現につながることを目指すものである。

平成 27 年度は次年度以降に本格的に研究開発を開始するための準備を進めた。質量顕微鏡法の高精度化ならびに高感度化については、それぞれ精密質量分析およびポストイオン化に適した分析計やレーザーの調査を行なった。一方、標的脂質探索のための疾患のイメージングリピドミクスについては、解析対象の疾患サンプル（精神疾患死後脳、乳がん剖検サンプル、動脈硬化モデル血管プラーク）を用意し、随時解析を開始した。また、新たに考案したインバース質量顕微鏡法解析により同定した脂質について、無細胞系における性質の解析や細胞における機能の解析を進めた。

制御モジュールの開発については、標的脂質の合成酵素や修飾酵素の細胞内局在を光制御するコンストラクトを作製し、*in vitro* で脂質制御活性を評価した。また制御観察共存技術の開発のために、必要な機器の仕様選定や文献調査を行なった。

観察プローブの開発については、細胞膜上で脂質を検出するのに適した親和性の蛍光タンパク質変異体を複数作製した。観察同定共存技術の開発のために、脂質保持に適した界面活性剤含量の少ない透明化試薬の開発と、既報の技術で作製した透明化組織を質量顕微鏡解析することで脂質評価を進めた。

