

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：医薬品を対象とした高精度定量イメージング質量分析法に関する研究
2. 研究開発代表者：新聞 秀一（大阪大学大学院工学研究科）
3. 研究開発の成果

本研究班では、医薬品を対象とした高精度定量イメージング質量分析法（イメージング MS）に関する研究として、医薬品における標準手法確立を目指し、平成 27 年度は特に試料前処理法の評価と定量手法についての技術開発を行ってきた。イメージング MS の前処理としてイオン化補助剤であるマトリックス供給工程がある。マトリックス供給条件の検討を行い、当初の予想通り初回のマトリックス溶液噴霧が得られるデータの再現性ならびにイオン強度に大きな影響を与えることがわかった。このような評価を行うにあたり精度保証のためには、評価用の試料が必須となる。しかし通常用いられるマウス肝臓など解剖学的に比較的均質であると考えられる臓器においても、生体内マトリックスや薬物濃度は均質ではないため評価用試料としては不十分であると考えた。この問題の解決のため、本研究班では薬物を投与していない野生型の凍結マウス肝臓や脳組織を購入し、凍結組織を粉碎後、得られたホモジネートに医薬品標準品を添加し、既知濃度の医薬品を含む試料を作製した。ここで得られたホモジネートをクライオモールドに入れ再凍結することで、既知濃度の医薬品が均一に分布したモデル試料を作製することができた。得られたモデル試料を用いることで、試料前処理法の評価が可能になることがわかってきた。

本研究の主目的である定量イメージングの確立において、これまで様々な定量手法が提案されている。しかし、そのどれもが再現性や精度を得るには不十分であるのが現状である。本研究班では、その中の一つである濃度の異なる医薬品が添加された肝臓ホモジネートと脳ホモジネートを複数作製し、上記のエルロチニブを含むモデル試料を準備した。このモデル試料を用いて検量線の精度評価したところ、臓器によるマトリックス効果の違いが顕著に見られ、定量を行う際は各臓器ごとにホモジネートを準備し検量線を準備する必要があることが示された。しかしながら、複数のホモジネートを測定の度に準備することは極めて煩雑である。さらにここで得られた結果は、前臨床研究でマウス全身切片でイメージング質量分析を行った場合、定量イメージング MS のデータ解釈に注意が必要であることを強く示唆する結果であると考えている。平成 27 年度に得られた知見から、次年度以降は様々なマウス臓器（脳、肺、肝臓、腎臓）でエルロチニブのイメージング質量分析を行い、連続切片中の薬物濃度情報を LC-MS/MS 法で得て、イメージング MS による分布情報と LC-MS/MS による濃度情報を組み合わせた定量イメージング手法の精度評価を系統的に行う予定である。また、バリデーション法についても検討を行い、標準手法として論文としてまとめる予定である。