

# 薬物の細胞内分布イメージングの極限追及

蛍光プローブによる薬物分子の標識は、薬物動態への影響が懸念されている。それに代わる手法として、薬物動態への影響がより小さい元素(同位体)標識と、高空間分解能質量顕微鏡(NanoSIMS)を用いた、薬物(核酸医薬)の細胞内分布の可視化への取り組みを紹介する。

## 1. SEM/NanoSIMSコンビネーションによる核酸医薬の細胞内分布の可視化

チャイニーズハムスター卵巣細胞



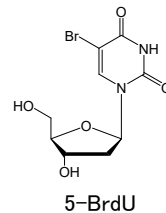
添加24 h後の細胞

- ✓ 固定・染色・樹脂包埋
- ✓ 切片化(膜厚: 250 nm)

■ 投与薬剤: アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)

5' -GsCsAsUsUsCsUsAsAsUsAsGsCsAsGsC-3'

- S化オリゴの16 mer
- 5-Bromo-2-deoxyuridine (5-BrdU)を用いてBr標識

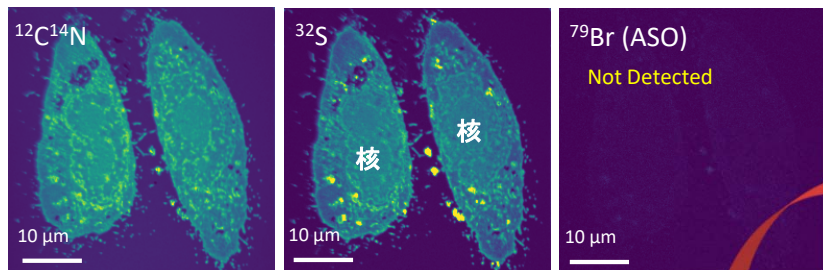


■ 評価手法

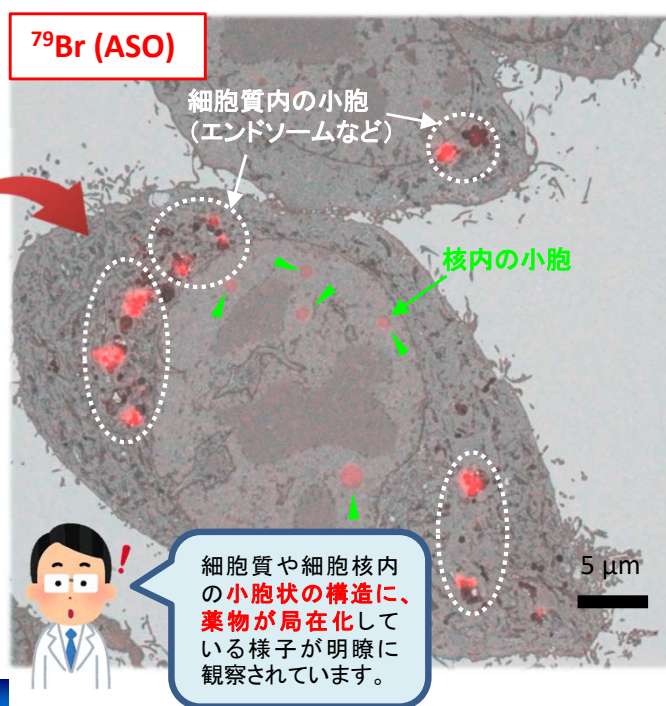
SEM・・・微細形態情報から細胞小器官の分布を明確化

NanoSIMS・・・高感度な元素(同位体)マッピングにより薬剤の分布を可視化

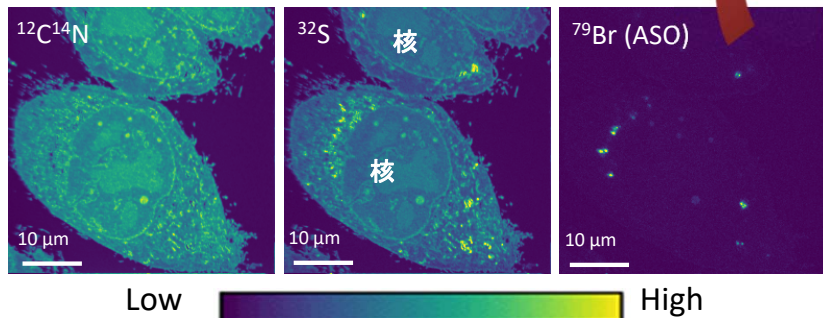
### ◆ ASO未導入CHO細胞 (Negative Control)



### ◆ NanoSIMSとSEMの重ね合わせ像



### ◆ ASO導入CHO細胞



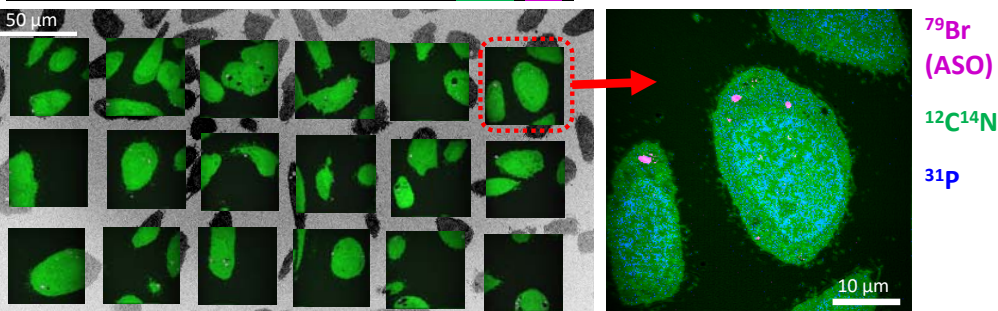
## 2. データ信頼性向上のための多地点・広領域マッピング

細胞中の詳細な薬物分布がわかるのは良いが、**局所分析**なので試料の特徴が反映されているのか不安だなあ...

試料ステージ駆動を組み合わせ、**大面積(サブmmオーダー)**の測定も可能です!!



低倍率SEM像へのNanoSIMS像の重ね合わせ ( $^{12}\text{C}^{14}\text{N}$ ,  $^{79}\text{Br}$ )



元素(同位体)標識を用いた薬物分布の観察は、核酸医薬などの比較的分子量の低い薬物の細胞内分布の観察に有効な手法であり、NanoSIMSを用いることで細胞内分布を明らかにできる。