

生体試料中放射性炭素同位体分析に向けた 中赤外キャビティーリングダウン分光システムの開発(3)

Development of Analytical Method for ^{14}C Determination in Biomedical Sample

by Mid-IR Cavity Ring-down Spectroscopy (3)

*寺林 稜平¹, Volker Sonnenschein¹, 富田 英生¹, 林 紀善¹, 加藤 修介¹, 武田 晨¹, 金 磊¹,
山中 真仁¹, 西澤 典彦¹, 佐藤 淳史², 吉田 賢二², 野沢 耕平², 井口 哲夫¹

¹名古屋大学、²積水メディカル(株)創薬支援センター

抄録: 医薬品開発領域におけるヒト薬物動態試験に向けて、中赤外レーザーを用いたキャビティーリングダウン分光に基づく ^{14}C 分析法の開発を進めている。今回は分析システムの感度の向上、および動物薬物動態評価の実証実験について報告する。

キーワード: 放射性炭素同位体、微量分析、レーザー分光

1. 諸言 極微量 ^{14}C で標識された医薬品候補化合物をヒトに投与し、化合物のヒト薬物動態を評価するマイクロドーズ (Micro Dose: MD) 試験は、医薬品開発の短縮化や低コスト化に有用であると期待されている。これに伴う ^{14}C 分析には、 $^{14}\text{C}/^{12}\text{C} = 10^{-9}\sim 10^{-12}$ 程度の高いアバンダンス感度が必要とされ、現状、加速器質量分析法 (Accelerator Mass Spectroscopy: AMS) が用いられているが、MD 試験の普及のためには、十分な感度と高いスループット、低コストを兼ね備えた新たな ^{14}C 分析法の開発が求められている。本研究では、AMS に代わる手法として、光共振器を用いた超高感度レーザー吸収分光法であるキャビティーリングダウン分光 (Cavity Ring-Down Spectroscopy: CRDS) に基づく、生体試料中 ^{14}C 分析法 (^{14}C -CRDS) の開発を進めている。これまでに中赤外半導体レーザーを用いた ^{14}C -CRDS プロトタイプシステムの構築、 ^{14}C 定量性の確認、ヒト生体試料中 ^{14}C 分析の実証している。今回は、分析システムの感度の向上、および動物薬物動態評価の実証実験について報告する。

2. 分析システムの概要・感度向上と動物薬物動態評価の実証 ^{14}C -CRDS の概要を Fig. 1 に示す。検体より採取された生体試料 (血漿・尿・糞など) 中の炭素は、燃焼酸化 (炭酸ガス化) され、ガス状二酸化炭素として分析セルに導入される。高い反射率 ($R\sim 99.98\%$) を有するミラーで構成された光共振器に中赤外レーザーを入射し、 ^{14}C を含んだ二酸化炭素に対する超長光路な光吸収分光 (CRDS) を行う。今回新たに、液体窒素による CO_2 トラップを構築し、試料由来の二酸化炭素を濃縮して分析セルに導入することで、分析感度を向上させた。この ^{14}C -CRDS 分析システムを用いて、動物に対する薬物動態評価の実証実験を行った。まず ^{14}C で標識されたトルブタミド (経口血糖値降下薬) を用意し、MD 試験で想定される放射能 (0.025 $\mu\text{Ci}/\text{body}$) でラット個体群に投与した。24 時間ごとに積算採取された排せつ物 (尿・糞) を測定試料として、 ^{14}C -CRDS による分析を行い、排せつ物中での放射能排泄率を評価した。既存の分析法との比較のために、100 倍の放射能 (投与放射能 2.5 $\mu\text{Ci}/\text{body}$) を投与したラット個体群に対して、液体シンチレーションカウンター (Liquid scintillation counter: LSC) を用いて同様の実験を行った。尿と糞を合計した結果を Fig. 2 に示す。 ^{14}C -CRDS による測定結果は LSC と概ね一致しており、 ^{14}C -CRDS によってラットにおけるトルブタミドの尿糞中排泄率を評価できた。以上から、 ^{14}C -CRDS が MD 試験での試料測定に適用可能であることが示された。今後、レーザーと光共振器の周波数安定化などによるさらなる感度向上と、MD 臨床試験の実試料測定を行う予定である。

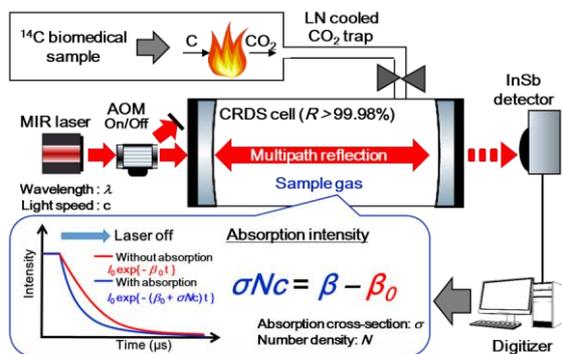


Fig.1 ^{14}C -CRDS の概要

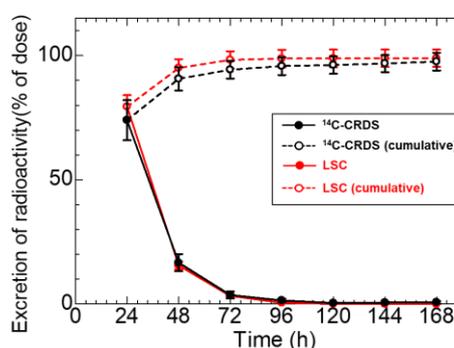


Fig.2 トルブタミドの排泄率評価 (尿+糞)

謝辞 本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構研究成果展開事業 (先端計測分析技術・機器開発プログラム) による成果の一部である。

*Ryohei Terabayashi¹, Volker Sonnenschein¹, Hideki Tomita¹, Noriyoshi Hayashi¹, Kato Shusuke¹, Shin Takeda, Lei Jin¹, Masahito Yamanaka¹, Norihiko Nishizawa¹, Atsushi Sato², Kenji Yoshida², Kohei Nozawa² and Tetsuo Iguchi¹

¹Nagoya Univ., ²Sekisui Medical Co., Ltd. Drug Development Solutions Center