

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

終了報告書（探索研究）

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]

[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3年10月1日～令和6年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(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(東京工業大学)、「中木戸」グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者:安楽 泰孝 (東京工業大学物質理工学院、准教授)・中木戸 誠(東京大学工学系研究科、講師)

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(九州大学)

① 主たる共同研究者:川井 隆之 (九州大学理学研究院化学部門、准教授)

② 研究項目

- ・脳内分子の網羅的解析法の構築
- ・脳脊髄液および脳内マイクロダイアリスサンプル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、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確立し、ナノマシンの脳への移行性の検証を進めた。また、神経活動のモニタリング方法、参照データの取得に必要な脳脊髄液の採取法、マイクロダイアリス法を用いた脳内分子の採取法を初年度に確立し、川井グループに提供し、共同で脳内分子の分析を行った。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、本研究で必要な機能を有する所望の高分子を合成し、それらを用いて「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を行った。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、その表面に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、またリエントリー後に長期間血液中を循環することを見出した。加えて、本プロジェクトで開発した新規高分子をビルディングブロックとして mRNA を脳内に送達する高分子ミセルを構築することに成功した。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、GABA など濃縮無しでは検出できなかった 10 種類以上の神経伝達物質を経時分析することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- [1] T. Watanabe, H.L. Mizuno, J. Norimatsu, T. Obara, H. Cabral, K. Tsumoto, M. Nakakido, D. Kawauchi, Y. Anraku
"Ligand Installation to Polymeric Micelles for Pediatric Brain Tumor Targeting"
Polymers (Basel), **2023**, 15, 1808
- [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] S. Hamada; K. Mikami K; S. Ueda; M. Nagase; T. Nagashima; M. Yamamoto; H. Bito; S. Takemoto-Kimura S; T. Ohtsuk; A.M. Watabe.
"Experience-dependent changes in affective valence of taste in male mice"
Mol Brain, **2023**, 16, 28.