

研究所 研究推進支援部
 特任部長
山本 正道
 YAMAMOTO Masamichi

生体内の恒常性可視化・ 生体内のミトコンドリア活 性可視化技術

Message

御社の所有する物質が、生体に及ぼす作用を最大限に引き出すお手伝いをさせて下さい。
 既存の方法では分からなかった新たな作用（+時空間）と可能性がわかると思います。

生体内のエネルギー状態(恒常性)を可視化することで、 エビデンスに基づいた薬効評価や新薬開発を支援する

研究の背景・目的

生体内のエネルギー通貨であるアデノシン三リン酸(ATP)動態の計測は実際の生物活性(生死・異常や恒常性)を理解するため必要不可欠であるが、困難であった。私達はATP量依存的に蛍光比を変化させる蛍光センサーをマウスへ応用し、ATP量を可視化できるマウスを2種類作製した。1種類は、細胞内のATP動態を可視化することで病態・薬効・安全性を評価することができるマウス。もう1種類は、ミトコンドリア内のATP動態を可視化することで、ミトコンドリア活性を生体内で計測することができるマウスである。現在、様々な疾患、老化過程の全臓器・細胞でのATP動態パターンをパネル化し、様々な物質がこれらの疾患に正の効果を示すかを高感度に計測している。

期待される効果・応用分野

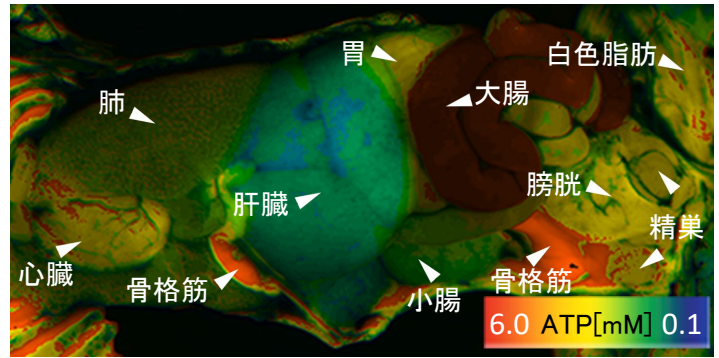
様々な健康・疾患・成熟/老化過程を対象とした薬物や食品成分の薬効薬理、特に既存検出法では明確にできない軽微な変化を高感度に数値化し、薬物や食品成分の臨床結果を短期に予測する。

- ・ 健康・老化・フレイルなど
- ・ 現在の主な対象疾患は神経変性疾患や精神疾患（アルツハイマー病・パーキンソン病・筋ジストロフィー・てんかん・統合失調症）、糖尿病、急性腎障害-慢性腎不全、慢性心不全、ミトコンドリア病、がんなど。

研究内容

1. マウス・ラット生体内のATP動態を可視化 + 様々な培養細胞で可視化

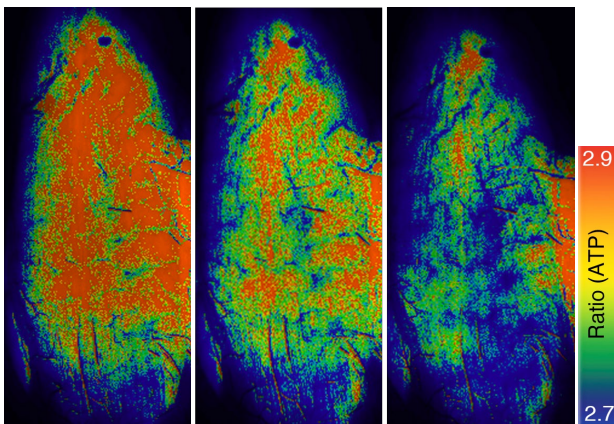
- 定量性(0.1~6mM, 2~20mM)
- 経時性(マイクロ秒~年)
- 非(低)侵襲性
- 高空間分解性(細胞小器官)
- 全身(全臓器・全細胞、またはCreを発現する特定の細胞)
- 様々な種類の培養細胞株でも安定的可視化株を樹立。



2. 可視化技術を利用した薬効/生体作用評価・新薬開発

- 様々な疾患モデルと交配するだけで利用可能(ヘテロのノックインで利用可能)
- マウス生体内、単離臓器・細胞内で利用可能
- 実験対象数が少なくても良い(例えば、脳でn=3~5)

つまり、機能(脳など)・薬効や安全性を数値化して、予測することが可能



骨格筋運動時のATP動態
運動前(左), 運動0.1秒後,
運動1秒後の前頸骨筋での
ATP濃度

特許・論文等

- W02015-108102 「ATP可視化動物およびその用途」
- 特開2020-71206 「ATP動態測定に基づいた心毒性の判定方法」
- 出願番号2024-006125 「筋細胞の収縮におけるエネルギー効率を測定する方法」
- 「Visualizing ATP Dynamics in Live Mice」 bioRxiv 2020参照
- Communications Biology 6:278, 2023

産学連携本部より 企業の皆さまへ

薬物や食品成分の効果・作用メカニズム解析を目的として、製薬・食品・化学企業との協業が増えております。左記以外の疾患領域に対しても広く応用可能な技術のため、ご関心を持たれた方はご相談ください。