

高質量分解能MALDI-TOFMSによる薬剤のイメージング質量分析

関連製品: 質量分析計(MS)

お問い合わせ先: 日本電子株式会社 グローバル営業本部 TEL: 03-6262-3568

【はじめに】

マトリックス支援レーザー脱離イオン化を用いたイメージング質量分析法(MALDI-IMS)は、サンプル表面の有機化合物の分布を可視化できる最先端の質量分析法である。主に凍結組織切片表面の脂質・ペプチド・薬剤とその代謝物などを中心にアプリケーションを拡大している。MALDI-IMSの薬物動態への応用は、whole body autoradiographyに対して、放射性同位元素では判別不可能な薬剤と代謝物の識別が可能といった点で有利である。MALDI-IMSでは、レーザーをサンプル表面上で2次元に走査し、各レーザー照射位置におけるマススペクトルを取得する。この2次元の位置情報を持つマススペクトル群を解析することで、特定の分子量をもつ有機化合物の分布を、マスマイージとして示すことができる。JMS-S3000 *SpiralTOF* は、JEOL特許技術のらせん軌道型イオン光学系を採用し、従来のリフレクトロン型イオン光学系より5-10倍長い17mの飛行距離を有しており、世界最高の質量分解能と質量精度を誇るMALDI-TOFMSシステムである。*SpiralTOF*を用いたMALDI-IMSでは、その高い質量分解能により整数質量は同じであるが、小数点以下の質量が異なる化合物の分離(アイソバリックな分離)が可能であり、低質量域においても定性分析および夾雑物の影響をほとんど受けない化合物分布の取得を行うことができる。今回は、マウスに経口投与したterfenadine およびその代謝物(fexofenadine)が本装置により肝臓組織切片から検出できるかMALDI-IMSおよびMS/MS測定により調べた。

【実験条件】

Table1にサンプルおよび前処理条件をまとめる。

Table 1 Sample and sample preparation conditions.

| | |
|--------|--|
| 薬剤 | Terfenadine |
| マウス | Male SD rat (7 weeks) |
| 肝臓摘出 | Terfenadineを50 mg/kg経口投与後1時間 |
| 切片作成 | 凍結した肝臓をクライオスタットでITOスライドガラス上に、10 μ m厚の切片を作成 |
| マトリックス | 50 mg/mL DHB (50% メタノール/0.1% トリフルオロ酢酸)を、エアブラシでスプレー |

MALDI-IMS測定は、*SpiralTOF*モード(正イオンモード)、空間分解能50 μ m、ピクセル数156 \times 184 pixelsで行った。また構造推定のためMS/MS測定(TOF-TOFモード、正イオンモード)にて高エネルギー衝突有機解離(HE-CID)によるプロダクトイオンスペクトルの測定を行った。

【結果】

まず全ピクセルの平均マススペクトルには m/z 472.3425にピークを確認できたので、後述のMS/MS測定とあわせてterfenadine ($C_{32}H_{41}NO_2$) の[M+H]⁺ (m/z 472.3210)と同定した。次にterfenadineで質量軸補正を行った。Fig. 1は、質量補正後の平均マススペクトルと m/z 472, 502付近の拡大図である。 m/z 502付近の拡大図(右上)には m/z 502.2944のピークが観測されており、やはり後述のMS/MS測定結果とあわせて代謝物であるfexofenadine ($C_{32}H_{39}NO_4$)の[M+H]⁺ (m/z 502.2952)と同定した。アイソバリックなピーク分離が可能な*SpiralTOF*では、0.2~0.3u差で近接するピークとの明確な分離ができ、目的化合物のマスマイージを高い選択性で描画することができる。Fig.2に組織切片光学画像と m/z 472.3と502.3のマスマイージ(選択幅0.1u)を示す。terfenadineおよびfexofenadineが、ともに組織切片上に広く分布していることが分かる。

最後に組織切片上でMS/MS測定を行った結果を示す。Fig. 3には、それぞれ(a)標準品のterfenadine(m/z 472.3)、(b)組織切片上の m/z 472.3、(c) 組織切片上の m/z 502.3のプロダクトイオンスペクトルを示した。(a)、(b)を比較するとほぼ同一のパターンが得られており、確かにterfenadineと同定できる。また、(a)、(c)を比較すると、類似パターンの中に質量差30uのピークがいくつか観測されていることから(図中赤字)、fexofenadineと推定できる。 m/z 216, 270, 288の想定される開裂位置についても合わせて図示した。メチル基の1つがカルボキシル基に変化することで30uの差が生じる。

【まとめ】

SpiralTOFモードのアイソバリックな分離によるMALDI-IMSや、TOF-TOFモードを用いたHE-CIDによる構造解析が、薬剤および代謝物の分析に有効であることを示した。

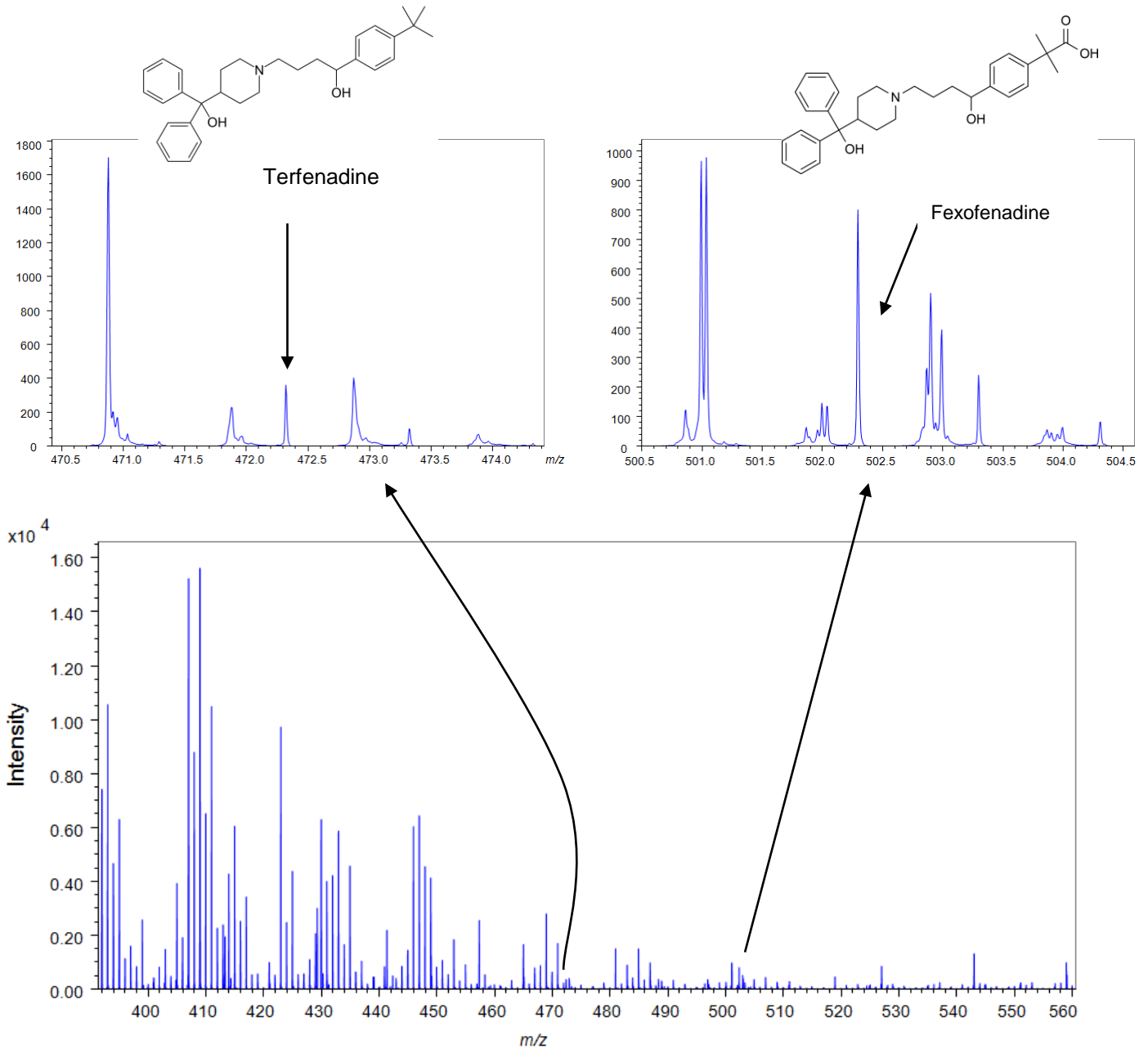


Fig. 1 Averaged mass spectrum of all pixels acquired in IMS measurement.

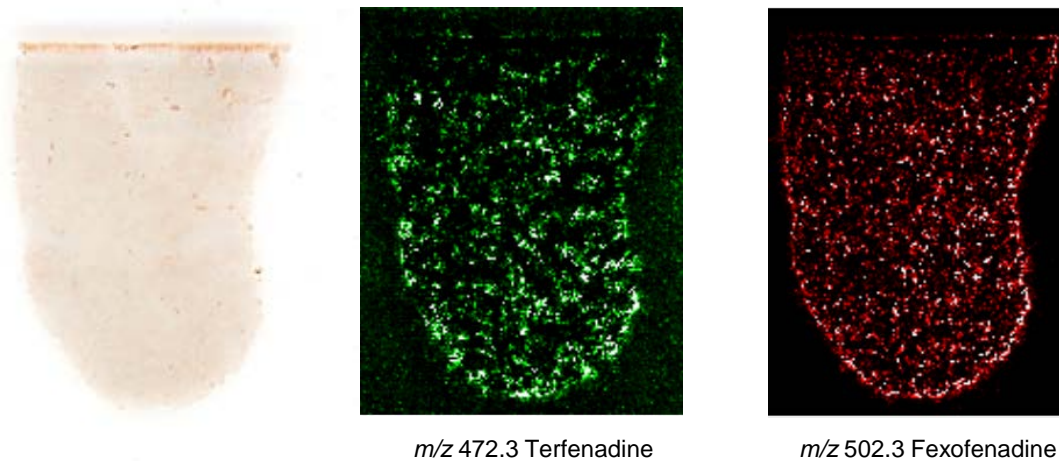


Fig.2 Pictures of tissue section and extracted mass image at m/z 472.3 and 502.3

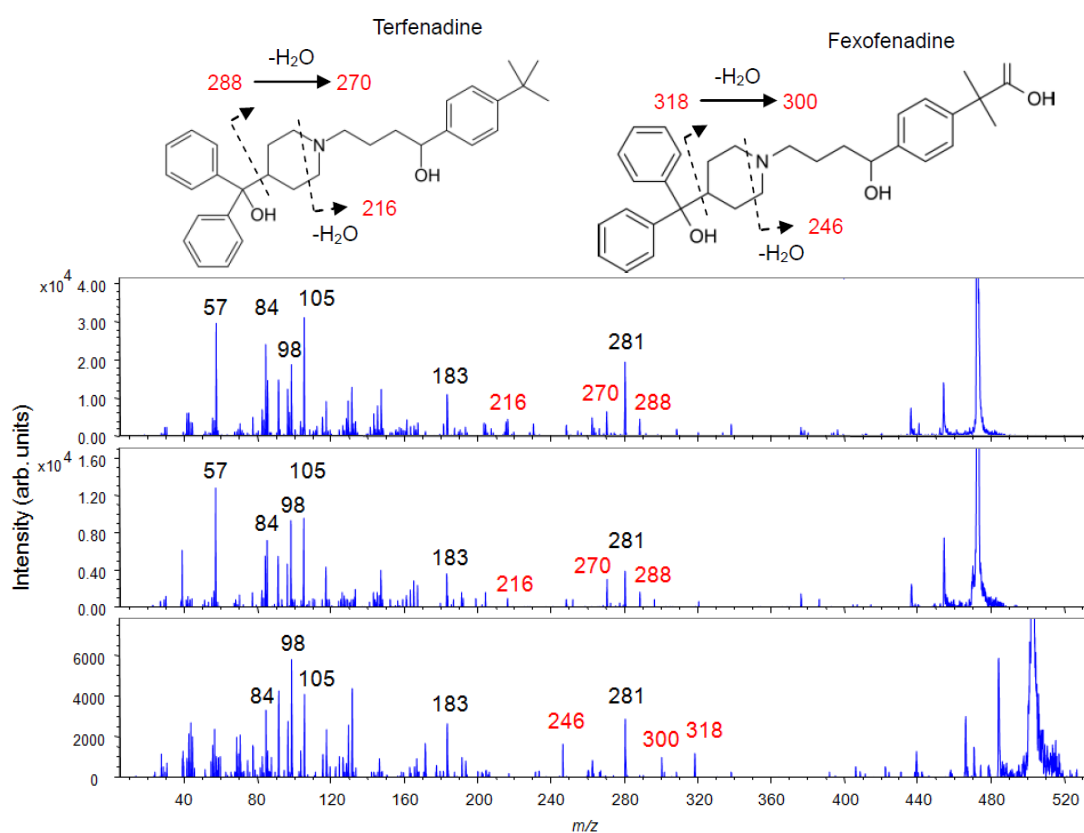


Fig.3 The product ion spectrum of m/z 472.3 from standard terfenadine(a). The product ion spectra from the liver tissue section, m/z 472.3(b) and m/z 502.3 of fexofenadine (c).

【謝辞】

本実験に使用したサンプルは、第一三共株式会社薬物動態研究所より提供いただきました。

<T4111-TY>

本誌の記載内容は予告なしに変更することがあります。

Copyright(C)2015 JEOL Ltd. All Rights Reserved.

このカタログに掲載した商品は、外国為替及び外国貿易法の安全輸出管理の規制品に該当する場合がありますので、輸出するとき、または日本国外に持ち出すときは当社までお問い合わせ下さい。



本社・昭島製作所
〒196-8558 東京都昭島市武蔵野3-1-2 TEL: (042) 543-1111(大代表) FAX: (042) 546-3353
www.jeol.co.jp ISO 9001・ISO 14001 認証取得

東京事務所 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目1番1号 大手町野村ビル13階

営業企画室 TEL: 03-6262-3560 FAX: 03-6262-3577

電子光学機器営業推進室 TEL: 03-6262-3567 分析機器営業推進室 TEL: 03-6262-3568

産業機器営業部 TEL: 03-6262-3570 医用機器ソリューション販売室 TEL: 03-6262-3571

東京支店 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目1番1号 大手町野村ビル18階 TEL: 03-6262-3580 FAX: 03-6262-3588

電子光学機器営業グループ TEL: 03-6262-3581 分析機器営業グループ TEL: 03-6262-3582

医用機器営業グループ TEL: 03-6262-3583

東京第二事務所 〒190-0012 東京都立川市曙町2丁目8番3号 新鈴森ビル9階

半導体機器営業室 TEL: 042-528-3491 ソリューションビジネス部 TEL: 042-526-5098

横浜事務所 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目6番4号 新横浜1歳ビル6階 TEL: 045-474-2181 FAX: 045-474-2180

海外事業所・営業所 Boston, Paris, London, Amsterdam, Stockholm, Sydney, Milan, Singapore, Munich, Beijing, Moscow, Sao Paulo ほか

札幌支店 〒060-0809 北海道札幌市北区北9条西3丁目19番地 ノルテプラザ5階

TEL: 011-726-9680 FAX: 011-717-7305

仙台支店 〒980-0021 宮城県仙台市青葉区中央2丁目2番1号 仙台三菱ビル6階

TEL: 022-222-3324 FAX: 022-265-0202

筑波支店 〒305-0033 茨城県つくば市東新井19番1号

TEL: 029-856-3220 FAX: 029-856-1639

名古屋支店 〒450-0001 愛知県名古屋市中村区那古野1丁目47番1号 名古屋国際センタービル14階

TEL: 052-581-1406 FAX: 052-581-2887

大阪支店 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番5号 ニッセイ新大阪南口ビル11階

TEL: 06-6304-3941 FAX: 06-6304-7377

西日本ソリューションセンター

〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番5号 ニッセイ新大阪南口ビル1階

TEL: 06-6305-0121 FAX: 06-6305-0105

広島支店 〒730-0015 広島県広島市中区横本町10番6号 広島NSビル5階

TEL: 082-221-2500 FAX: 082-221-3611

高松支店 〒760-0023 香川県高松市寿町1-1-12 パシフィックシティ高松5階

TEL: 087-821-0053 FAX: 087-822-0709

福岡支店 〒812-0011 福岡県博多区博多駅前2丁目1番1号 福岡朝日ビル5階

TEL: 092-411-2381 FAX: 092-473-1649