

多次元オミックス脳解剖

瀬藤 光利

(浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター・教授)

【研究の概要等】

通常物質の同定において蛋白質であれば抗体を用いた免疫組織化学、mRNAであれば *in situ* hybridization という手法で間接的な顕微鏡観察を行っている。これらの手法では一度に一つ、多くても数種類のものしか観察できない上、基本的に既知のものしか観察できない。我々が開発した顕微鏡は質量で観察するため、原理的には重さのあるものすべてが同時に観察される。すでにこの装置を用いて脂質・糖脂質・タンパク質の特異的かつダイナミックな分布のデータを取得しており、新しい分野の創出が予想される。本研究ではこの質量顕微鏡法を用いて、マウス成獣脳の質量顕微鏡アトラスを作成し、多段階質量分析によって構成物質を同定する。さらに発達段階、老化、性別、摂食、電気刺激等の生理刺激に対する応答の観察解析を行う。続いて神経変性疾患モデルマウスの質量顕微鏡による解析を行い、系を確立する。さらにヒト死後脳マップを作成、アルツハイマー病病理標本の解析を行い、既知変化の同定による手法検証を行う。最後に、物質変化が明らかでないヒト精神疾患病理の解析を行い、物質的病理像を探索する。

【当該研究から期待される成果】

脳の構成分子としては重量順には水、脂質、蛋白質、糖脂質、核酸、その他の順であるが、これまでは脂質や糖脂質の分布を観察する手法に限られていたために神経解剖の教科書には蛋白質や核酸の分布の項に比して脂質や糖脂質の分布の記載がほとんど無かった。我々は脂質や糖脂質も特異的かつダイナミックな分布のデータを取得しており、新しい分野の創出が予想される。また、アルツハイマー病や統合失調症の病理標本やモデルマウスの脳の解析によって、これまでに予想されていなかった新しい物質の局在や修飾の変化を発見できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yao, I., Takagi, H., Ageta, H., Kahyo, T., Sato, S., Hatanaka, K., Fukuda, Y., Chiba, T., Morone, N., Yuasa, S., Inokuchi, K., Ohtsuka, T., MacGregor, G.R., Tanaka, K., and Setou, M. SCRAPPER-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 regulates synaptic vesicle release. *Cell*, 130, 5, 943-957, (2007)
- Shimma, S., Sugiura, Y., Hayasaka, T., Zaima, N., Matsumoto, M., and Setou, M. Mass imaging and identification of biomolecules with MALDI-QIT-TOF-based system. *Anal. Chem.* 80, 878-885, (2008)

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

78,100,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/mifrc/mole-ana/setou/ja/index.html>