

プロテオミクスの手法を用いた血液脳関門輸送機構の解明

寺崎 哲也 (東北大学・大学院薬学研究科・教授)

【研究の概要等】

本研究は、高感度定量定性質量分析装置を用いた新しい脳関門輸送系解析系を開発し、血液脳関門の未知の生理機能を解明することを目的とする。一般に膜蛋白は疎水性アミノ酸を多く含み質量分析が極めて困難であり、輸送担体プロテオミクスのボトルネックであった。本研究は、ショットガン法を用いて「輸送担体蛋白の細胞膜局在性を定量的に解明する新規質量分析法」を開発する。この方法を用い脳毛細血管内皮細胞の脳側と血液側細胞膜に各々局在する輸送担体を網羅的に定量・定性解析し、「血液脳関門輸送機構の定量的マップ」を完成させる。さらに、上記の手法を応用し「血液脳関門輸送担体の生理機能の全容解明」を目指す。同時に、nano-LC-MS/MSを用いた超高感度微量質量分析法を開発することで、少量の脳サンプルで膜蛋白研究を可能にし、病態時の機能解明研究への道を開く。

【当該研究から期待される成果】

現在の血液脳関門研究のボトルネックは輸送担体の細胞膜局在性の証明とその基質の同定にあり、各々、抗体を用いた免疫組織化学的実験とアイソトープを用いた古典的輸送実験に頼っている。質量分析法を導入した新規研究法の開発によって、このボトルネックを短時間で根本的に解決することができる。高分子量検体に対応したハイスループット定量定性質量分析能力を最大限に利用し、輸送担体の細胞膜局在性を定量的に証明すると共に、基質候補に非標識体を用いることが可能になる。このような質量分析法を用いた新規研究法を開発することで血液脳関門のプロテオミクスを世界に先駆けて推進することが可能である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ T. Terasaki, S. Ohtsuki: Brain-to-blood transporters for endogenous substrates and xenobiotics at the blood-brain barrier: Overview of biology and methodology, *NeuroRx*, 2 : 63-72 (2005)
- ・ T. Terasaki, S. Ohtsuki, S. Hori, H. Takanaga, E. Nakashima, K. Hosoya. New approaches to in vitro models of blood-brain barrier drug transport. *Drug Discov Today* 8:9 44-954 (2003)

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 9,200,000 円

【ホームページアドレス】 <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~soutatsu/dds/index.htm>