

ヒト中枢組織・中枢関門における 病態関連タンパク質群の発現プロファイル解析

1. 研究の対象

1995年2月～現在までに当院で解剖された方、ブレインバンクに登録をいただいている方

2. 研究目的・方法

研究期間：平成31年2月1日～平成35年8月31日

研究目的：

中枢神経系を構成する脳や脊髄は、様々なバリアー組織（血液脳関門、血液脳脊髄液関門、クモ膜関門、血液脊髄関門）を有し循環血液との間の物質輸送を制御することで、脳・脊髄液内の環境を厳密に維持しています。これらの脳・脊髄バリアーに発現する受容体や輸送担体などの機能タンパク質群は、血液と中枢神経系と情報の交換する機能を担っており、特に薬の脳における効果の大きさを決める重要な要素となっています。これまでの内田ら（東北大学）の研究から、げっ歯類とヒト血液脳関門には、薬物輸送関連タンパク質の発現量において種差が顕著に存在することが明らかになっています(Uchida et al., J Neurochem 117:333-45, 2011)。動物とヒトの種差は、臨床試験での新薬開発の大きな障害となっており、ヒト脳・脊髄バリアーにおける機能性タンパク質群の発現と機能を明らかにすることは、今後の新薬開発に大きく貢献することになります。さらに、中枢疾患の分子メカニズムの解明および有効な創薬標的の創出には、病態モデル動物ではなく、ヒトの脳・脊髄の病変部位のタンパク質群の発現と機能を明らかにすることが重要です。そこで、本研究では、剖検によって摘出された脳・脊髄組織及び、それらから単離した単離脳・脊髄血管、脈絡叢及びくも膜組織におけるタンパク質群を同定しその発現量プロファイルを明らかにすることおよびヒト中枢疾患でのタンパク質群の発現量変化を解明することを目的とします。

研究方法：

1. <タンパク質試料の調製>美原記念病院から提供される凍結組織、ホルマリン固定パラフィン包埋組織（切片）から分画操作なしでタンパク質試料を調製、あるいは、分画法を用いて血管画分、特定オルガネラ画分や病変部位などのタンパク質試料を調製します。（東北大学で実施）

2. <ペプチド試料の調製>タンパク質試料を可溶化緩衝液で可溶化し、酵素消化によりペプチド試料を作成します。(東北大学で実施)
3. <タンパク質の定量と同定> ペプチド試料を、液体クロマトグラフィーに接続した質量分析装置(LC-MS/MS)を用いたタンパク質の絶対定量法及び網羅的定量プロテオミクスの解析法を用いて、タンパク質の定量プロファイルを構築します。(東北大学で実施)
4. <免疫染色>タンパク質の量的・空間的発現を実証するため、免疫染色法を行います。(東北大学・美原記念病院で実施)
5. <試料の破棄>使用後の試料を破棄する場合には、焼却処分します。

美原記念病院において、摘出組織は連結可能匿名化され、東北大学に送付されます。美原記念病院の高尾医師及び田野技師は、解析症例の決定、脳・脊髄の細切、東北大学への組織試料の提供及び免疫染色を担当します。その後、東北大学において、ペプチド試料の調製および解析が行われます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：死後病理解剖により得られた試料（パラフィンブロック、凍結組織等）

情報：匿名化された臨床情報（診断、検査結果、画像等）

4. 外部への試料・情報の提供

試料の提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、美原記念病院の研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

機関1. 東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野・講師・内田 康雄

機関2. 公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院 医師・高尾 昌樹

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院

〒372-0006

群馬県伊勢崎市太田町366

TEL：0270-24-3355

担当者：検査科 田野 光敏

研究実地機関名および責任者

研究責任者：東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野・講師・内田 康雄

研究代表者：東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野・講師・内田 康雄