

第 67 回日本臨床化学会近畿支部例会

日時：平成 26 年 6 月 14 日(土) 13:30～16:15

会場：神戸薬科大学 10 号館 4 階会議室

参加費：無料

例会長：多河 典子(神戸薬科大学 病態生化学研究室)

テーマ 「臨床化学の未来を拓く質量分析」

- 13:35～14:25 演題：疾患の診断・治療をめざす質量分析の応用研究
演者：神戸薬科大学 中央分析室
准教授 竹内 敦子 先生
- 14:25～15:15 演題：イメージング質量分析の実際
～なにが出来るか？ なにが出来ないか？～
演者：慶應義塾大学 医学部 医化学教室
特任講師 杉浦 悠毅 先生 (科学技術振興機構 さきがけ研究員)
- 15:20～16:10 演題：臨床化学への応用に向けたイメージング質量分析の取り組み
演者：国立大学法人浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター
基盤光医学研究部門 光イメージング研究室
准教授 矢尾 育子 先生

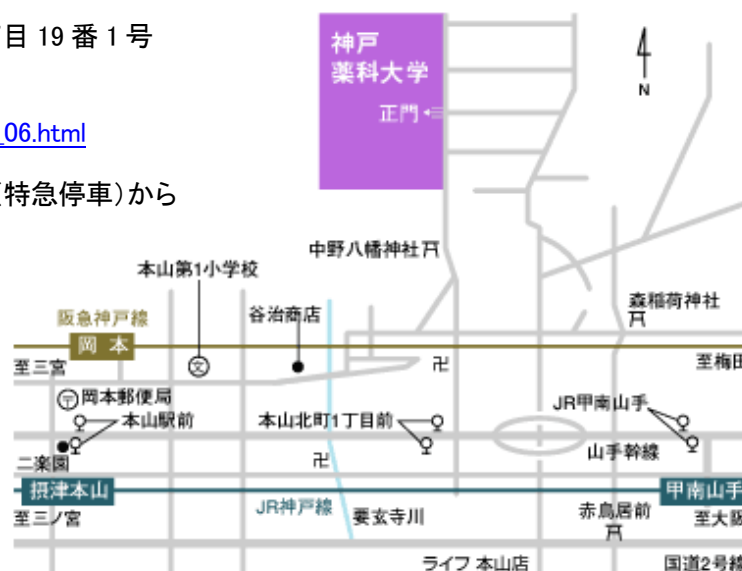
神戸薬科大学

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4 丁目 19 番 1 号

TEL:078-453-0031(代表)

http://www.kobepharm-u.ac.jp/guid/guid_06.html

- JR「摂津本山」駅、阪急電鉄「岡本」駅(特急停車)から
北東へ徒歩約 15 分
- JR「甲南山手」駅から北西へ
徒歩約 13 分
- 阪神電鉄「深江」駅から北へ
徒歩約 20 分



連絡先：神戸薬科大学 病態生化学研究室 TEL:078-451-7558 FAX:078-441-7559

多河 典子 E-mail: t-noriko@kobepharm-u.ac.jp

疾患の診断・治療をめざす質量分析の応用研究

竹内 敦子

(神戸薬科大学 中央分析室)

質量分析法の分析能力は高く、応用性も広いことから、潜在能力は計り知れない。医療の分野では、既に先天性代謝異常の新生児マススクリーニング、微生物検査、薬物治療モニタリングなどに使用されている。さらに、液体クロマトグラフィーと組み合わせた LC-MS または LC-MS/MS の普及により、急速に応用範囲が広がった。われわれは、これまで質量分析法の臨床への応用研究を行ってきた。血液や尿、細胞など生体成分中の微量成分の同定および定量から、さまざまな疾患の診断・治療につながる研究を目指している。今回は、質量分析の手法を用いた応用例を紹介する。

1. Duchenne 型筋ジストロフィー患者の尿中 prostaglandin D2 代謝物の定量

Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)は進行性の筋萎縮を呈し、患者はほぼ 20 歳代に死亡する極めて重篤な遺伝性疾患である。本疾患は、原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子の変異により、筋の細胞膜形成に関与するジストロフィンタンパク質が欠損し、筋細胞が壊れるため発症する。近年、DMD 患者の壊れかけた筋肉では炎症やアレルギーなどに関与するプロスタグランジン D2 (PGD2) の合成が亢進していることが明らかとなった。そこで、PGD2 の尿中代謝物である tetranor-PGDM(PGDM)の濃度を DMD 患者および健常者について測定し、DMD の病状診断に有効であるかどうかを検討した。

2. 変異型 UDP-glucuronosyltransferase 1A1 のグルクロン酸抱合能の検証

Crigler-Najjar 症候群 I 型、II 型および Gilbert 症候群は、UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) 遺伝子の欠損や変異のために肝臓におけるビリルビンのグルクロン酸抱合を低下させる疾患であり、重度の新生児黄疸症状を呈する。新生児黄疸患者で認められた G71R、F83L、I322V、G493R の *UGT1A1* 遺伝子変異によるグルクロン酸抱合活性への影響を検証した。

その他、新生児医療領域への応用や薬物代謝酵素および抗体医薬への応用などについても紹介する予定である。

イメージング質量分析の実際

～なにができるか？なにができないか？～

杉浦 悠毅

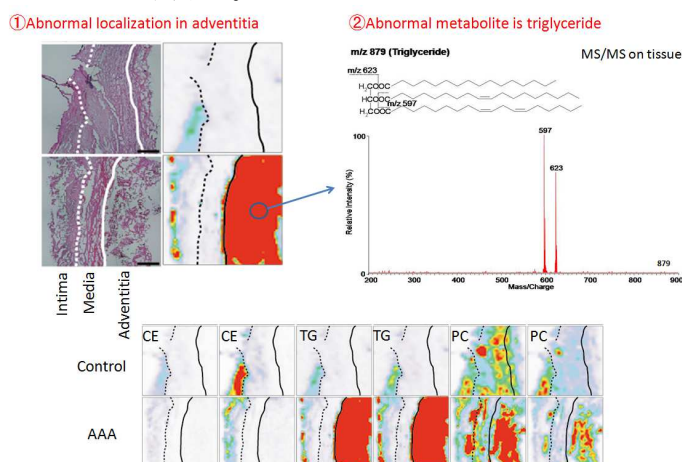
(慶應義塾大学 医学部 医化学教室 / JST さきがけ)

私達はこれまでに、イメージング質量分析(IMS)を基礎医学, 特に『代謝』研究において精力的に開発適用してきた。研究がスタートした2004年当時, IMSは蛋白質のイメージング法として開発されていた。これに対して私達は、この技術の新たな有望な用途を『低分子量-代謝産物の生体内イメージング法』として捉え、確立/応用してきた。

本講演では、これまでに私達の携わったIMSによる低分子イメージング研究で『何ができるか』を、以下の2点のハイライトに要約して紹介したい。

1. 脂溶性代謝産物へのイメージング質量分析の適用

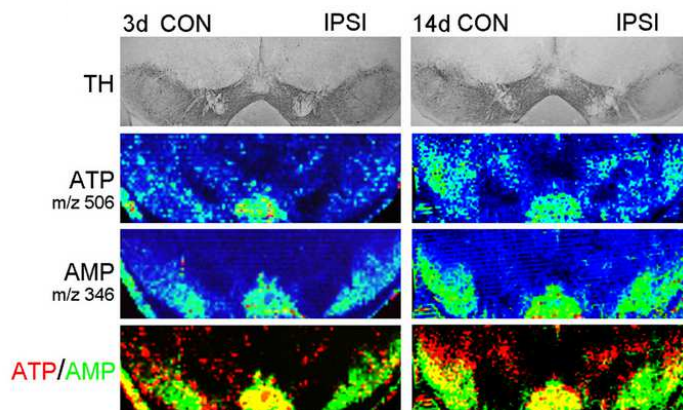
例えば脂質蓄積が関与する疾患で、『どのような脂質が、どの部位に蓄積しているかをイメージングしたい』、というニーズに応えることができる。



腹部大動脈瘤に蓄積する脂質の可視化例 (Tanaka and Zaima et al., 2013)

2. 水溶性代謝産物へのイメージング質量分析の適用

特定の細胞のエネルギー状態を *in vivo* で可視化する事が出来る。これにより、例えば疾患臓器において傷害された臓器内細胞ポピュレーションの障害状態を知ることが出来る。



パーキンソン病モデルマウスでの、黒質線条体ニューロンのエネルギー状態可視化の例 (Woong Sun et al., 2013)

また、逆に現在のIMSで『何ができないか』についても、実際の例を踏まえて紹介したい。

臨床化学への応用に向けたイメージング質量分析の取り組み

矢尾 育子

(浜松医科大学メディカルフォトリクス研究センター光イメージング研究室)

質量分析技術が生物試料に応用されるようになり、生体高分子の解析が飛躍的に進んだ。現在では、生体分子の解析に無くてはならない技術となっている。質量分析イメージング (imaging mass spectrometry: IMS) は、質量分析で得られる物質の情報を二次元に展開したものであり、組織切片を直接分析することで、分子の局在情報を失うことなく成分情報を抽出することができる。IMS は脂質や低分子代謝物など既存の手法ではイメージングが困難であった物質の解析に有効とされ近年多くの研究分野に広まりつつある。また、質量分析イメージングでは、生体組織の切片表面から抽出される、数千点から数万点に及ぶ情報から任意の質量の分子を選択的に解析し、分布強度を画像化する。扱うデータが膨大であることから、様々な統計処理の手法が取り入れられ、解析のためのソフトウェア開発が行われている。

本公演では、これらの手法で実際に生体分子情報を可視化した例をご紹介します。我々の取り組みとして、神経伝達物質の一つであるアセチルコリンの中枢神経組織切片上における局在可視化、ノックアウトマウスの脳と正常マウスの脳で差異のある物質の検出、疾患サンプルにおいて特異的に変動する物質の検出、疾患サンプルの未知物質の成分への取り組みについて議論したい。

質量分析イメージングによる組織内分布の可視化は臨床化学における解析に有用であり、医学の発展に貢献するものであると考える。