



内因性代謝物の変動解析は、診断バイオマーカーの探索や病態分子機構の解明に有用である。私はこれまで、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS)を用いた内因性代謝物の解析法を開発

液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いる内因性代謝物の変動解析と各種疾患バイオマーカー探索

東北大学病院薬剤部 准教授 前川 正充



し、疾患代謝解析研究に応用してきた。

指定難病の一種であるニーマンピック病C型(NPC)は、従来の検査法に課題があった。私はLC/MS/MSを活用してNPC患者尿中に排泄される特徴的な抱合型コレステロール代謝物を特定し、それらを同定した後に診断マーカーとしての有用性を検証した。また、血中の未知分子リゾスフィンゴミエリン・509の構造解析を試み、マイクロケミカルなアプローチを駆使して新規脂質N・パルミトイル・O・ホスホコリンセリン(PCPS)であることを明らかにした。

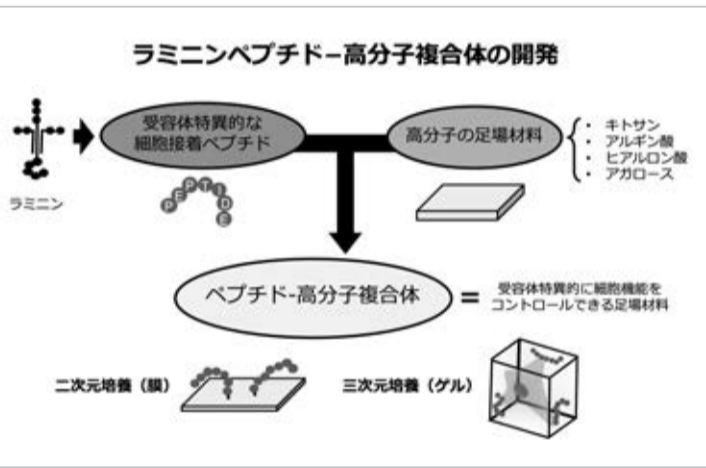
さらに、既知バイオマーカーの探索や疾患モデルにおける代謝変化の解明(細胞、動物)にも活用されている。

神経腫瘍の術中診断を目的に、2-ヒドロキシグルタル酸のLC/MS/MS分析を行い、高精度に診断可能であることを見出した。また、腎細胞癌の組織メタボローム解析により、癌部で変動する代謝物を発見し、そのうち尿中に現れる数種

生体内の細胞は、多くの細胞同士や細胞外マトリックスに接着した状態で存在している。この細胞接着という現象は細胞接着受容体を介して引き起こされており、物理的に接しているだけでなく、シグナルにより増殖や分化などの様々な細胞活動をコントロールしている。われわれは細胞外マトリックスを構成する蛋白質であるラミニンから、数多くの細胞接着ペプチドを同定してきた。



これらのペプチドは、インテグリンやシンデカンといった細胞接着受容体に特異的に作用し様々な生物活性を示すため、細胞外マトリックス蛋白質の代わりとなる合成の機能性分子として医薬心



用が期待される。

本研究では、細胞接着ペプチドを再生医療を指向した多機能性バイオマテリアルへと応用することを目的としている。具体的には、キトサン、アルギン酸、ヒアルロン酸、アガロースなどの高分子材料に種々の細胞接着ペプチドを共有結合したペプチド-高分子複合体を

作製し、二次元および三次元的な細胞の足場としてその有用性を実証してきた。

さらに、これらのペプチド-高分子複合体の生物活性は、ペプチドの選択肢を広げ、目的に合わせたテラーメイド型の多機能性バイオマテリアルの開発に有用であると期待される。

近年では、より優れた機能を持つ細胞接着ペプチドを見出すため、ラミニンペプチドに限定することなく新規の細胞接着ペプチドの同定・最適化も行っている。例えば、細胞透過ペプチドとして知られるオクタアルギニンが細胞接着ペプチドとしても有用であることを見出し、その構造活性相関研究から、より細胞毒性が低く細胞培養に適したペプチドYR8を同定している。

また、細胞接着配列として広く知られるRGDペプチドに関する構造活性相関研究では、インテグリン $\alpha v \beta 5$ に強く結合するペプチドとしてRGDTFIを同定している。

細胞接着ペプチドのバイオマテリアルへの応用

肝炎(NASH)の発症や病態進行のメカニズムは十分理解されておらず、早期診断バイオマーカーも見出されていない。そこで、病態調節因子として注目されるコレステロール代謝物を網羅的に解析し、病態進行と関連する分子を探索した。46種胆汁酸を一斉定量した結果、ある種の胆汁酸が肝線維化の進展とともに増加していた。さらに、ステロール類がNASH発症前時点で変動していることも新たに発見した。

今後も基礎と臨床のトランスレーションを基盤に、臨床で実践的に利用可能な新たな価値を創出するため研究を続けていきたい。

東京薬科大学講師 山田 雄二

祝 日本薬学会 第143年会 (順不同)

 株式会社三和化学研究所 〒330-9508 さいたま市大宮区桜木町四一三八三 代表取締役社長 高柳 昌幸 電話 〇四八(六四四)三二四〇	 帝國製薬株式会社 〒769-2695 香川県東かがわ市三本松五六七番地 代表取締役社長 藤岡 実佐子 電話 〇八七九(二五)二二二二	 ニプロ株式会社 〒531-8510 大阪市北区本庄西三丁目九番三号 代表取締役社長 佐野 嘉彦 電話 〇六(六三七二)二三三三	 ゼリア新薬工業株式会社 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町一〇一 代表取締役社長 伊部 充弘 電話 〇三(三六六三)二三五一(代表)	 大塚製薬株式会社 〒108-8242 東京都港区港南二一十六一四 代表取締役社長 伊部 充弘 電話 〇三(六七一七)一四〇〇(代表)	 公益社団法人 日本薬剤師研修センター 〒105-0003 東京都港区西新橋二一三十一 代表理事 吉田 武美 電話 〇三(六四五七)九〇四一	 公益社団法人 薬剤師認定制度認証機構 〒105-0003 東京都港区西新橋一―九―二 代表理事 吉田 武美 電話 〇三(三五一九)五八三八
---------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------