

「加齢による脳機能低下関連分子の定量」

Quantification of plasma surrogate marker for Alzheimer disease



朝長 毅

医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 プロテオームリサーチプロジェクト プロジェクトリーダー、センター長、医学博士

1984年千葉大学医学部卒業。1992年医学博士。(千葉大学)。1992-97年米国国立衛生研究所(NIH/NCI)客員研究員, 1998年京都大学大学院生命科学科特任研究員, 2000年千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学准教授を経て, 2009年1月より現職。

TOMONAGA, Takeshi, MD, PhD

Project Leader, Laboratory of Proteome Research
Director of Proteome Research Center,
National Institute of Biomedical Innovation

1984 Graduated from Chiba University School of Medicine. Visiting fellow of NIH/NCI in USA (1992-7), Postdoctoral fellow of Kyoto University (1998-2000), Associate Professor of Chiba University (2000-2008), and was transferred to the current position in 2009.

■ 研究内容

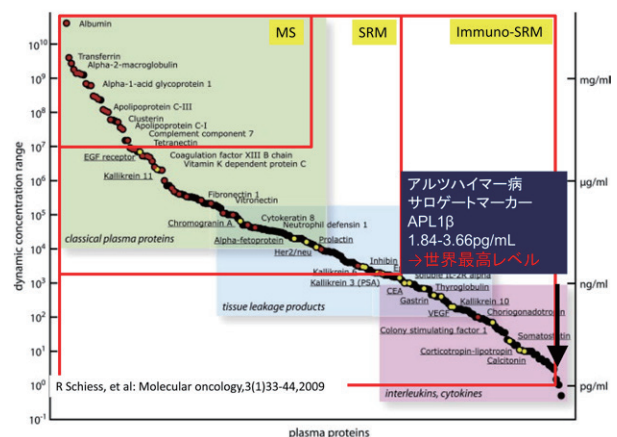
老化脳やアルツハイマー病(AD)ではAβ42蛋白の脳内への蓄積が原因である。この脳内蓄積を早期に発見できれば、ADの早期発見及び治療に有用だが、Aβ42は髄液や血液中にはほとんど存在しないため、その存在量を測定することは困難である。それに代わるADのサロゲートマーカーとしてAβ42と同じ機序で産生されるAβ様ペプチド APL1β28がAD患者髄液中で増加していることが明らかとなっているが、髄液検査は侵襲が大きくスクリーニングには不向きである。そこで本研究では、血中 APL1β の定量系を確立し、超早期AD診断法を開発することを目的とする。

近年のプロテオミクスの進歩、特にSRM/MRM法などの定量プロテオミクス技術の向上は凄まじく、従来の方法では検出できなかった臨床検体中の微量の蛋白質の検出・定量が可能になった。そこで我々は、そのSRM/MRM法を用いて血中 APL1β ペプチドの定量を試みた。血中の APL1β は髄液中の数千分の1と推定されたため、抗体を用いた免疫沈降法とSRM/MRM法を組み合わせることによって、約数pg/mLという超微量なペプチドを定量することが可能となった。この世界最高レベルの検出系を用いてADの早期診断を目指す。

■ Research works

A key feature of the pathology of Alzheimer disease (AD) is the accumulation of amyloid-β peptides (Aβ) in senile plaques and Aβ42 is its major constituent. Thus the level of Aβ42 in the brain is a potential biomarker of AD. However, since Aβ42 is cleared more rapidly from the soluble pool in the brain, it is hardly detected in the body fluid such as CSF and plasma and surrogate markers for estimating Aβ42 generation in the brain have not yet been identified. We have previously identified novel APL1-derived Aβ-like (APLβ) peptides in human CSF and demonstrated that CSF APL1β28 level is a potential surrogate marker for the brain Aβ42 production. However, examination of CSF is highly invasive for medical screening and less aggressive procedure such as blood test is needed.

Recent advances in proteomic technology such as selected/multiple reaction monitoring (SRM/MRM) enabled the detection and quantification of specific proteins in complex samples. In this study, we investigated if APL1β peptides could be detected in human plasma. Using 1ml of plasma, endogenous APL1β peptides were able to be detected and quantified by immuno-SRM. Strikingly, absolute concentration of APL1β peptides was identified as a few pg/ml, which is thousands times lower than those in CSF and the lowest detection level of endogenous plasma peptides in our knowledge.



図：従来の血漿タンパク質の検出感度をはるかに上回る
Fig. Our method far exceeds detection potential of conventional plasma protein measurement.