

研究内容の説明文

献血者説明用課題名※ (括弧内は公募申請課題名)	Jra 抗原の本体にあたる BCRP (breast cancer resistance protein) タンパク質の発現が陰性のヒトにおける血漿中内容物の変動に関する検討 (Jra 抗原陰性のヒトにおける BCRP (breast cancer resistance protein) の発現・輸送機能の低下に伴う内因性物質の変動に関する検討)
研究期間	平成 27 年 4 月 ～ 平成 30 年 3 月
研究機関名	東京大学大学院薬学系研究科
研究責任者職氏名	教授・楠原 洋之

※献血者に対しても理解しやすく、平易な文言を使用した課題名を記入してください。

研究の説明

1 研究の目的・意義

近年、Jra抗原陰性のヒトにおいてゲノムワイドな解析を実施したところ、薬物トランスポーターの一種であるBCRP (breast cancer resistance protein) の遺伝子のほぼ全てに変異によるストップコドンの出現や機能低下を引き起こす変異が複数同定されたことから、Jra抗原は、BCRPである可能性が高いと推定されている。すなわち、Jra抗原陰性のヒトにおいては、functionalなBCRPの機能が欠損している、いわば「BCRPノックアウト」状態にあることが推察される。一方、BCRPは極めて基質認識性が広範であり、消化管・腎臓・肝臓など体内のあらゆるところに発現が認められていることから、基質の体内動態や脳内分布にBCRPの機能が影響する。現時点の研究発表では、Jra抗原陰性であることにより、赤血球におけるBCRP発現がほとんど見られなくなることだけが示されているが、輸送機能との関連、またそれによって変動する基質化合物に関しては報告がなされていない。

そこで本研究では、Jra抗原陰性のヒトの輸血血液が日本赤十字社において明確に区別されて登録されることに着目し、Jra抗原陰性のヒトの輸血血液の赤血球から膜ベシクルを単離することで、BCRPの輸送機能の変動を、BCRPの遺伝子の変異の種類と関連付けて調べると共に、輸血血液中に含まれる内因性物質のうち、Jra抗原陰性の血液中でのみ濃度が大きく異なるものをメタボロミクスの手法を使って網羅的に探索することにより、ヒトにおけるBCRP発現の生理的な意義について解明することを目的とした研究を実施する。

2 方法《献血血液の使用方法含む》

Jra 抗原陰性と陽性の輸血血液を譲渡していただき、赤血球より膜ベシクルを調製することで、BCRP の膜上の発現量を Western blot により定量すると共に、膜ベシクルへの ATP 依存的な基質薬物の輸送を観察することで、BCRP の（単位発現量あたりの）輸送能力を測定する。また、Jra 抗原陰性と陽性それぞれの輸血血液中の生体内物質を、メタボロミクスの手法を用いて網羅的に高感度 LC-MS/MS により測定し、差が大きいものについて基質の構造同定を行う。併せて、BCRP の機能欠損により代償的に増加する可能性が考えうる代謝酵素・取り込み/排出トランスポーターについては、mRNA・蛋白レベルでの発現変動があるかについて併せて検討を実施する。

受付番号 27J0043

本研究に関する問い合わせ先

所属	東京大学大学院薬学系研究科
担当者	前田 和哉
電話	03-5841-4772
Mail	kmaeda@mol. f. u-tokyo. ac. jp

本書は日本赤十字社ホームページで公開され、必要に応じ献血者への説明資料として使用されます。