

Innovation

vol.19

Establishment of Research Center for Clinical Proteomics of Post-translational Modifications

文部科学省 イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム
「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」



特集：進化するプロテオミクス

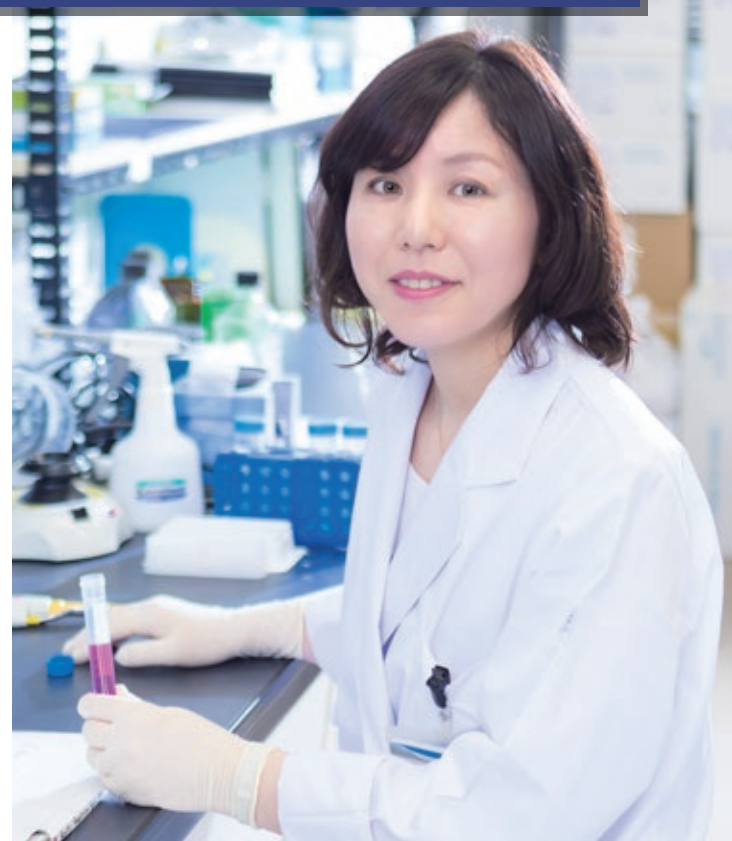
Evolution of Proteomics

YCU
横浜市立大学

大動脈瘤の進行を 早期発見する バイオマーカーを開発

医学部 医学科 循環制御医学 准教授 (医学博士)

横山 詩子
YOKOYAMA Utako



血管の弾性線維が減少する メカニズムを解明

大動脈瘤は、胸部や腹部の大動脈が拡大し、進行すると破裂に至る致死性疾患である。血管が破裂した場合の致死率は極めて高く、自覚症状がないまま、突然死に至るケースも多い。近年では、俳優の阿藤快さんの死因としてテレビでも取り上げられたため、病名を聞いたことがある人も多いだろう。現在、大動脈瘤を患い、全国で年間1万人以上が人工血管の置換手術などを受けている。横浜市立大学医学部の横山詩子准教授は、この大動脈瘤の治療薬および診断技術の開発に取り組んでいる。

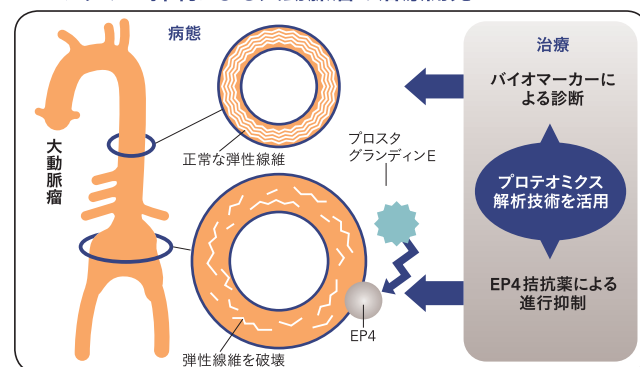
「大動脈瘤は、血管に伸縮性をもたらす

弾性線維が減少して引き起こされる病気です。血管の壁が、伸びきったゴムのようにもろくなり、破裂してしまう病気と考えてもらえばよいでしょう。私たちの研究チームは、翻訳後修飾プロテオミクスの技術を用いて、弾性線維が破壊されるメカニズムを詳しく調べ、プロスタグランディンEという受容体と結合することで、症状が悪化することを突き止めました。この成果は、大動脈瘤の進行を抑止する治療薬の開発につながるのではないかと期待されています」

質の高い臨床検体を 入手できる環境こそが貴重

治療薬の開発と並行して、横山准教授

EP4シグナル抑制による大動脈瘤の治療開発



今後はメーカーと協力し、事業化をめざしていくつもりです」

横山准教授の専門分野はもともと循環器で、小児科の臨床医として治療の現場に立っていた。当時から小児領域の動脈疾患に強い関心があり、そのメカニズムの解明を志し、研究職の世界に足を踏み入れることに。そして、研究を進めるなかで、「大動脈瘤の治療薬開発」という現在の研究テーマと出合った。プロテオミクスの技術

は、積み上げてきた研究成果に飛躍的な進歩をもたらしているという。

「プロテオミクスを実現する最先端の設備が揃っているのは、横浜市立大学先端医科学研究センターの大きな強みです。ただ、実験装置があるだけでは研究成果は上がりません。私はむしろ大学附属医院と連携して、質の高い臨床検体入手できる環境こそが貴重だと考えています。細かい条件を丁寧にクリアして検体を集めることは臨床の先生方にとってもとても大変なことです。プロテオミクス技術と臨床の現場が密に連携できる環境は世界的に見ても貴重です。これを最大限に活用して、ひとりでも多くの方々を大動脈瘤による突然死のリスクから救いたいと思っています」

がんの転移を支える特定の 蛋白質分解酵素のみ阻害する

良性腫瘍と悪性腫瘍の違いを詳しく知っているだろうか？ ひとつの大きな差は、「転移するかどうか」だと考えていいようだ。腫瘍とは、異常に増殖した細胞が、かたまり状になったもの。良性は、組織の表層の同じ場所に留まったまま増え続けるため、切除すれば再発の怖れは少ない。それに対し、悪性腫瘍、つまり「がん」は細胞が組織の壁を突き破って、どんどん潜り込んでいき、やがてはリンパ管や血管に到達して他の臓器へ運ばれる。これががんの浸潤性増殖であり、転移と呼

ばれる症状になる。

がんの転移を支える蛋白質分解酵素として知られるのがマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）だ。90年代、MMPはがん治療の分子標的として注目され、世界中の製薬メーカーがその阻害薬の開発に力を注いだ。しかし、生体内に20種以上存在するMMP群の中には、標的になるものとならないものが存在し、薬の副作用が常に懸念されていた。阻害剤の開発は困難を極め、ほとんどの製薬メーカーは手を引いていく。

そんななか、立ち上がったのが、横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科の東昌市教授だ。彼が率いる研究

チームは、がんの転移を促進する特定のMMPのみを阻害する治療薬の開発に取り組んでいる。

「MMP阻害剤＝副作用という常識はもはや過去のものです。MMP群の中でがんの転移に作用する酵素は特定されています。それが、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-14などです。私たちは、このうちのMMP-2のみに特異的に作用する阻害剤を開発しました。それが、β-アミノイド前駆体蛋白質（APP）の一領域を用いたもので、APP-IPと名付けました。現在は、プロテオミクス解析の技術を用いて、阻害剤APP-IPが、がんの標的となるMMP-2に

作用した場合、がん組織でどのような変化が現れるのかを分子レベルで詳しく調べているところです」

MMP-2阻害薬の 他分野での応用にも期待

東教授はもとと生化学が専門で、学生時代から血液凝固の研究に力を注いできた。当時の研究テーマと現在のがん治療薬開発をつなぐキーワードがMMPだった。がんの転移を支えるMMP-2は、以前から血小板凝集を促進する可能性も示唆されていた。これは、血栓症を引き起こす原因にもなり得るもの。つまり、現在開発中のMMP-2阻害薬は、血栓症予防薬として応用できる可能性もあるという。さらに、その他の心臓血管疾患におけるMMP-2の関与も示唆されており、研究成果の幅広い分野での応用が期待されている。

「医薬品開発の技術は日々進歩しています。MMP阻害薬開発のような一度諦めかけた研究が、プロテオミクスのような画期的な技術の登場で再び注目を集めることもあるのです。今回のAPP-IPは、MMP-2に対し高い阻害活性を持っていますが、このペプチドを構成する10アミノ酸残基のうち、いくつかを他のアミノ酸に変えると他のMMPsに対する阻害活性が上昇することが分ってきました。この手法を用いて、MMP-7、MMP-9、MMP-14などの阻害薬も開発し、効果的かつ副作用の少ないがん治療薬の実現につなげたいと思っています」

▶ Innovation Interview

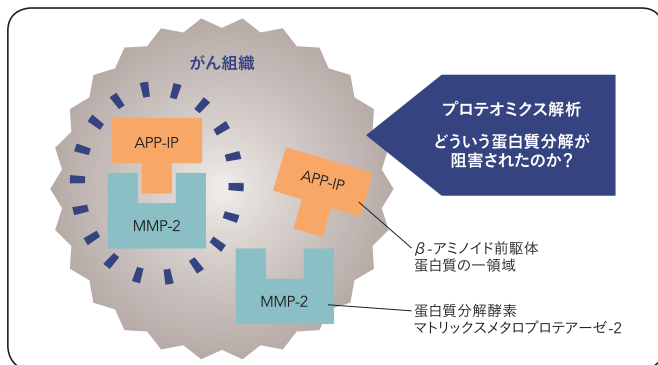
プロテオミクス解析が がん治療の未来を変える

大学院生命ナノシステム科学研究科 生命環境システム科学専攻 教授（理学博士）

東 昌市

HIGASHI Shouichi

MMP-2阻害剤の作用をプロテオミクスで解析



第7回シンポジウム開催決定！ 「予防医療について(仮題)」

日時

平成28年10月26日(水)

会場

横浜情報文化センター6階 情文ホール

※詳細は確定次第、本拠点ホームページに掲載いたします。

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~kyotenpr/>

文部科学省主催 平成28年度 先端融合プログラム シンポジウム開催について

日時

平成28年11月22日(火)

本学からは生理学の高橋教授が出席します。

※詳細は確定次第、本拠点ホームページに掲載いたします。

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~kyotenpr/>

第2回 創薬シーズ開発研究会を 開催しました

平成28年5月12日(木)、日本製薬工業協会会議室にて、第2回 創薬シーズ開発研究会が開催されました。本研究会は、横浜市立大学を中心に、大学にある研究シーズを製薬企業の研究者、研究開発担当者を知っていただき、シーズ研究を応用に繋がる産学連携研究に発展させることを目的としています。第2回目となる今回の研究会は、足立 典隆教授、緒方 一博教授、および北里大学の片桐 晃子教授の3名より、最新の研究成果と今後の取り組みについてご発表いただきました。また、それぞれの発表後には、日本製薬工業協会研究開発委員会委員との活発な質疑応答が行われました。

News

国際宇宙ステーション(ISS)の 「きぼう」の船内環境を利用する 実験テーマとして本学から2件が 選定されました！

国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構(JAXA)が、国際宇宙ステーション(ISS)の「きぼう」日本実験棟の船内環境を利用する実験テーマ(フィジビリティスタディ(FS)テーマ)として、本学から2件の研究を選定しました。

選定された研究

国の戦略的研究募集区分

・エビゲノム

平野 久(プロテオーム科学 特任教授)

「きぼう」を利用した骨粗鬆症に係わるタンパク質の臨床プロテオーム研究

・立体培養

谷口 英樹(臓器再生医学 教授)

微小重力環境を活用した臓器創出を目指す三次元培養技術の開発

先端研究基盤共用促進事業 (共用プラットフォーム形成支援 プログラム)に(フィジビリティスタディ (FS) テーマ)として採択されました

選定された研究

・プラットフォーム名

臨床質量分析共用プラットフォーム(MS共用PF)

・提案代表者所属

横浜市立大学特任教授

・提案代表者

平野 久

・参画機関

横浜市立大学先端医科学研究センター

国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野

北里研究所北里大学理学部

もっと知りたい、もっと読みたい方には

Innovationバックナンバー vol.01～18



特集:拠点長の交代に当たって



特集:拠点の中心、先端医科学研究センターに専任教員3名着任

拠点パンフレット



特集:精神神経を科学する