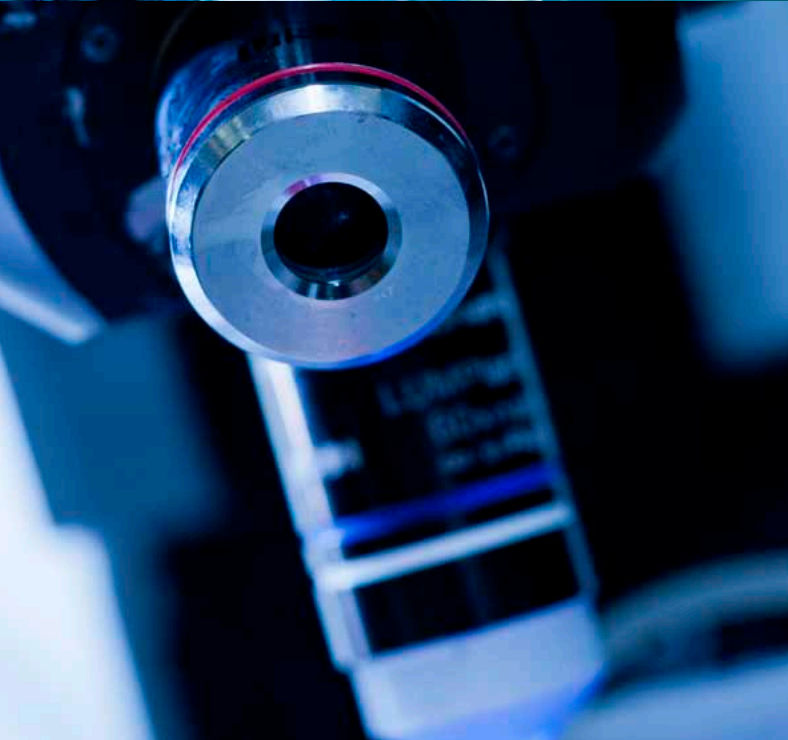


# Innovation

vol.01

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：精神神経を科学する

Neuroscience

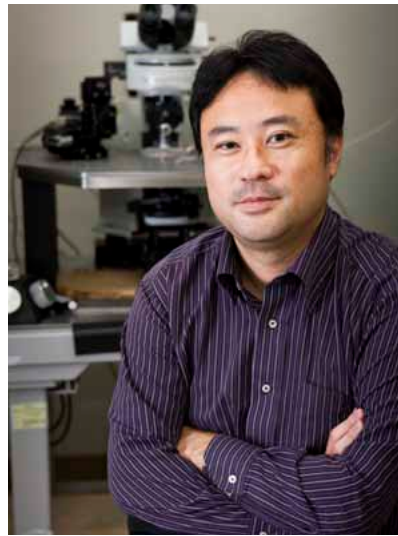


公立大学法人 横浜市立大学  
Yokohama City University

# ココロの病を科学的に分析し、新たな診断・治療法を確立したい

学術院 医学群 教授 (生理学)

高橋 琢哉



必要なのは科学的根拠に基づいた客観的な指標

PTSD——。「心的外傷後ストレス障害」と訳されるこの症状は現代人のココロの病として広く知られている。人は対人関係などでショックを受けるとネガティブな記憶「トラウマ」が形成され、対人恐怖症やPTSDを引き起こすと考えられている。「現在、精神神経疾患の診断は非常に曖昧なままに行われています。PTSD、うつ病、統合失調症などの区別は、精神科医の主観的判断に委ねられているのが現状です。これでは本当の治療法は見つからない、というのが私の見解です。必要なのは、科学的根拠に基づいた客観的な指標です」

高橋琢哉教授の研究テーマは「トラウマ記憶形成の分子細胞メカニズムの解明」。

つまり、精神神経疾患に分子細胞生物学の手法でアプローチする取り組みだ。

記憶の形成には精神神経細胞の情報伝達を担う構造体シナプスが深く関与している。図Aのようにシナプスからシナプスへ情報伝達物質が受け渡されることで記憶は形成される。このとき、情報伝達物質の受け皿となるのがAMPA受容体。高橋教授が目を付けたのがこれだ。「我々の脳は外界からの刺激に应答し、新たな記憶を形成していきます。脳が変化していく機能を脳の可塑性と呼びます。脳領域の中で記憶の中核とされるのが海馬です。海馬領域において、可塑的变化が起るとき、AMPA受容体がシナプスに移動し、その数を増やしていることが動物実験でわかってきました。つまり、記憶形成にはAMPA受容体のシナプス移行が深く

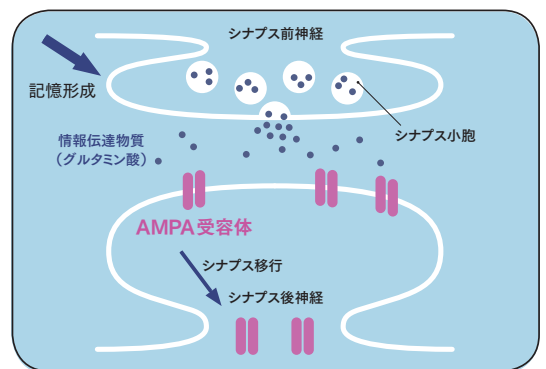
関与しているのです」

脳の可塑性が増せばトラウマ克服につながる

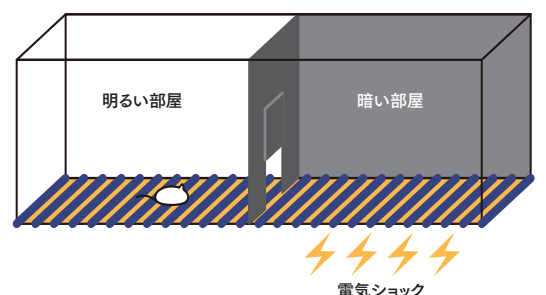
実験はラットを使って行われた。箱の中の暗い場所に入ったとき、電気ショックを与えると正常なラットはその場所に近づかなくなる(図B)。トラウマが形成されるからだ。しかし、AMPA受容体の活動を阻害したラットは何度も電気ショックを受けた場所に近づいた。AMPA受容体のシナプス移行がうまくいかないとき、記憶は形成されないのだ。高橋教授はAMPA受容体のシナプス移行をコントロールできれば、精神神経疾患の新薬開発の糸口になると期待している。

「誰にでも軽度のトラウマはあります。通常は新たな体験によって脳を可塑化し、ト

図A 恐怖記憶の形成にはAMPA受容体のシナプス移行が必要



図B ラットを使った恐怖条件付けの実験例



ラウマを克服していきます。私は、うつ病やPTSDの症状は脳の可塑化がフリーズし、いつまでも悪いことばかり考えてしまう状態だと考えています。つまり、AMPA受容体のシナプス移行さえコントロールできれば、脳の可塑性が増し、トラウマ克服につながるのです」

高橋教授は、この研究成果を精神神経疾患の診断や治療だけでなく、運動機能回復のリハビリテーションなどにも役立てたいと考えている。先端医学研究センターの高度な設備があれば、10年以内に実用化への目処が立てられるはず、と自信を見せる。海外の学会での注目度も高い。

「精神神経疾患で苦しんでいる人をひとりでも多く救いたい。成果を地域や社会に還元できたとき、私の研究に魂が吹き込まれるのです」

# 生体内活性分子 セマフォリンが アトピーや がん治療を変える！

横浜市立大学副学長 学術院 医学群 教授 (薬理学)

五嶋 良郎



## アトピー性皮膚炎を癒す 革新的な新薬開発に期待

慢性的なかゆみが続くアトピー性皮膚炎。現在、日本人の約10%が患者だと言われている。既存薬が効かない患者も多く、根本的な治療法も未だ見つかっていない。その現状に光を注いだのが、五嶋良郎教授と横浜市立大学皮膚科学教室（池澤・相原教授）の共同研究チームだ。キーワードはセマフォリンという生体内活性分子。

「セマフォリンは蛋白質の一種で、体の中にあります。神経回路の形成、血管形成、骨形成などに広くかかわっていることがわかっています。私の研究チームでは、このセマフォリンの一種にアトピー性皮膚炎等のかゆみを抑える効果があると考えています。かゆみは皮膚下の神経線維が刺激に反応することで感じられます。患部をかくと

皮膚下の細胞から神経の成長を促す蛋白質が出され、神経線維が成長し、さらに患部がかゆくなります。セマフォリンには、神経線維の成長を妨げ、かゆみのサイクルを止める効果があるのです」

研究チームが注目したのは、セマフォリン3Aという分子。写真のように、アトピー性皮膚炎を発症したマウスの患部にセマフォリン3Aを注射すると炎症が劇的に改善したという。患部を顕微鏡で調べるとかゆみの原因となる神経線維が減少していたこともわかった。国民的病気ともいえるアトピー性皮膚炎の革新的な新薬の開発が期待されている。

## セマフォリンの伝達分子で がんの早期発見も可能に

五嶋教授はさらにセマフォリンをがんやアルツハイマー病の早期発見に役立てる試

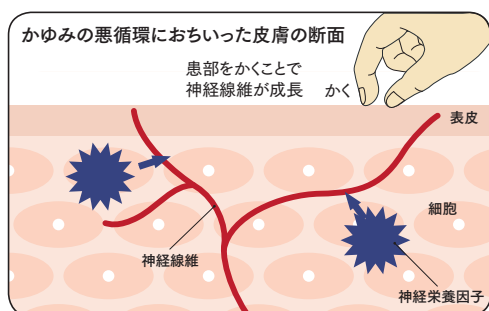
みも行っている。ここでは、本拠点のメインテームである「蛋白質の翻訳後修飾」の研究が深くかかわっている。蛋白質とは、アミノ酸が鎖状に連なった集合体のこと。蛋白質形成後、化学的特性や構造体が変換されることを翻訳後修飾という。

「ここで着目したのはセマフォリンの伝達分子CRM P（クリンプ）です。CRM Pが翻訳後修飾を受け、リン酸化するとシグナルが変わります。これが病気状態を示す指標になる可能性があるのです。こういう取組をバイオマーカーの開発といいます。研究チームでは、アルツハイマー病や統合失調症など精神疾患患者の脳組織検体において、CRM Pが異常になっていることを突き止めました。また、がん患者においてもCRM Pのリン酸化修飾の程度に違いがあることがわかっています。リン酸化したCRM Pを調べれば、既存の検査手法に比べ、かなり早期の段階でがんやアルツハイマー病の発見ができるのではないかと考えています」

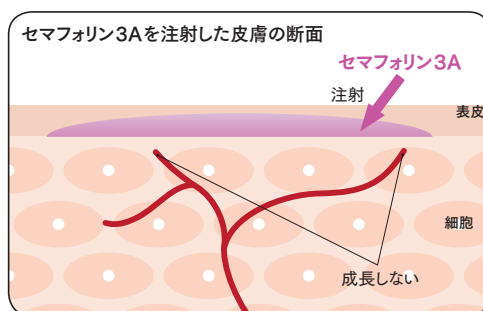
人間は、体内の60兆個といわれる細胞が一定のバランスを保っているとき健康な状態でいられる。この細胞のバランスが崩れる原因を探ることが、翻訳後修飾のメカニズムを解明する意味ともいえる。

「蛋白質や神経回路の基礎的な研究がアトピー性皮膚炎、精神・神経疾患の治療やがんの早期発見といった身近な医療に役立っていることをもっと皆さんに知っていただきたい。横浜の地から世界的な大発見が生まれる日は近いと私は確信しています」

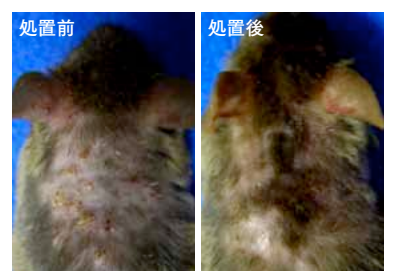
## かゆみの悪循環とセマフォリン3A



患部をかくと神経を成長させる神経栄養因子が出て、ますますかゆみが広がっていく



セマフォリン3Aは、神経線維の成長をさまたげる。その結果かゆみがおさえられる



セマフォリン3Aがマウスのアトピー性皮膚炎の症状を改善

▶ Innovation Message

# 新しい研究拠点 形成を目指して

本プロジェクト拠点長・先端医学研究センター センター長  
**平野 久**



## 翻訳後修飾の異常が 病気の原因になる

からだの中には2万種類以上の蛋白質があり、それぞれが重要な機能をもっています。蛋白質は、リボソームとよばれる小器官で合成されますが、合成された後、リン酸化、ユビキチン化、糖鎖付加などさまざまな修飾を受けます。これを翻訳後修飾とよんでいます。多くの蛋白質は翻訳後修飾を受けてはじめて本来の機能をもつようになり、そのため翻訳後修飾が異常になると、蛋白質が機能しなくなり、それが病気の原因になることがあります。例えば、リン酸化異常はアルツハイマー症、卵巣癌、前立腺癌、胃潰瘍、ユビキチン化異常は乳癌、肺癌、精子形成異常、また、糖鎖の付加が肝癌の原因になることが知られています。しかし、翻訳後修飾の異常と疾患の関係についてはまだわからないことが多く、その関係を究明する研究の発展が望まれています。

最近、質量分析装置などの分析技術が急速に発達し、蛋白質の翻訳後修飾を高感度で迅速に検出できるようになりました。また、翻訳後修飾の機能を解析できる分子生物学的方法やモデルマウスを用いた方法の発達にも目を見張るものがあります。さらに蛋白質の立体構造を解析する技術も発達し、立体構造に基づく医薬品の設計もできるようになってきました。

そこで、横浜市立大学では、3年前に、文部科学省の科学技術振興調整費（現在、地域産学官連携科学技術振興事業費に名称変更）「先端融合領域イノベーション創出拠点形成」プログラムの一環として、蛋白質のあらゆる翻訳後修飾の異常と疾患に焦点を当て、翻訳後修飾の検出法の開発から

修飾異常と疾患の関係の解明、修飾異常疾患診断技術の開発、創薬まで一貫して研究できる「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点形成」を目指す研究を開始しました。研究期間を原則10年とする大型プロジェクトですが、3年目に文部科学省の再審査があり、通過した3分の1の課題だけが4年目以降も研究を継続できることになっています。本学の提案課題は幸い、継続課題に選ばれました。これから7年間、研究拠点形成を目指して研究を続けることになりました。

## 平成24年度竣工を目指して 新しい研究棟を建設

現在、翻訳後修飾異常を効率的に検出する質量分析技術の開発、精神疾患、神経変性疾患、がん、生活習慣病、アレルギー性疾患等における翻訳後修飾異常の検出・同定、同定された翻訳後修飾異常の機能解析の解明、翻訳後修飾異常蛋白質の高次構造の解明による創薬基盤の確立などに関するプロジェクト研究を行っています。協働機関である企業からは研究資源の提供など多大なコミットメントを得ています。

拠点の中心は横浜市立大学先端医学研究センターですが、現在、平成24年度竣工を目指して同センターの新しい研究棟を建設しています。このプロジェクトが終了する7年後までに、プロテオーム解析技術やイメージング技術など翻訳後修飾された蛋白質の分析に必要な技術基盤を擁し、体系的に翻訳後修飾異常と疾患の関係を解析できる他に類のない一大研究拠点をつくりまします。3年目までと同様に、このプロジェクトの推進に対し、関係の方々のご支援をお願ひ申し上げます。

▶ Innovation Information

## 第2期キックオフ ミーティング開催報告

平成23年7月7日(木)、総括責任者・本多常高(横浜市立大学理事長)の招集のもと、第2期キックオフミーティングを開催しました。協働企業の方にもご参加いただき、今後の運営方針の確認等を行いました。



## 情文ホールにて 第3回公開 シンポジウム開催!

本誌掲載の五嶋教授・高橋教授らが取り組んでいる『精神神経疾患』をテーマに開催します。

●日程  
平成24年2月10日(金)

●会場  
横浜情報文化センター6階  
情文ホール

## 『プロテオミクスによって 明らかになってきた精神 神経疾患のメカニズム』

※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.yokohama-cu.ac.jp/shincho/>

## その他開催予定

研究推進会議  
平成23年11月24日(木)

## 開催報告

プロテオーム医療創薬研究会  
(24) ●日程 平成23年6月27日(月)  
●演者 Ho Jeong Kwon  
[韓国ヒトプロテオーム機構会長]  
『Small Molecules and Target Proteins Targeting Angiogenesis』

(25) ●日程 平成23年8月11日(木)  
●演者 稲垣 直之  
[奈良先端科学技術大学院大学准教授]  
『プロテオミクスと数理解析から見えてきた神経細胞が極性を獲得する仕組み』

(26) ●日程 平成23年8月16日(火)  
●演者 大西 新  
[[独]放射線医学総合研究所研究員]  
『統合失調症発症仮説: Maternal immune activation原因説のげっ歯類、霊長類を用いた検証』