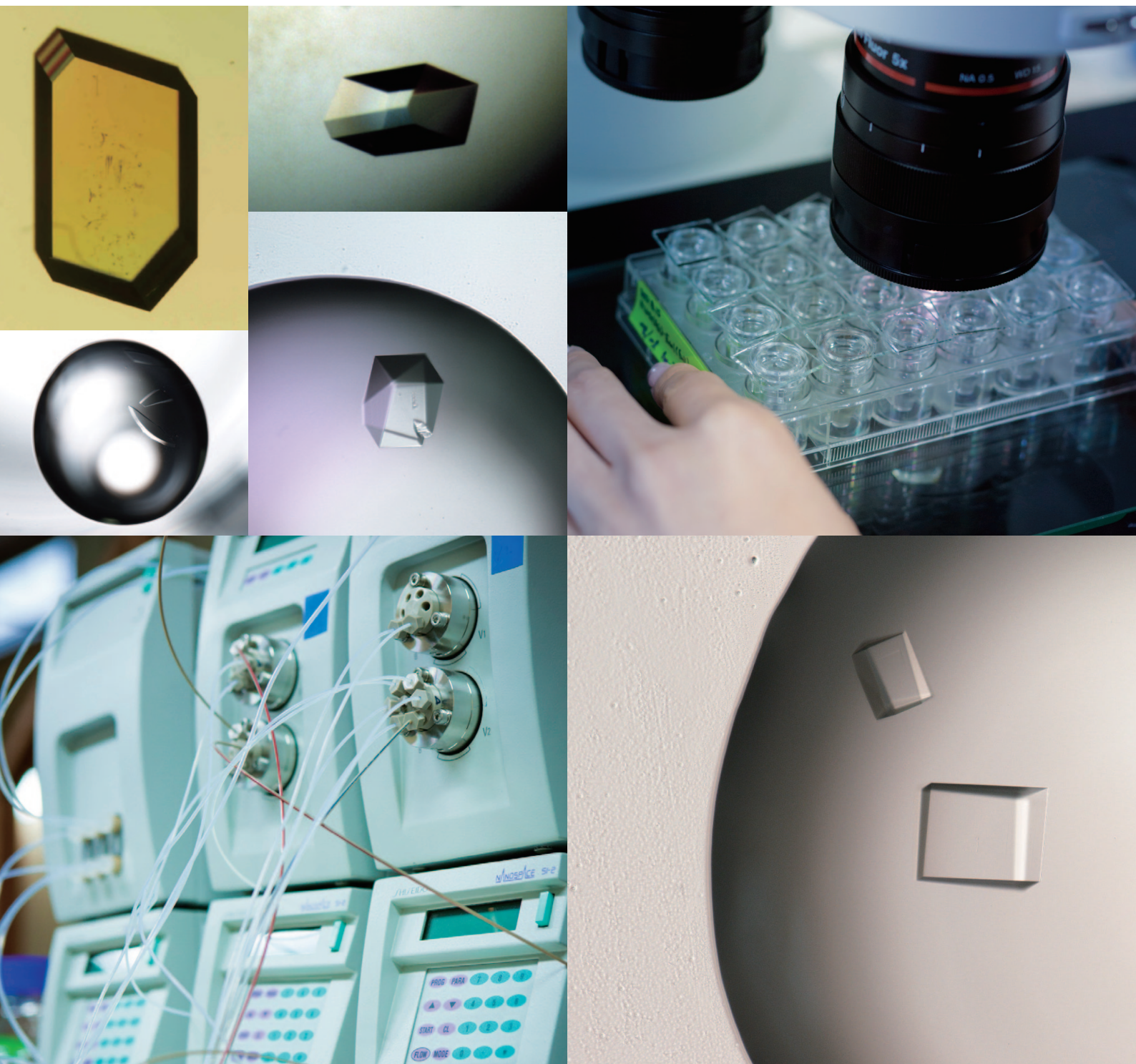


Innovation

vol.06

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」



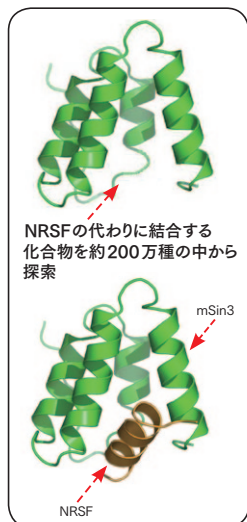
特集：進化する創薬研究

Drug Discovery



公立大学法人 横浜市立大学
YOKOHAMA CITY UNIVERSITY

神経細胞の特異的 転写抑制因子NRSFと mSin3Bの複合体構造



遺伝子のスイッチのオン・オフで 人は病気になる

ここ数年、エピゲノム創薬という研究分野が注目を集めている。ゲノムとは遺伝子の設計図のことで、近年飛躍的に解説が進んだのは周知のとおり。ところが解説されるにつれ、「まったく同じ遺伝子を持つ一卵性双生児でも、病気になる人とならない

人がいるのはなぜか？」という疑問が浮上した。この疑問に答えるのが設計図を超えた遺伝子の働きを制御するエピゲノム分野で「蛋白質の翻訳後修飾」と関わりが深い。「蛋白質の翻訳後修飾」とは蛋白質形成後、化学的特性や構造体に変換されること。そのひとつである「ヒストン蛋白質の翻訳後修飾」の研究者のひとりが西村善文教授だ。「8個あるヒストン蛋白質にはそれぞれDNAが二重に巻きついて蛋白質集合体を形成しており、遺伝子の働きのオン・オフのスイッチの役割を果たすことが知られています。ヒストン蛋白質が脱アセチル化されるとDNAが巻きついた状態で遺伝子の働きはオフですが、アセチル化されるとDNAがほどかれてオンになるのです」

NMRを活用すれば 合理的創薬が可能になる

では、NRSFがうまく働かない場合、

► Innovation Interview

神経疾患の 新薬開発につながる 蛋白質の構造解析

大学院 生命ナノシステム科学研究科
生体超分子システム科学専攻 機能科学部門 教授

西村 善文

NISHIMURA Yoshifumi

平成24年度日本分光学会賞を受賞！

西村善文教授が平成24年11月27～29日に開催されました平成24年度日本分光学会年次講演会において、日本分光学会賞を受賞しました。

受賞のテーマは「ラマン分光法とNMRによる構造生物学」で、神経特異的な転写抑制因子NRSFや基本転写因子TFIIの天然変性領域が、相手のタンパク質と結合して特定の構造を取る事をNMRで発見しました。また、クロマチン関連タンパク質の結晶では見えない領域が機能上極めて重要な事をNMRにより解明しました。

新薬の大きな展開が 期待できる

これまで日本の創薬の大部分は、可能性がありそうな化合物で動物実験を繰り返して、効果のある化合物を特定する手法だった。しかし、蛋白質構造から化合物を効率よく絞り込めば、新薬開発期間を飛躍的に短縮できる。

「慢性骨髄性白血病、緑内障、そしてエイズ治療薬と、蛋白質構造に基づく合理的創薬で次々に新薬が誕生しました。今後は神経疾患の新薬の大きな展開が予想されており、末期がんの苦痛緩和のモルヒネが効きにくい患者さんに効果がある新薬も開発できるのではないかと思います」

代わりとなる化合物はないのだろうか。西村教授は共同研究者とともにその探索に着手した。対象となる化合物は約200万種。これをコンピュータ上で選別したところ、226の化合物が候補に上がった。横浜市大が保有する核磁気共鳴装置(NMR)で、これらの蛋白質結合を解析し、残ったのは27。さらにNMRで飽和移動差法という実験を行った結果、3つの化合物まで絞り込むことに成功した。現在、そのうち2化合物で神経疼痛を持つマウスに効果が確認できたという。このまま研究が進めば、そう遠くない将来、線維筋痛症の新薬開発に結びつく可能性が高い。「蛋白質は細胞に比べて安定した再現性があり、コントロールしやすいんですよ。ですからNMRで蛋白質との結合を調べることで、合理的創薬が可能になるのです」

関節リウマチの 原因物質を突き止め、 根本治療薬の創薬をめざす

大学院 生命ナノシステム科学研究科
生体超分子システム科学専攻 構造科学部門 教授

佐藤 衛
SATO Mamoru



症状が進行する前に 効果のある新薬を

全世界人口の約1%が患っているといわれる関節リウマチ。関節の滑膜が異常増殖を起こして肉芽組織を形成し、最終的には軟骨や骨を侵食・破壊して関節を変形させてしまう慢性疾患だ。症状が進行すれば手を使ったり歩いたりといった生活動作に支障をきたすようになり、日常生活が徐々に困難になっていく。

既存のリウマチ薬は主に症状が進んだ中程度〜重度の患者が対象で、痛みは軽減されても一度破壊された軟骨や骨が元に戻ることはない。そのため、症状が出る前の軽度の

患者向けの新薬が長く求められてきた。また、いずれの既存薬も根本治療となるものではないため、リウマチの原因を突き止めて、そこに楔を打ち込む新薬が必要とされている。

そこで佐藤衛教授の研究チームは、PAD4という蛋白質がリウマチの原因のひとつではないかという仮説を立てた。

蛋白質の翻訳後修飾である シトルリン化に着目

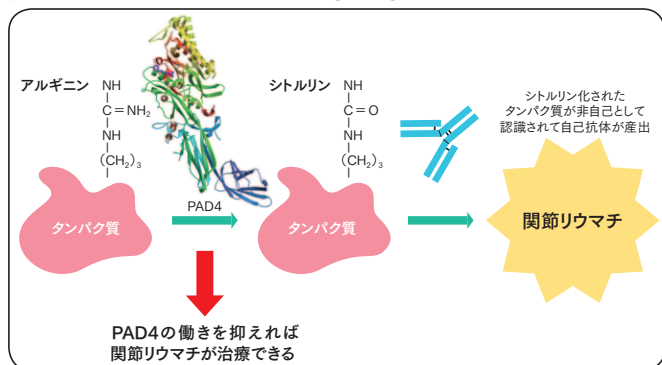
PADとは多くの哺乳類に存在する蛋白質で、さまざまな疾患の原因物質であることがわかっていく。そのひとつPAD4には、蛋白質のアルギニン残基をシトルリン化させる働きがある。シトルリン化は蛋

白質の翻訳後修飾のひとつで、人の免疫システムはシトルリン化された蛋白質を非自己と認識し、自己抗体を産生していく。この抗体の存在は簡単な検査で調べることができ、今やリウマチの早期診断における非常に有効な手段となっている。さらにリウマチ患者の滑膜にPAD4が多く存在すること、リウマチ患者のPAD4遺伝子上に変異が多く見られること、抗PAD4抗体が36〜42%のリウマチ患者から検出されたことなどから、PAD4がリウマチの原因のひとつであることが確実となった。

「PAD4が原因とわかれれば、その働きを抑える阻害剤をつくり、同時に抗PAD4抗体をつくることで、2方向からリウマチの進行を抑えることができます。つまり、リウマチの根本的な治療薬の開発につながるのです。しかも、この方法は初期のリウマチ患者さんにも効果があり、症状が進む前に病気の進行を止め、日常生活の質を保てる可能性があることがわかってきました」

佐藤教授の研究チームは、世界に先駆けてPAD4のX線結晶構造解析に成功。詳細な構造情報に基づいてシトルリン化するアルギニン残基の位置を突き止め、PAD4の活性を抑える阻害剤となる化合物を化学合成した。同時に抗PAD4抗体を複数作成し、病理組織学的にヒトの関節リウマチに酷似したマウスに投与。少ない投与回数で関節炎の抑制効果が認められ、リウマチ治療に効果的であることが明らかになったという。

関節リウマチ発症のメカニズム（仮説）



平成25年4月より、佐藤教授が所属する生体超分子システム科学専攻に医学研究科の教員が加わり、理系と医系が融合した生命医学研究科が発足する。これにより「医系の研究者が疾患の原因である蛋白質の働きを抑える化合物を合成する」という役割分担がよりスムーズになり、画期的な創薬につながる事が期待されている。

▶ Innovation Information

「先端医科学研究センター新研究棟」が完成しました

本学と協働機関7社が形成を目指す翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の中心となる先端医科学研究センターの新研究棟が12月15日に完成しました。本研究棟では、医療に直結した最先端分野の学内、産学共同研究が行われています。バイオバンク、プロテオーム解析室、セローム解析室などには最新の設備機器が整備されました。また、新研究棟内に設置された産学連携ラボ（4室）は、産学共同研究において重要な役割を果たしています。本研究棟の竣工によって、翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成プロジェクトが加速的に進展すると共に、先端医科学研究センターが目指すトランスレーショナルリサーチの発展も促進されることを期待しています。

新研究棟内 概要

・バイオバンク室

附属病院の患者等から提供された検体試料を蓄積・保管し、臨床応用研究のために試料の提供を行います。

・ヒト組織プロセッシング室

ヒト組織・血液などを研究に利用するための凍結切片の作製、細胞の培養、核酸・蛋白質の抽出精製などを行うための施設として整備されています。

・細胞保存室

液体窒素を用いて培養細胞などを-180℃で凍結して半永久的に保存するための凍結保存容器が整備されています。

・プロテオーム解析室

質量分析装置を中心とした蛋白質解析機器を整備し、疾患関連蛋白質の検出・同定、並びに機能解析を行い、がんや生活習慣病などの診断や治療に有益な新規バイオマーカーや創薬ターゲットの開発を行います。

・産学連携ラボ

先端医科学研究センターにおいて実施される研究活動の推進及び研究成果の社会還元を目的として、本学教員と企業との共同研究を活性化するための支援施設を整備しています。

・セローム解析室

セルソーターを中心とした細胞分離・解析機器を整備し、ヒト幹細胞の分離・操作技術や遺伝子工学技術を基盤とした研究を行い、革新的な遺伝子治療や再生医療の開発を目指します。

・研究プロジェクト支援室

本事業をはじめとする新規大型プロジェクトの事業促進のため、企業との連携の場として整備されています。



プロテオーム医療創薬研究会

第41回

日程 平成24年10月4日(木)

演題 細胞内分子モーター「キネシン」と「微小管」X線と電子顕微鏡でその動作機構に迫る

演者 東京大学 医学部 細胞生物学・解剖学講座
特任助教 仁田 亮先生

第42回

日程 平成24年11月29日(木)

演題 「製薬業界の現状とエーザイの抗がん剤領域フランチャイズ化への道、そしてオープンイノベーションの重要性」

演者 エーザイ株式会社
エーザイプロダクトリエーションシステムズ
シニアサイエンティフィックアドバイザー
吉松 賢太郎氏

第4回公開シンポジウム

「バイオインフォマティクスの最前線～オミックス統合解析からシステム生物学まで～」を開催しました

平成24年10月1日(月)、情報文化センター6階・情文ホールにて、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」の第4回公開シンポジウムが開催され、約100名の方にご参加いただきました。今回は、本拠点で強化を進めているバイオインフォマティクス分野をテーマとし、本拠点で実施している取り組みの紹介に加え、エピゲノム標識測定や創薬標的解析におけるバイオインフォマティクスの技術、海外における動向等をご発表いただきました。Wet研究とDry研究の両方に取り組む研究者の登場や、バイオインフォマティクス技術を用いた疾病の機能理解、克服の可能性等の最先端の具体事例は大変興味深く、今後のバイオインフォマティクス分野の可能性を感じることであったシンポジウムとなりました。



プログラム

開会の辞および挨拶

本多 常高(総括責任者/横浜市立大学 理事長)

里見 朋香(文部科学省 科学技術・学術政策局 産業連携・地域支援課長)

「オミックスからシステム生物学への展開：細胞運命決定に関与する転写制御ネットワーク再構成の試み」

中林 潤(横浜市立大学 免疫学 特任助教)

「Towards the \$1000 interactome (インタラクトーム動態の高速測定とデータマイニング)」

谷内江 望(トロント大学/マウントシナイ病院 博士研究員)

「ゲノム規模解析による転写因子IRF8を核とした 単球分化制御プログラムの理解」

田村 智彦(横浜市立大学 免疫学 教授)

「シグナル転写ネットワークのダイナミクスと疾病制御」

岡田 真里子(理化学研究所 細胞システムモデル化研究チーム チームリーダー)

「エピゲノム標識のダイナミクス」

油谷 浩幸(東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授)

「がんの転移と創薬に関するシステム分子医学」

田中 博(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 教授)

閉会の辞

平野 久(拠点長/横浜市立大学 生体超分子関連科学 教授)

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.01～05)



特集:世界を変える新技術



特集:診断方法の開発に挑む

拠点パンフレット



平成24年1月27日発行