

Innovation

vol.10

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：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の概要

Outline of a project to establishment of research center for clinical proteomics of post-translational modifications



► Innovation Message

将来の医療に大きく 寄与できる拠点創りを

総括責任者
公立大学法人横浜国立大学 理事長

田中 克子
Katsuko Tanaka

横浜国立大学では平成18年度に、基礎医学の研究成果を臨床研究へ橋渡しすることを目的として先端医科学研究センターを設置しました。臨床現場で実践できる医療技術とするためのトランスレーショナルリサーチ体制確立を目指し、複数の開発型研究プロジェクトを発足させ、着実に成果を創出しています。その中の一つである「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」が、平成20年度より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の助成を受け、文部科学省による再審査を経て、平成23年度から本格的な拠点形成を実施することとなりました。

これまで本拠点では、本学がすでに有する、あるいは開発段階にある高度なプロテオミクス解析技術を基に、主に大規模・網羅的なプロテオーム解析を可能とするための基盤の構築を進めてきました。現在、診断マーカーや創薬等の実用化に向けた研究分野を強化するとともに、企業ニーズに即した人材育成、人材活用を進めながら、新たな治療方法、診断薬、治療薬等の開発に取り組んでいます。本拠点形成においては、産学の密接な連携が不可欠です。今後も変わらぬご支援を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。



► Innovation Introduction

ユニークな一大研究 拠点の形成を目指して

拠点長
先端医科学研究センター長
平野 久
Hisashi Hirano

横浜国立大学では、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の一環として、蛋白質の翻訳後修飾異常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の形成を目指す研究を行っています。このプロジェクトでは、大学と産業界が密接に連携して研究を進め、イノベーションを指向した目標達成型研究開発システムの実現と時代を担う人材の育成に努めています。この拠点の中心となる、横浜国立大学先

端医科学研究センター新研究棟が平成24年12月に竣工し、ここで、臨床応用を目指した基礎的な研究を産学が連携して効率的に行えるようになりました。プロテオーム解析やイメージングなどの基盤技術を擁し、体系的に翻訳後修飾異常と疾患の関係を究明できる他には例のない一大研究拠点を創生したいと考えています。このプロジェクトの推進に関係の方々のご指導とご支援をお願い申し上げます。

プロジェクトの概要と目的

翻訳後修飾は蛋白質の活性、他の分子との相互作用、蛋白質分子の局在や寿命などに深く関わっています。そのため、その異常は種々の疾患の原因になることが知られています。しかし、まだ、翻訳後修飾異常と疾患については多くは明らかにされていません。この種の研究が遅れているのは、翻訳後修飾が多様であること、分析・評価手法が十分発達していなかったことなどが原因であると考えられます。そこで、横浜市立大学では、この研究を進展させるため、本事業開始以来、新規に設立した先端医学科学研究センターに横浜市立大学のプロテオミクス、構造生物学、医学、工学分野の研究勢力を結集し、島津製作所、日立ハイテクノロジーズ及びメディカル・プロテオスコープの3社と協働で蛋白質の翻訳後修飾異常を分析できる質量分析装置を中心とするプロテオーム解析技術を開発する研究を行いました。そして、研究開始後3年



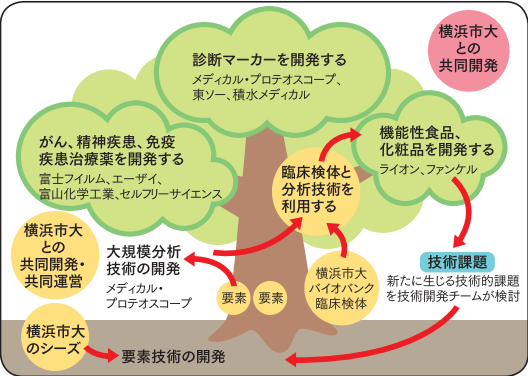
目までに翻訳後修飾解析のコア技術の開発に一定の目途をつけることができました。この技術を活用して、平成22年度からライオンおよび富士フイルムと協働で、また、平成23年度からは協働機関としてエーザイ、フアンケル、平成25年度からは東ソー、富山化学工業、積水メディカル、セルフリーサイエンスが加わり、翻訳後修飾と疾患や食品の機能性成分の関係に関する研究を進めています。

今後さらに、①様々な翻訳後修飾を効率的に同定する方法の開発、②開発された技術に応用し、疾患関連翻訳後修飾の機能解明、診断、治療の戦略策定のための研究、③ヒト検体を用いた翻訳後修飾と疾患の関わりを検証する研究、④将来の医療応用に向けた、同定済みの翻訳後修飾を効率的に検出する次世代型翻訳後修飾検出法の開発、そして、⑤創薬標的分子に対する医薬品の設計に関する研究を推進していくつもりです。

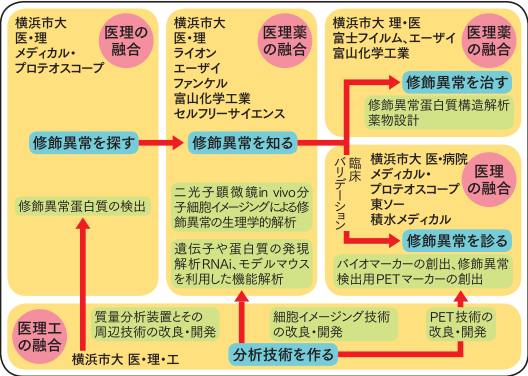
一方、先端医学科学研究センターは、バイオバンクを設置し、附属病院と臨床部門の協力を得て、インフォームド Consent と詳細な臨床データを付した罹患組織等の試料を手術時に採取し、その保存を開始しました。これらの試料を利用して、本事業で検出された疾患関連蛋白質の創薬標的分子としての、あるいは診断マーカーとしての有用性を評価し、新薬開発や診断技術の開発の迅速化を図ると共に、開発経費を大幅に低減したいと考えています。

また、本事業では、プロテオミクス医療

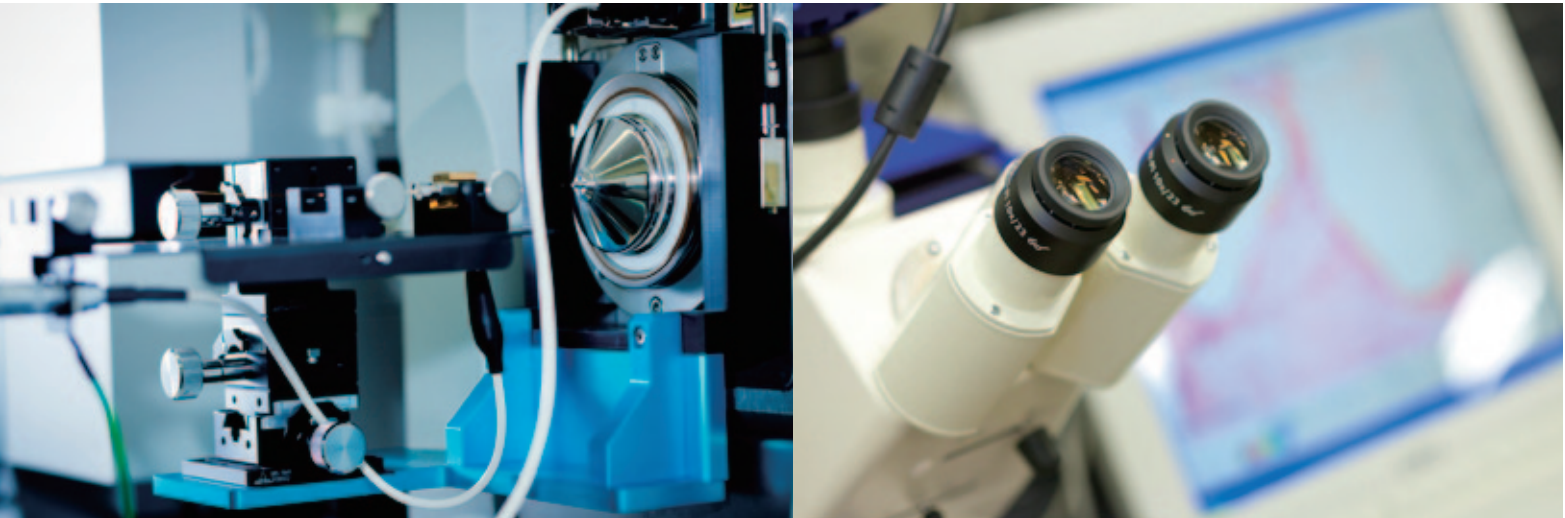
研究の協働体制



全体構想



研究を先導できる優れた人材の育成、拠点の中核になる企業の育成にも努めています。産学協働研究と人材育成を効率的かつ効果的に遂行するため、平成24年度に先端医学科学研究センター新施設が建設されました。



翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成・ロードマップ

拠点基盤技術

がん・神経疾患を中心に研究開発を展開

その他疾患への拡大

第1期 2008年～2010年
第2期 2011年～2014年
第3期 2015年～2017年

分析技術を作る

- 修飾異常蛋白質高感度検出技術の開発
- 電子捕獲解離法・水素原子移動解離法の開発
- 新規MALDIマトリックスの開発
- 修飾ペプチドのアフィニティ精製法の開発
- メンブレンチップ技術の開発等

- リン酸化蛋白質の高感度(10^{-15} M)検出法の確立
- 質量分析新規ペプチド解離法の開発
- 細胞イメージング法の開発
- FFPE組織の蛋白質分析法の開発
- メンブレンチップ技術の開発 等

- 高質量分析試料前処理方法の改良
- アセチル化、グリコシル化、脂質修飾等のプロテオーム分析法の開発
- 分子細胞イメージング法の改良
- 新規MALDIマトリックスの開発等

- 翻訳後修飾異常を効率的に検出できるシステムの実用化
- 様々な疾患と修飾の関係を解明する解析研究の事業化

修飾異常を探す・知る

- 疾患関連修飾異常蛋白質のハイスループット探索および機能解析技術の開発
- 高密度ゲノムアレイ解析法の確立
- 動物モデル、細胞モデル解析法
- *In vivo* 分子細胞イメージング技術の開発

- 5000以上のリン酸化蛋白質の検出
- 240以上の疾患関連リン酸化蛋白質の検出
- 乳がん、胃がん、前立腺がん等に関連する蛋白質の同定、機能の解明
- AMPA受容体移行障害におけるリン酸化異常の発見 等

- 1000以上の疾患関連リン酸化蛋白質の検出
- 100以上の疾患関連リン酸化蛋白質の機能解析 等

- 予防・早期発見のためのバイオマーカーの実用化
- がん・神経疾患を中心とした第2期での成果を踏まえた新薬開発のための治験の実施

修飾異常を診る

- PET生体イメージング法の開発
- MRMによる血液中のバイオマーカー検出技術の開発

- PET薬剤、PET標識化合物合成法の開発
- MRMによる血液中バイオマーカー検出技術の開発 等

- PET薬剤、PET標識化合物合成法の確立
- MRMによる血液中バイオマーカー検出技術の確立 等

- がん、神経疾患等の原因蛋白質の標識化による新たなPET診断法の確立、それによる予防・治療法の実用化
- MRMによる診断の実用化

修飾異常を治す

- 翻訳後修飾蛋白質の構造解析技術の開発

- 翻訳後修飾蛋白質の立体構造の解析技術の開発
- 翻訳後修飾による蛋白質の立体構造変化の予測技術の開発 等

- 10以上の翻訳後修飾蛋白質の立体構造の解析
- 翻訳後修飾による蛋白質の立体構造変化の予測 等

- 疾患関連翻訳後修飾異常蛋白質の構造や、構造変化予測に基づく効率的な薬物設計
- 特定の疾患を対象とする薬物スクリーニングの実施

次世代型解析技術を基盤とした「修飾異常」解析事業の展開と技術情報のグローバルな発信
修飾異常を標的にした抗体医薬の実用化
早期診断・予防マーカーの実用化
PETやMRMによる疾患の早期発見や予防につながる診断技術の実用化

10年後のイノベーション

修飾異常を検知することにより疾患の標的分子を同定する総合的技術を確立し、それに基づいた研究開発による**予防**あるいは**早期発見**の実現を目指す。具体的にはこれらの新技術、知見を活用した新規な診断機器、新しい機作に基づく副作用の少ない治療薬の開発が次々と行われ、健やかな市民生活と医療費負担の軽減が実現される。

協働機関

初期の段階では島津製作所、大鵬薬品工業、日立ハイテクノロジーズ及びメディカル・プロテオスコープの4社と、また、プロジェクト中期以降はエーザイ、積水メディカル、セルフリーサイエンス、東ソー、富山化学、ファンケル、富士フイルム、メディカル・プロテオスコープ及びライオンの9社と共同で研究を行っています。



株式会社メディカル・プロテオスコープ

当社は、質量分析法を基盤としたプロテオミクス技術を駆使して事業を展開しています。現在の事業の中心はバイオマーカー蛋白質の開発とその応用です。血液検体や手術標本の分析によって、がん治療の予後予測マーカーの同定をはじめとして多くの成果を挙げています。また、国内外の製薬企業との共同研究を通じて、創薬研究の効率化や臨床開発の迅速化など、医薬品開発にともなうさまざまな課題を克服するための総合プラットフォームを提供しています。

本拠点で開発された蛋白質の翻訳後修飾解析の手法は、当社事業を拡大するうえで重要な位置を占めています。これらの解析手法を研究機関向けの受託分析サービスにも活かしています。



ライオン株式会社

ライオン株式会社は健康科学、皮膚毛髪科学、機能性食品化学の分野で大きな実績があります。科学的に効果の裏付けがなされた機能性食品に対するニーズが増大する中、これらに対応するため新規性の高い機能性食品の開発を目指して研究を推進してきました。

本拠点ではラクトフェリンなどの機能性食品の作用メカニズムをプロテオーム解析技術によって解明する研究を行っています。主にラクトフェリンのような内臓脂肪低減に効果がある機能性食品がヒト体内で蛋白質の動態やリン酸化を介した情報伝達系に及ぼす影響について質量分析技術などを用いて解析しています。



富士フイルム株式会社

富士フイルムグループはメディカル・ライフサイエンス事業を重要な成長分野として位置づけ、総合ヘルスケアカンパニーとして「予防～診断～治療」の全領域をカバーしていくことを目指し、事業を展開しています。富士フイルムの強みである有機合成技術、解析技術、イメージング技術を始めとする広範囲な技術力を生かして、研究を強化・推進しています。

本拠点では、平成22年度から参画し、協働して研究を進めてまいりましたが、平成25年度より、免疫疾患研究チームと連携して、また新たなテーマを開始いたしました。これまでの拠点の成果を発展させ、当社の重点領域であるがん領域において新規のスクリーニングシステムの確立を目指した研究に取り組んでいます。



エーザイ株式会社

エーザイ株式会社は、革新的な治療薬を提供することにより、患者様の生命・生活の質を改善することを目的とするhhc企業です。この目的を達成するために、当社では研究開発活動をプロダクトクリエーションと位置づけ、自律性を重視したマネジメント体制のもとで創薬活動を行っています。

本拠点では横浜市立大学と複数の企業が有機的に相互連携することによって、要素技術の開発、大規模かつ網羅的な解析、疾患標的修飾蛋白質の同定、臨床研究など拠点形成に向けた研究が推進されています。当社は出口企業として、大学と協働して見出し標的に対し画期的な新薬を創出してまいります。



株式会社ファンケル

株式会社ファンケルは、創業以来『世の中の「不」の解消を目指す』ことを基本理念・姿勢としており、「安心・安全・やさしさ」の追求と常に消費者の視点に立ち、「消費者に喜んでいただくこと」がすべての基準となることを行動姿勢としています。ファンケルの研究開発においても、基本理念である「不」の解消と、徹底した消費者視点に立った商品開発であり続けることが研究理念であり、ポリシーとなっています。

本拠点の蛋白質の翻訳後修飾の高精度測定技術、大規模データ解析技術を活用し、皮膚や全身の健康状態に関連した新規バイオマーカーを探索し、新商品開発や高精度カウンセリング等への応用を目指した研究も進めています。



TOSOH 東ソー株式会社

東ソー株式会社は、クロル・アルカリ事業、石油化学事業、機能商品事業などをグローバルに展開する総合化学会社であり、機能商品事業の中核のひとつがバイオサイエンス事業です。バイオサイエンス事業では、液体クロマトグラフ関連製品や分離剤などの計測製品、並びに、糖尿病診断、免疫診断、遺伝子診断の機器や試薬からなる診断製品を開発・製造・販売しています。横浜市立大学とは、新規診断マーカーの開発で共同研究を進めてきました。

本拠点では、新規診断マーカー候補蛋白質の有用性の検証、免疫診断薬としての実用化を目指した共同研究を行っています。



富山化学工業株式会社

富山化学工業株式会社は、研究開発の重点領域を「抗感染症」「中枢・循環器」「抗炎症」の3領域に絞り込み、高い抗菌活性を持つ抗生物質・合成抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤の開発、アルツハイマー型認知症治療剤など神経細胞が障害される疾患の治療剤の開発を目指した研究を行っています。また、関節リウマチ、変形性関節炎などの抗炎症領域でも研究を行い、新薬の開発を目指しています。

本拠点では大学との協働、協働機関の優れた技術の活用により効率的な研究、開発を推進します。また医薬品開発の経験を活かして、新規化合物の臨床応用に向けて研究を進めていきます。



積水メディカル株式会社

積水メディカル株式会社は、血液凝固・糖尿病・脂質・リウマチ・感染症などの臨床検査薬の開発・製造・販売、臨床化学自動分析装置・全自動血液凝固分析装置などの販売、医薬品の活性成分である医薬原体、医薬用アミノ酸、医薬中間体の受託製造と、粘着テープ技術を応用した貼付剤の設計・開発を行っています。また、医薬品開発の研究開発支援として、薬物動態に関連する各種評価試験を研究機関から受託しています。

本拠点では薬剤感受性、多剤耐性獲得等と関連するバイオマーカーの検索を行っています。



株式会社セルフリーサイエンス

株式会社セルフリーサイエンスは「コムギ胚芽無細胞蛋白質合成技術」の事業化ならびに技術の普及を目的に設立されました。これまで、横浜市立大学との共同研究において、合成が難しいとされていたHBV、HIVをはじめとする種々のウイルス感染症関連蛋白質の合成に成功し、各種解析用高品質モノクローナル抗体作成のための抗体作成法の開発、さらに様々な相互作用因子をスクリーニングするためのアッセイ系構築から解析、阻害剤スクリーニングに成果を挙げてきました。

今後は本拠点において、HIV-1蛋白質の翻訳後修飾因子の同定、これらを標的とする薬剤スクリーニングアッセイ系の構築、新たな抗エイズ薬の開発、B型肝炎ウイルスの複製阻害剤の開発や疾患関連蛋白質の翻訳後修飾を司る責任酵素の迅速同定法の開発などの研究を進めていきます。

「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」プロジェクトの概要

事業主体	文部科学省
事業名	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
プロジェクト名	翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成
実施予定期間	平成20年度～平成29年度
総括責任者	田中 克子(横浜市立大学 理事長)
拠点長	平野 久(横浜市立大学 先端医学科学研究センター センター長)
協働機関	株式会社メディカル・プロテオスコープ／ライオン株式会社／富士フイルム株式会社／エーザイ株式会社／株式会社ファンケル／東ソー株式会社／富山化学工業株式会社／積水メディカル株式会社／株式会社セルフリースサイエンス

課題一覧

プロテオーム分析技術開発

課題名	研究分担者	
「質量分析」領域	蛋白質翻訳後修飾解析のための質量分析とその周辺技術の開発(バイオマーカー、創薬標的分子の大規模探索)	平野 久 学術院 国際総合科学群 プロテオーム科学 教授
	翻訳後修飾ペプチドのレーザー脱離イオン化質量分析による解析(イオン収量の評価と特異的分解法の開発)	高山 光男 学術院 国際総合科学群 質量分析学 教授
課題名	研究分担者	
「構造解析」領域	生体分子高次複合体の分子構造と機能翻訳後修飾と転写制御	緒方 一博 学術院 医学群 生化学 教授
	翻訳後修飾に関する蛋白質のX線解析と構造生物学	佐藤 衛 学術院 国際総合科学群 構造生物学 教授
	ポリユビキチン鎖の修飾：構造・運動・機能	木寺 韶紀 学術院 国際総合科学群 生命情報科学 教授

疾患関連蛋白質のプロテオーム解析

課題名	研究分担者	
「がん」領域	翻訳後修飾の機能解析とその異常(細胞や組織の形を決める分子機構)	大野 茂男 学術院 医学群 分子細胞生物学 教授
	幹細胞制御における翻訳後修飾の解析	谷口 英樹 学術院 医学群 臓器再生医学 教授
	ヒト発生・発達異常の分子探索と診断法の開発	松本 直通 学術院 医学群 遺伝学 教授
	翻訳後修飾にかかわる分子イメージングと臨床診断技術の開発	井上 登美夫 学術院 医学群 放射線医学 教授
課題名	研究分担者	
「精神神経疾患」領域	精神疾患における翻訳後修飾	高橋 琢哉 学術院 医学群 生理学 教授
	修飾異常蛋白質の同定、バイオマーカーの開発	五嶋 良郎 学術院 医学群 分子薬理神経生物学 教授
課題名	研究分担者	
「免疫疾患」領域	免疫系転写因子群の翻訳後修飾と機能解析	田村 智彦 学術院 医学群 免疫学 教授
	HIV蛋白質の翻訳後修飾を基盤とした新しい抗エイズ薬の開発	梁 明秀 学術院 医学群 微生物学 教授
課題名	研究分担者	
「機能性食品」領域	機能性食品が生体内の蛋白質の動態や情報伝達系に及ぼす影響	平野 久 学術院 国際総合科学群 プロテオーム科学 教授
	健康状態を反映する新規のバイオマーカーの探索とそれを用いた機能性製品の開発	大野 茂男 学術院 医学群 分子細胞生物学 教授