

Innovation

vol.13

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：産学連携「最先端技術と創造力の融合」

Collaboration Issue: Mixture of Advanced Technology and Innovation



▶ Innovation 座談会

横浜市立大学 × 株式会社セルフリーサイエンス

「企業がもつ最先端技術と 大学発の創造力が融合！」

新たな抗エイズ薬、 抗B型肝炎薬を協働で開発

梁 私達は、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遂行母体である横浜市立大学先端医科学研究センターの強みである蛋白質の翻訳後修飾プロテオミクス技術を基盤として、新たな抗エイズ薬、抗B型肝炎薬の開発を目指して研究を続けています。私の専門は微生物学で、HIV（ヒト免疫不全症ウイルス）などのウイルスがヒトの細胞内で増殖するメカニズムの解明に取り組んでいます。そして、この研究に不可欠なパートナーが、本拠地に参画いただいている株式会社セルフリーサイエンスの皆さんです。

尾澤 弊社は、無細胞で蛋白質を合成するという先進的な技術を用いて、創薬や診断技術の開発につながる数多くの研究に携わっています。梁先生とは、イノベーション

横浜市立大学
大学院医学研究科
微生物学
教授
梁 明秀
RYO Akihide



株式会社
セルフリーサイエンス
代表取締役社長
愛媛大学客員教授
尾澤 哲
OZAWA Satoshi



ンシステム整備事業がスタートする前の2005年から共同で研究をさせていただいており、愛媛大学発のベンチャー企業だった弊社が横浜市で起業したことをきっかけに、声をかけていただきました。

蛋白質を化学的に合成し 試験管の中で実験を行う

梁 私達の研究対象であるウイルスは、蛋白質と核酸の殻からできている非常に単純な構造体です。もはや生物とはいえないような存在なのですが、ひとたびヒトの細胞内に入るとさまざまな蛋白質と相互に作用し合って増殖していくのです。

松永 感染したウイルスが病気を引き起こすまでには多くのステップがあります。まず、ウイルスが細胞膜に吸着し、細胞内に侵入して増殖、その後、細胞の外に出て行きます。この各ステップでウイルス側とヒト細胞側の蛋白質が結合したり変化

したりします。このような蛋白質同士の相互作用に伴うリン酸化やユビキチン化といった化学反応が本拠点の研究テーマである「翻訳後修飾」と呼ばれるものです。私達は、その翻訳後修飾に関係する蛋白質を見つけ出し、修飾反応を再現できる実験系を単純化することを目指しています。しかし、従来の培養細胞やモデル動物を用いた実験では、多くの蛋白質が混在しており標的とした相互作用を検証するのは大変難しく、そこでセルフリーサイエンス社の技術が必要となります。

森下 DNA解析技術が進歩し、ヒトの遺伝情報はずべて解明されました。つまり、設計図であるDNAを見れば、ヒトの細胞内で発現するすべての蛋白質は化学的に合成することができます。そこで本プロジェクトでは、試験管の中でヒト蛋白質とウイルス蛋白質を合成し、目的蛋白質同士の相互作用をピンポイントで再現す

株式会社
セルフリーサイエンス
執行役員 研究開発部
統括部長 兼 製造部
統括部長
横浜市立大学
大学院医学研究科
微生物学
客員准教授
工学博士
森下了
MORISHITA Ryo



横浜市立大学
大学院医学研究科
微生物学
特任助手
松永 智子
MATSUNAGA Satoko



る検証実験を行っています。

梁 同様の反応は、培養細胞やモデル動物を用いた検証実験でも再現可能です。しかし、特定の蛋白質の構造や活性について実験を行うのは非常に難しい。その点で御社の無細胞で蛋白質を合成する技術を用いると高い精度でスムーズに検証実験を行うことができます。

尾澤 そう言っていたら大変うれしいです。ただ、私達の仕事は効率よく蛋白質を合成すること。そのため梁先生のクリエイティブイティ、つまり弊社の資産やノウハウから価値を創造するアイデアが必要なのです。

ハイスループットのスクリーニング技術

横本 試験管内で蛋白質を合成し、相互作用を調べるだけでは、新薬の開発には至りません。蛋白質同士が結合し、ウイルスが

増殖するのを阻害する化合物を探し出すのが研究の次のステップになります。

梁 ここで横浜市立大学の研究チームの役割となるのが、特定の蛋白質同士が相互に作用する組み合わせを見つけ、アッセイ系の構築を行うことです。このアッセイ系を元に創薬の種となる化合物を絞り込んでいきます。

森下 弊社は、このステップにおいて何万という化合物の中から短期間かつ少ない誤差で化合物を同定する技術も持っています。ここで同定された化合物が蛋白質の反応を阻害するかどうか、今度は梁先生の研究室で感染細胞やモデル動物を使った実験で検証します。その上で創薬につながる可能性

が極めて高いと確信できれば、最終的にその成果を製薬メーカーに持ち込みます。**横本** 製薬メーカーは私達の結果を基に数百万という化合物のライブラリーから創薬となりうる化合物をさらに高い精度で特定していきます。その後、臨床実験などを繰り返し行って、やっと新薬ができてくるのです。

森下 つまり、横浜市立大学の皆さんが構築したアッセイ系を弊社の技術で検証し、製薬メーカーに引き渡す。その仲介役を担当するのが弊社の役割と言ってもいいでしょう。

拠点内の活発な横の連携も他の研究機関にはない強み

松永 現在、森下さんには横浜市立大学の客員准教授に就任していただいております。デイスカッションの場が増えることで研究スピードが格段に向上しています。

株式会社
セルフリーサイエンス
執行役員
営業統括部長
横本 敬紀
YOKOMOTO Keiki



森下 梁先生の働きかけでがんや自己免疫疾患といった他の疾患の研究課題においても弊社の技術を使っていたいております。こういった横の連携ができるのも本拠点の特長だと思えますね。

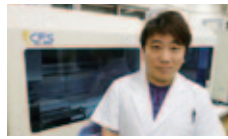
尾澤 また、横浜市立大学が持つ「バイオバンク」も大きな強みといえるでしょう。ここに集まる豊富な臨床検体は、一企業では入手できないもの。病院を併設する大学ならではの大変貴重なリソースだと思えます。

梁 現在、HIV感染者は世界中で3千万人を超えていて、毎年数百万人が新たに感染している状況です。それだけに、抗エイズ薬の開発は社会的インパクトの大きい研究です。おかげさまで本プロジェクトの研究成果は、学会でも着実に評価されています。本拠点から世界に向けて、新しい抗エイズ薬を送り出す日もそう遠くないと信じて日々邁進しています。

▶ Innovation Message

拠点を支える若手研究者たち

先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラムで重要な役割を担う若手研究者を紹介します。



彌生 吉広

株式会社セルフリーサイエンス
営業部受託グループ
係長

A1. 梁教授の研究室と協働研究を行い、合成が困難なウイルス関連蛋白質について、コムギ無細胞蛋白質合成技術を用いて調製法の検討を行い、効率的な合成方法を確立してきました。合成した蛋白質を用いてモノクローナル抗体作製や相互作用因子・阻害剤のスクリーニング解析につなげております。

A2. 同拠点で蓄積された先端知的基盤にアクセスできることは当社にとって大きなメリットであると感じています。また、協働研究から見いだされたさまざまな知見は、当社のコムギ無細胞蛋白質合成技術のブラッシュアップとなっていると思います。

A3. 当社の技術を創薬へとつなげていくと同時に、参画されている先生方や企業との連携を今後さらに深めていきたいと思っています。コムギ無細胞蛋白質合成技術はさまざまな由来生物種や蛋白質種を限定せず、研究用途に広く利用されております。今後より一層多くの方に利用していただき、本拠点の発展に貢献できるよう努めてまいります。

- Q1. 拠点ではどのような研究活動に取り組んでいますか？
Q2. 拠点に参加して感じたことをお聞かせください。
Q3. 今後の目標をお聞かせください。



宮川 敬

大学院医学研究科
微生物学
助教

A1. ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス感染症に対する新規創薬に向けた基盤研究に取り組んでいます。具体的には、ウイルス蛋白質の翻訳後修飾を標的にすることで薬剤耐性ウイルスの出現リスクを抑制できる、新規抗ウイルス薬の開発を目指しています。セルフリーサイエンス社の技術は毒性のあるウイルス蛋白質でも合成可能なので、さまざまなアッセイ系に活用しています。

A2. ウイルス学は医学、薬学を始め、生化学や分子生物学など多様な学問と密接しています。拠点にはこれらのさまざまな分野の専門家や企業、研究機器が集結しており、効率的な研究を遂行できるだけでなく、最先端のトランスレショナルリサーチを実現する上でも理想的な環境があると思います。

A3. 最先端の研究領域で活躍する研究者と議論できる環境を活かして、現在携わるプロジェクトを迅速に進めます。新薬開発はもちろんですが、宿主蛋白質とウイルス蛋白質の複雑な相互作用を解明することで、エイズやB型肝炎の病態進行メカニズムの一端を解明したいと思っています。

▶ Innovation Information

プロテオーム医療創薬研究会

第46回 2013年5月29日(水)

演題 「From proteins to Human Biology:how the Human Proteome Project might inspire Human biology research?」
演者 フランス原子力・代替エネルギー庁、ヒトプロテオーム機構会長 Pierre Legrain 先生

第47回 2013年9月16日(月)

演題 「The Evolution of Technology in Proteomics」
演者 Ruedi Aebersold Professor,ETH Zurich Institute of Molecular Systems Biology
Amos Bairoch Professor,Swiss Institute of Bioinformatics
Shabaz Mohammed Assistant Professor, University of Oxford
Yu-Ju Chen Research Fellow,Institute of Chemistry,Academia Sinica
Andrew H.-J.Wang Distinguished Research Fellow,Institute of Biological Chemistry (IBC),Academia Sinica
Ray Owens NDM Senior Research Fellow,University of Oxford
横浜市立大学 生化学 教授 緒方一博

第48回 2013年9月20日(金)

演題 「The effects of amyloid-beta on glutamatergic synapses」
演者 Helmut W. Kessels Ph.D.
Netherlands Institute for Neuroscience Department head

第49回 2013年11月11日(月)

演題 「新しい非中心体性微小管制御メカニズム、およびその神経変性疾患との関連」
演者 横浜市立大学 生命医学研究科 細胞医学部門 分子細胞医学研究室 准教授 鈴木厚先生

第50回 2013年12月3日(火)

演題 「Imaging signal transduction in single dendritic spines」
演者 Max Planck Florida Institute for Neuroscience
Scientific Director 安田涼平先生

第51回 2013年12月12日(木)

演題 「コムギ無細胞系を基盤とした膜タンパク質合成・精製および抗体作成技術と、絶対定量質量分析内部標準試料への活用」
演者 愛媛大学・プロテオサイエンスセンター 教授 澤崎達也先生

第52回 2014年1月27日(月)

演題 「転写因子Ets1のリン酸化によるDNA結合活性制御機構の速度論的解析～表面プラズモン共鳴法(SPR)を用いて～」
演者 横浜市立大学 生化学 助教 椎名政昭 先生
演題 「新型表面プラズモン共鳴測定装置(BiacoreT200)の機能と最新アプリケーション」
演者 GEヘルスケア・ジャパン株式会社 ライフサイエンス統括本部サイエンティフィックサポート営業部 鯉沼正美氏

第53回 2014年4月25日(金)

演題 「バイオ医薬品の開発及び製造と質量分析」
演者 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長 川崎ナナ先生

第54回 2014年5月16日(金)

演題 「バイオバンクの取組みと今後の血液バンク事業に向けて」
演者 バイオバンク室長 寺内康夫先生(内分泌・糖尿病内科学 教授) 病理バンク副室長 大橋健一先生(病態病理学 教授)

第55回 2014年6月6日(金)

演題 「創薬研究とプロテオミクス」
演者 アステラス製薬株式会社 バイオサイエンス研究所 専任理事 横田博之氏

研究成果

五嶋教授ら研究グループが神経回路形成の新たなメカニズムを解明!～神経再生や認知症の克服に向けて～

(平成26年3月6日)

詳しくは、
http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/goshima_2014_3.html
をご覧ください。