

Innovation

vol.14

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「革新的バイオマーカーの開発」

Collaboration Issue : Development of Innovative biomarker

横浜市立大学 × 東ソー株式会社

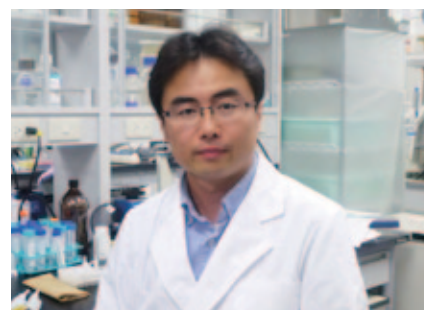
「先端技術の融合によって加速される新規診断マーカーの開発」

診断マーカー候補蛋白質の探索と評価

荒川 私たちは、この拠点の基盤技術を使って新しい診断マーカーを探索しています。その中で卵巣明細胞腺がん細胞で特異的に発現が高まる蛋白質が細胞の培養液中に分泌されることを見いだしました。この蛋白質は、卵巣明細胞腺がんの患者さんの血清でも増加していました。そのため、これのがんの血清診断に利用できる可能性があると考えました。しかし、診断マーカーとして実用化するためには、多くの患者さんでこの蛋白質が増加することを証明す

横浜市立大学 大学院生命医科学研究科
生命医科学専攻 助教

荒川 憲昭
ARAKAWA Noriaki



る必要があります。貴社は、診断マーカーのアッセイのための高度な技術をお持ちです。ので、それを利用すれば、診断マーカーの実用化が視界に入ってくると思いました。

大竹 はい、当社は、診断マーカー候補の有用性を評価することができると高親和性抗体の作製や免疫診断システムの技術基盤を持っています。学会で荒川先生の発表を伺ったとき、先生が見いだされた蛋白質は、血清中の診断マーカーとしてとても有望なものだと確信しました。当社の技術を利用することによって、診断マーカーの実用化への道が拓かれると思いました。そこで、横浜市大とタッグを組んで診断マーカー開発に乗り出しました。

荒川 貴社の参入によって、研究ベースが飛躍的にアップしました。抗体ベースの測定系を構築して下さったので、数百人分の検体中の診断マーカー候補蛋白質を一気に分析することができました。その結果、私たちが見いだした蛋白質が卵巣明細胞腺がんの診断に利用できる可能性がと

ても高いことがわかりました。すでに研究は、実用化を目指した臨床検証を行う段階に入りました。貴社とタイアップしなかったら、短期間でここまで研究が進展することとはなかったと思います。

大竹 私も横浜市大との協働がポイントだったと思います。この研究拠点の体制は診断マーカー開発にとって極めて効果的なものです。荒川先生のグループがマーカー候補の探索と絞り込みを行う、当社が抗体ベースの測定系を構築する、医学部産婦人科の宮城悦子先生のグループが臨床情報を付した質の高い臨床検体を提供する、というシステムができています。このようなシステムは、卵巣がん以外の疾患でも構築され、実績を挙げています。

新しい診断マーカーアッセイ系の開発

荒川 貴社と協働研究を行う過程で、抗体を用いたバイオマーカーアッセイ系より、さらに簡便で高感度な測定系を開発する必要がありますかと思われました。そこで、抗体ではなく、質量分析装置をベースにした方法を開発したいと考え、血液中のマーカー候補を高親和性抗体で濃縮する技術（東ソーのモノを集める技術）と、MRM質量分析で検出する技術（横浜市大の質量分析技術）を組み合わせた方法（IP-MRM法）の開発に取り組みました。当初は、装置の安定性や定量性に問題が出ましたが、前処理法を最適化することで、ピコグラムレベルの血清蛋白質も正確に定量できるようになりました。

大竹 一般に行われているサンドイッチ

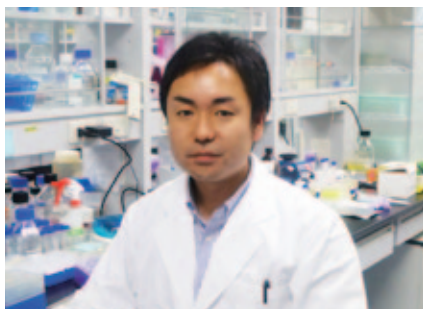
ELISA法は二種の抗体が必要であり測定系の構築に時間がかかること、疑陽性シグナルが問題になることがあり、複数のマーカー候補に対して同時並行で分析できる高性能な測定系を構築することは非常に困難です。現在開発を進めているIP-MRM法により角度の高いマーカーを絞り込むことができれば、効率的なアッセイが可能となります。ですから、当社としてもこの技術の開発には大きな関心を持っています。

荒川 イノベーションシステム整備事業によって、短期間で優れた診断マーカーの開発が可能になる拠点が形成されつつあることは、今回の診断マーカー実用化研究で明らかになったと思います。

大竹 最先端の技術を融合させて、新たな診断テクノロジーへとつなげることができ「場」としても、本拠点形成の意義は大きいと感じています。拠点発の新規診断マーカーの実用化に向けて前向きに取り組んで行きたいと思っています。

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部
開発部 システムG

大竹 則久
OTAKE Norihisa



横浜市立大学 × 積水メディカル株式会社

「膵がん治療効果予測 マーカーの同定および 産業応用に向けて」

積水メディカル株式会社 薬物動態研究所
研究開発室長

大原 利成
OHARA Toshinari



性に関わる分子の探索に取り組んでいます。

谷口 膵がんは、5年生存率が約6%と極めて予後の悪い難治がんです。膵がんは化学・放射線療法に抵抗性を示すことや浸潤・転移が高頻度に生じることから、がん幹細胞の存在が強く示唆されています。膵がんの治療成績を向上させるためには、膵がん幹細胞の特性を明らかにし、がん幹細胞を標的とした治療法を開発することが鍵と考えられています。我々は膵がん幹細胞の治療抵抗性に着目し、そのメカニズムの解明を進めています。膵がん幹細胞の治療抵抗性を阻害することにより、従来の治療法では低感受性の再発・転移巣についても有効な治療法が開発できるのでは無いかと期待しています。

大原 当社としては、膵がん幹細胞の治療抵抗性に関わる分子を特定することによって、膵がん治療効果予測マーカーの開発につなげていきたいと考え、協働機関とし

て拠点形成プログラムに参画しています。特に谷口教授との協働研究においては、分析の対象となるヒト膵がん幹細胞の検体を安定的に入手するために使用されているヒト膵がんゼノグラフィに大きな期待を寄せています。

膵がん幹細胞で特異的に発現する薬剤排出トランスポーターを発見

谷口 そもそも抗がん剤の排出に関わるトランスポーターなどの膜タンパク質では、遺伝子発現レベルと蛋白質量の相関性が低く、蛋白質レベルでの評価が必須であるとされてきました。そこで、本学の平野久教授および東北大学大学院薬学研究科の寺崎哲也教授との協働研究でトランスポーター80分子に対する絶対定量プロテオーム解析系を確立。ヒト膵がんゼノグラフィを対象として、抗がん剤の排出に関わるトランスポーターのmRNA量と蛋白質量の相関性を調べた結果、両者に大きな乖離があることがわかりました。

このヒト膵がんゼノグラフィ担当がんマウスに膵がんの治療薬ゲムシタビンを投与し、治療抵抗性膵がんモデルを作製、絶対定量プロテオーム解析を行い、発現が亢進するトランスポーターを見いだすことができました。

大原 今後、谷口先生との協働研究で見つかった膵がん幹細胞特異的なトランスポーターについて、これらの分子の役割を明らかにするとともに、臨床検体での発現と

予後との相関性を明らかにしたいと考えています。これにより、膵がんの抗がん剤治療効果予測マーカーの開発を進めたいと考えています。しかし、このようなヒト膵がんゼノグラフィを用いた研究を当社が独自で行うことは困難です。本拠点形成プロジェクトに協働機関として参画し、横浜市立大学と協働して研究を進めることの意義は非常に大きいと考えています。

谷口 そういつていただけるとたいへんうれしいです。膵がんの抗がん剤治療効果予測マーカーが開発され、複数の膵がん治療薬の中から患者さんに適した薬を選ぶ事ができる様になれば、膵がんの治療成績の向上が期待できます。ぜひ膵がん治療の発展に貢献できるような新たな発見を本拠点から生み出しましょう。

横浜市立大学 大学院医学研究科
臓器再生医学 教授

谷口 英樹
TANIGUCHI Hideki



▶ 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。

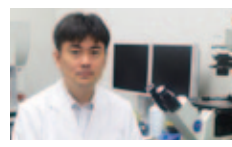


明庭 昇平
東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部
開発部 システムG

A1. プロテオーム解析の平野研究室との協働研究で、質量分析を用いた新規バイオマーカーの探索に取り組んでいます。私は、より効率的にマーカー候補の臨床的有用性を評価するため、質量分析を用いた測定系を構築・検証しています。有用性が認められたものについては、弊社で新規診断薬としての開発を進めています。

A2. 初めに驚いたのは、弊社単独では準備できない設備の充実度です。多数の質量分析装置が取り揃えられ、そのノウハウを学べる環境というものはとても貴重に感じています。また、臨床医の先生と連携が取りやすいという点も大きなメリットです。臨床現場の意見をお伺いしながら、より有用な診断薬の開発を進めたいと思っています。

A3. マーカー候補に挙げられる分子は数多く存在しますが、医療現場のニーズを満たし製品化に至るものはごく僅かです。臨床医・先端研・企業が連携した本拠点の強みを生かし、患者様の負担軽減や効果的な治療に役立つ診断薬を、よりスピーディーに開発していきたいと考えています。



上野 康晴
横浜市立大学 大学院医学研究科
臓器再生医学 助教

A1. 難治癌である肝癌の革新的治療法・診断法の開発に向けた研究に取り組んでいます。臓器再生医学教室で培った幹細胞の特性評価系と当拠点で構築されている包括的なプロテオーム解析系を組み合わせることにより、ヒト肝癌幹細胞の治療抵抗性に関わる分子の同定を進めています。癌幹細胞の治療抵抗性機構を明らかにすることは、肝癌の新たな治療法の開発する上で、非常に重要であると考え、研究に力を注いでいます。

A2. 本拠点では、包括的なプロテオーム解析系やトランスクリプトーム解析系など、先進的な研究環境が整っていると実感しています。例えば、拠点内には様々なタイプの質量分析装置が整備されており、専門スタッフの支援を受けながら、定量解析や翻訳後修飾解析などの多岐に渡る解析を行うことが出来ます。また、研究室の枠を越えて異分野の研究者と意見交換を行う機会も増えています。研究を推進するための適切な条件が揃っていると思います。

A3. 本プログラムでは薬物動態に精通した積水メディカル株式会社の方々と議論を通じて多くのことを学ばせていただいています。企業・大学が双方の強みを生かして研究開発を進展させ、実社会に役立つ新たな医療の開発に向けて研究に励みたいと思います。

▶ Innovation Information

「進む新しい医療研究拠点の形成」を発行しました！

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」プロジェクト成果報告書を発行しました。

本プロジェクト開始より5年間の研究成果及び今後の事業展開、拠点の将来構想について整理し、本拠点へのご理解を深めて頂けるよう報告書として取りまとめています。



「先端融合領域イノベーション創出拠点形成」プログラム 平成26年度中間評価が行われます。

本プログラムの採択から7年が経過し、中間評価が以下の通り行われます。

今回の中間評価では拠点形成及び成果創出の2つの側面から評価が行われます。

現地調査

日時 平成26年10月22日(水) 10:00～16:00
場所 横浜市立大学

評価作業部会(最終ヒアリング)

日時 平成26年11月26日(水) 13:00～
場所 JST 東京本部別館

(〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町)



先端融合キャラ
さきつちよ