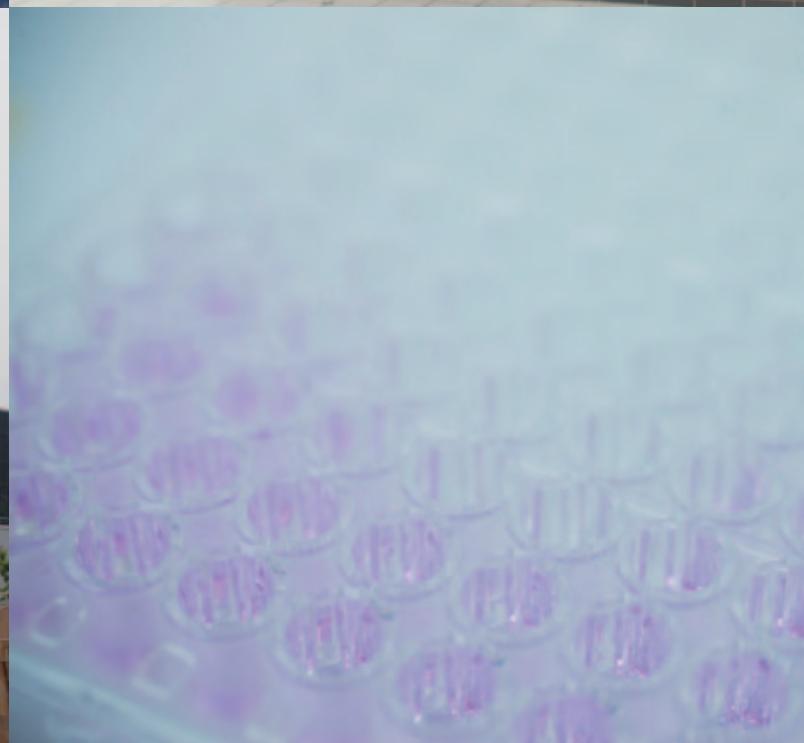


vol.16

Innovation

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「プロテオミクス革命」

Collaboration Issue : Proteomic revolution

Innovation 座談会1

横浜市立大学 × 富山化学工業株式会社

脳の可塑性に基づいた リハビリテーション効果 促進薬の開発

富山化学工業株式会社 総合研究所

薬理研究部 第四グループ

グループマネージャー

奥田 智博

OKUDA Tomohiro



確認されており優れた薬物動態学的プロファイルを持つ化合物群を自社保有化合物ライブラリーから選別し、本拠点で構築された動物モデルを用いた医薬品候補物質スクリーニングに供して参りました。

「可塑性作動薬」という 全く新しい概念の革命的薬剤

よつて放出されると受けての神経にある AMPA受容体に結合し情報が伝達されます。シナプスに可塑的な変化が起こるときにAMPA受容体がシナプスに移行し、これが様々な学習行動に必要であることを私は動物モデルを用いて突き止めてきました。動物に外界からの刺激が入り、脳に変化が起こるときにこのAMPA受容体のシナプス移行が起きるわけです。

富山化学工業が所有している化合物を探索したところ、このAMPA受容体シナプス移行が促進される化合物を見つけることに成功しました。

AMPA受容体シナプス移行が 促進される化合物を見つける

高橋 私はこれまでに、シナプスの可塑性の研究をしてまいりました。「可塑性」とは「外界からの入力に反応して変化していく」脳の性質のことです。この現象は記憶、学習を含めた多くの行動の基盤になっていることが知られています。可塑性という現象はさまざまな角度から研究されていますが、脳内のシナプスにおいて中心的な役割を果たしているグルタミン酸シナプスに焦点を当てて私は研究をしてまいりました。グルタミン酸が刺激に

た。当社はこれまでに、神経系への作用が

化合物ライブラリーからの医薬品候補化合物の探索や、新薬の開発に取り組んでおりましたが、本拠点では、精神神経疾患研究チームの高橋先生と連携してAMPA受容体のシナプスへの移行を促進する作用を示す化合物のスクリーニングに参画しております。もともとこのテーマによる協働研究は富士フイルム株式会社が中心となつて進められてきたのですが、平成25年から当社が引き継ぐことになりました。当社はこれまでに、神経系への作用が

「視覚剥奪動物の体性感覺野の機能が向上し、この際にAMPA受容体のシナプスへの移行が促進する」ということを見いだしました。この現象は、「脳機能の一部が失われた際に、これを代償する機能が残存領域の可塑的変化により発現する」ということを意味しており、まさにリハビリテーションの発想そのものだと思つたわけです。

これが、「AMPA受容体シナプス移行促進作用を有する化合物が脳卒中後のリハビリテーションの効果促進作用を有するのではないか?」という発想に至る基盤になつた研究です。すでに動物モデルでは有望な結果が出つつあり、このままで大きく

ければ世界の社会構造が変わるほどの大きなインパクトがあると期待しています。また、科学的根拠がしっかりとある神経系の薬剤は「補充療法」というわかりやすい概念のもとに開発されたDopamineというパーキンソン病治療薬以来半世紀以上出ていないと思います。基礎的研究の蓄積が可塑性の分野ではかなり大きくなつてきており、臨床応用を目指す時期がきていると

奥田 今後は治験の推進等を含めた大学との協働体制をさらに強化し、一刻も早く患者さんの手元に届けられるよう努力していきたいと思います。

1+1が1000にもなる 化学反応が起きるプロジェクト

剤であり、さらに「可塑性作動薬」という全く新しい概念の革命的薬剤になります。

高橋 本研究は「研究の質は高いが製品化、実用化という発想が乏しい」大学と、ライ

ブラー等のソース、製品化、実用化の方

法論と発想を持つ一方で基礎研究の基盤が限られている企業とが組むことによつてはじめて可能になつたものであり、お互いの強み、弱みを補い合い、1+1が1000にも10000にもなる化学反応が起きていることを実感させるものです。是非とも成功させて今後の日本におけるトランスレーショナルリサーチのあり方の模範となればいいと思っています。

奥田 今後は治験の推進等を含めた大学との協働体制をさらに強化し、一刻も早く

患者さんの手元に届けられるよう努力し

ていきたいと思います。

奥田 今後は治験の推進等を含めた大学との協働体制をさらに強化し、一刻も早く患者さんの手元に届けられるよう努力していきたいと思います。

奥田 今後は治験の推進等を含めた大学

との協働体制をさらに強化し、一刻も早く

患者さんの手元に届けられるよう努力し

ていきたいと思います。

奥田 今後は治験の推進等を含めた大学

Innovation 座談会2

横浜市立大学 × 富士フィルム株式会社

产学協働によって 加速される新規 抗がん剤の開発研究

おり、有望なヒット化合物を見つけており
ますが、富士フィルム株式会社は、新規薬
剤の候補となる化合物ライブラリーを多
数お持ちですので、产学協働によつてさら
なる開発研究の加速が期待されています。

がん幹細胞を標的とした 抗がん剤スクリーニング

原 当社は、平成22年度から横浜市立大学
における翻訳後修飾プロテオミクス医療
研究拠点形成プログラムに協働機関とし

て参考し、精神神経疾患研究チームの高橋
教授と協働して、精神疾患治療薬の開発研
究を進めて参りましたが、平成25年度より

当社の重点領域であるがん領域において
梁先生との連携による協働研究を開始し、
新しいスクリーニングシステムの確立と

これを用いた抗がん剤の開発研究に取り
組んでおります。梁教授が構築された人
工がん幹細胞モデルは画期的であり、がん
幹細胞を標的とした抗がん剤スクリーニ

ングに適していますので、この系をさらに
展開させることによって治療薬の開発に
結びつけたいと考えております。

梁 すでに我々は先行研究として、植物天
然物由来の化合物ライブラリーの中から
がん幹細胞の特性である自己複製能や未
分化維持能、腫瘍形成能を阻害するものの
探索を行いました。1次スクリーニングで
細胞増殖を阻害する化合物を見つけ、さら
に悪性度の高い細胞株を用いた2次スクリ
ーニングによって候補化合物を絞り込

み、そのうち最も強く細胞増殖を抑制した
化合物について、さらに詳細な解析を行
いました。その結果、この化合物はがん幹細
胞の腫瘍原性と未分化性を阻止する活性
を持つものであることを確認しています。
今後このヒット化合物については、周辺化
合物の構造活性相関情報を集めるととも
に構造の最適化を進めたいと思われます。

富士フィルム株式会社 R&D統括本部
医薬品・ヘルスケア研究所 統括マネージャー

秋原 真二
HAGIWARA Shinji



独自の分析やイメージングの 技術もさらに役立てたい

梁 がんの治療においては、治療抵抗性を
示すがん幹細胞の存在が示唆されており、
これをいかに抑え込むかが重要な課題で
す。そこで我々は、がん幹細胞の特性であ
る自己複製能、未分化維持能、腫瘍形成能
に関わる蛋白質翻訳後修飾を解明すると
ともに、これを標的とする新たな抗がん剤
のスクリーニングを行うことを目的とし
てヒト人工がん幹細胞モデルを独自に開
発しました。すでに我々は、このシステム
を用いた薬剤スクリーニングを開始して

富士フィルム株式会社
R&D統括本部
医薬品・
ヘルスケア研究所
統括マネージャー

原 健史
HARA Takefumi



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

萩原 我が社は、有機合成技術を生かした

化合物ライブラリーの展開は最も得意と
するところですので、横浜市立大学との産
学協働によつて新しいコンセプトに基づ
く抗がん剤の開発研究に十分力を發揮で
きると思つております。梁先生は、これま
での研究において、植物天然物由來の化合
物ライブラリーをスクリーニングしヒッ
ト化合物を得ておられます。今後当社は
横浜市立大学と協働してさらに周辺化合
物の合成とスクリーニングを展開し、実用
化に向けた最適化を行つて参りたいと思
います。また、上記の薬剤評価系を用いて、
我が社独自の化合物ライブラリーを活用
した大規模スクリーニングも併せて推進
して参ります。また当社は有機合成技術以
外にも、各種の解析技術、イメージング技
術を始めとする広範囲な技術を持ってお
りますので、得意分野の力を生かして本拠
点の形成に寄与したいと考えております。

▶ 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。



西川 裕輝

富士フィルム株式会社
R&D統括本部 医薬品・ヘルスケア研究所
薬学博士

- 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。



阿部 弘基

横浜市立大学大学院
医学研究科 生理学教室
特任助手

A1. 微生物学・分子生体防御学、梁教授の研究室との協働研究で新規抗がん剤の研究開発を行っています。梁教授研究室では人工がん幹細胞モデルの開発に成功しており、このモデルを利用して新たな治療薬の開発へ繋げることが目的です。現在はこの細胞の幹細胞性、既存の抗がん剤への薬剤耐性の検討を行いつつ、弊社の化合物ライブラリーを用いて化合物スクリーニングを行っています。

A2. 手技手法の細かい点から、研究の進め方の大きな点まで、幅広い知識や経験に裏打ちされた梁教授研究室の方々と、気さくに議論させて頂けることは非常に刺激になっています。また、少数精鋭で効率よく研究を進められることも、R&Dの生産性の低下が叫ばれる昨今、見習いたいと感じています。

A3. 近年、がんの再発・転移の原因としてがん幹細胞の存在が提唱されています。梁教授研究室で開発した人工がん幹細胞モデルを利用することで、再発・転移へと切り込み、がんの根治を実現できるような画期的な新薬の創出に繋げたいと考えています。アカデミアのシーズ(種)から果実へと結実させ、患者様に届けられるように研究を行っていきたいと思います。

A1. 介護の原因の大部分が脳卒中後遺症という現状があり、急性期治療が発達した現在でも、脳卒中は依然として「治らない病気」です。脳卒中の患者さんが「歩いて家に帰り、もとの生活を送ることができる」という、「リハビリーションの効率を高める」という新しい考え方に基づいた治療薬の研究・開発に取り組み、脳卒中が「治る病気」になることを目指しています。

A2. 自身の神経内科診療での経験や問題意識を、基礎医学研究者や製薬企業の研究者と意見を交わしながら創薬の研究・開発という形に変えていく過程で、「基礎科学の知見を直接創薬につなげて臨床的課題を解決する」という実践的な思考の枠組みを学ぶ事ができています。

A3. 具体的な計画に基づき数年以内に本研究を臨床実験まで進め、多くの患者さんに「リハビリテーション促進薬」を提供できるようにすることが最初の目標です。さらに、本拠点での経験を生かして、適切な動物モデルに基づいた理論的な創薬を様々な難治性神経疾患を対象に展開し、神経内科診療やリハビリテーション診療の発展に貢献していきたいと思っています。

▶ Innovation Information

第1回拠点運営会議を開催しました

平成26年9月4日(木)、福浦キャンパスにおい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」拠点運営会議が開催されました。今回は、10月より予定されている中間評価に向けて改めて本拠点の目的と成果を共有するとともに、協働機関の要望をお伺いすること目的に開催されました。本学の拠点参画研究者に加え各協働機関の皆様にご参加いただき、参加人数49名の会議となりました。

本拠点の総括責任者である田中理事長から開会挨拶があった後、拠点長の平野教授より、研究棟増設や先端医科学研究中心における専任教員の採用、バイオバンク等のシステム改革を中心とした拠点形成の現状が説明されるとともに、拠点全体の研究の進捗状況が報告されました。また、産業連携の強化のご要望をうけたことを踏まえ、具体的な取り組みが提案されました。協働機関の皆様や諮問委員の先生からは、拠点機能・活動の継続性に向けた取組みを強化していくべきとのご意見をいただくとともに、他拠点での取組みのベンチマークや本拠点で培われた技術と他技術との比較により、市大でしか実現できない成果の創出と拠点形成をしていくべきとのアドバイスをいただきました。

田中総括責任者からは、中間評価での高い評価を目指すとともに拠点形成に向け大学としても投資を継続する方針が示されました。今後の拠点形成と中間評価に向けて大変有意義な場となりました。

今後も、引き続き協働機関との連携を深めるとともにさらに拠点化を推進し、ミッションステートメントの達成に向けまい進してまいります。

Topics

田村智彦教授らの研究グループが、白血球の分化において貪食細胞への運命を決定するタンパク質の働きを解明!

(2014年9月19日)

www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamura_201409.html
免疫学 田村智彦教授や黒滝大翼助教らの研究グループは米国国立衛生研究所と共同で、転写因子IRF8による貪食細胞への分化決定の分子メカニズムを解明しました。

プロテオーム医療創薬研究会

第56回 2014年7月1日(火)

演題 「新規がん抑制遺伝子FLCNの機能解析」
演者 熊本大学大学院先導機構 国際先端医学研究拠点施設 特任准教授 馬場理也 先生

第57回 2014年8月29日(金)

演題 「リン酸化プロテオミクスを用いた細胞内情報伝達の解明: 統合的医科学研究に向けて」
演者 徳島大学 藤井節郎記念医科学センター 細胞情報学分野 特任教授 小迫英尊 先生

第58回 2014年9月9日(火)

演題 「Progression of synucleinopathy in Lewy body diseases」
演者 Department of Biomedical Science and Technology Konkuk University(建国大学), Seung-Jae Lee, PhD