

Innovation

vol.02

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：拠点を支える若手研究者

Young researchers supporting the project research center



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

母乳に豊富な蛋白質 ラクトフェリンが 内臓脂肪を減らし、 生活習慣病を予防する

日本ラクトフェリン学会 富田賞受賞
ライオン株式会社 研究開発本部 生命科学研究所
鳥取大学 大学院 医学系研究科 卒業

藤崎 央子



内臓脂肪量が有意に減少！ メタボ対策の切り札に

「ラクトフェリン」をご存知だろうか？

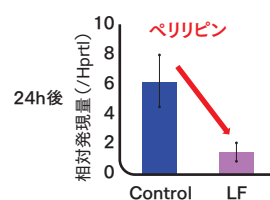
これは、哺乳類の乳や人の唾液、涙などに含まれる蛋白質の一種で、なかでもヒトの母乳に多く含まれている。特に出産直後の初乳では、蛋白質中の約10〜30%を占めるといわれている。

母乳に多いことから免疫力ばかりが注目されてきたラクトフェリンだが、投与すると内臓脂肪量が明らかに減ることが、ライオン株式会社の歯周病菌研究で明らかになった。動物実験で偶然に発見されたものだったが、人体への投与実験でも、約2ヵ月で内臓脂肪が有意に減少したという。

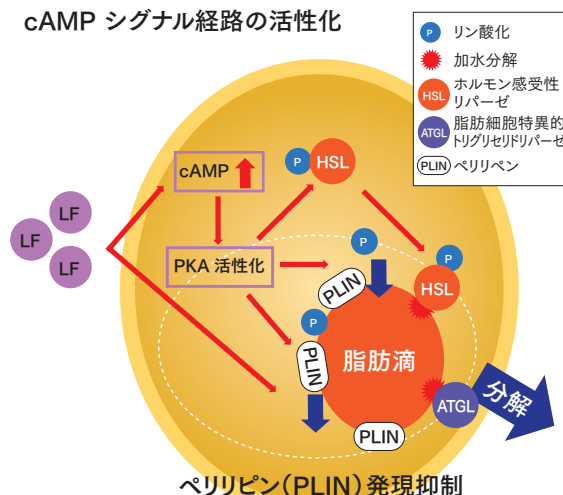
過剰な内臓脂肪はメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）の原因となり、高

ラクトフェリン(LF)添加後の経過

脂肪細胞の遺伝子発現変化



cAMP シグナル経路の活性化



上.ラクトフェリンを添加後、脂肪の分解を妨げる蛋白質であるペリリピンの発現量が大幅に下がった。下.添加後、脂肪分解に重要なシグナル伝達物質であるcAMP濃度が上昇。一方でペリリピンの発現量がおさえられる。結果、脂肪滴の分解が促進される

脂肪分解の仮説が証明され、 学会の賞を受賞

入社と同時に生命科学研究所に配属された藤崎さんは、「ラクトフェリンの脂肪分解メカニズムを解明する」という課題を与えられる。

「なぜラクトフェリンを摂取すると内臓脂肪が減るのか、メカニズムの仮説を立てて証明していくのですが、ラクトフェリンの遺伝子を網羅的に解析する必要があったため、一気に3万〜4万件の遺伝子発現を分析しなければなりませんでした。コンピュータ画面にあふれる情報から、特に変化の激しいデータをピックアップし、既存データと比較するのは、地道で気が遠くなるような作業でした」

このとき、藤崎さんは次のような仮説を立てた。ラクトフェリンが脂肪細胞に接触したとき、特定の条件下でc（サイクリック）AMPシグナル経路と呼ばれる脂肪分解に重要な経路が活性化される。一方で、ラクトフェリンは脂肪の分解を妨げる蛋白質であるペリリピンの発現を抑制し、ますます脂肪細胞の分解が進む、というものが結果として、この仮説が当たった。

「ラクトフェリンを添加したあと、細胞内のcAMP濃度が上昇し、ペリリピンの発現量が減れば、脂肪分解メカニズムの活性化が証明されます。実際、添加9時間後に大きくcAMP濃度が上がるのを見たときは、本当にうれしかったですね」

この研究は2010年の日本ラクトフェリン学会応用部門で賞を受け、現在は受容体（レセプター）や、さらに下流のシグナルへと研究が進んでいる。

「ラクトフェリンは実験結果が明確に現れる珍しい素材です。それでも大学の先生方のご指導がなければスムーズな研究成果は難しかったと感じています。当社はイノベーションシステム整備事業の協働機関のひとつ。協働企業の研究者のひとりとして、これからも社会に役立つ研究を続けていきたいと思っています」

国内有数の設備で 研究ができる幸せ。 いつかこの基礎研究を 新薬開発につなげたい！

日本電気泳動学会 奨励賞受賞
横浜市立大学 先端医科学研究センター 特任助手

野村 文子



動脈硬化症の原因を 活性酸素の働きから解明

横浜市立大学先端医科学研究センターでは、白衣を身につけた女性研究者の姿を数多く見ることができる。特任助手・野村文子さんもそのひとり。横浜市立大学大学院国際総合科学研究科の修士課程在学中より一貫して活性酸素による蛋白質の変化について研究を続け、2011年11月、日本電気泳動学会で若手研究者を対象とする奨励賞を受賞した。

野村さんがこの研究に興味を持ったのは、身体に悪いイメージのある活性酸素がシグナル伝達因子になることを知ったことから。「人体の細胞はさまざまなシグナル伝達因子の影響を受けて常に変化していて、私たちはその結果をからだの成長や老化、病

気などで自覚します。言い換えれば、シグナル伝達因子が細胞にどのように働きかけ、老化や病気を引き起こすのか解明することが、アンチエイジングや病気の予防・治療に直結するのです」

活性酸素がシグナル伝達因子となって働きかける細胞のなかから、野村さんはとくに血管平滑筋細胞を研究対象に選んだ。血管を収縮させたり弛緩させたりする血管平滑筋細胞は、増殖・肥大すると動脈硬化症や高血圧症の原因となる。広く知られているように、日本人の死因は第1位が「がん」、第2位が「心臓病」、第3位が「脳卒中」。「第2位」「第3位」が「心臓病」や「脳卒中」の引き金になる疾患なので、血管平滑筋細胞を増殖・肥大させないことが心臓病や脳卒中を減らすことにつながっていく。「血管平滑筋細胞の増殖・肥大には、N



仮説を実証するのに欠かせなかった最新の質量分析装置

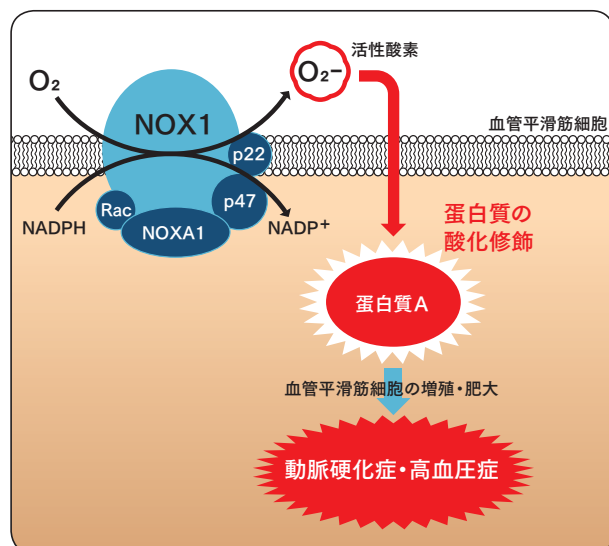
ADPHオキシダーゼ（NOX）1という酵素が関わっていることが以前から知られています。そこで私は、NOX1がつくりだした活性酸素がシグナル伝達因子となり、血管平滑筋細胞中の特定の蛋白質を変化させるという仮説を立てました」

最新設備が可能にした 正確でスピーディーな分析

「仮説を実証するために、活性酸素が働きかける特定の蛋白質をある程度予測し、観察を続けました。結果的に予測どおりの蛋白質を発見し、細胞の増殖・肥大につながるメカニズムを解明できました。当センターに最新の質量分析装置があることがとても役に立ちました」

活性酸素に酸化された蛋白質は、酸化されていない蛋白質に比べて極端に数が少ない

活性酸素産生酵素NOX1が引き起こすシグナル伝達



NOX1がつくり出した活性酸素がシグナル伝達因子となり、蛋白質に働きかける

い。しかし、実験サンプルとなる蛋白質の数が少ないままでは、結論を導き出すことは難しい。そこで野村さんはサンプル数を増やすために酸化された蛋白質だけを精製し、質量分析装置での検出感度を上げ、何度の実験をやり直した。

「高度な装置と本事業担当の先生方のご指導がなければ、今回の研究結果はありませんでした。この環境で研究ができたこと自体が、とても恵まれていたと思います。いつか私の基礎研究が動脈硬化症や高血圧症の新薬につながってくれば……」

終始控えめに語る野村さんだが、女性研究者としての未来も見据える。

「本事業では結婚や出産を経て働いておられる女性の先輩もいます。私もあこがれの先輩に追いつけるようがんばりたいと思います」

第3回公開シンポジウム詳細決定!!

『プロテオミクスによって明らかになってきた精神疾患のメカニズム』

日時 平成24年2月10日(金)
13:00 ~ 16:35

会場 横浜情報文化センター6階
情文ホール

交通アクセス

みなとみらい線「日本大通り駅」
情文センター徒歩0分
JR・横浜市営地下鉄「関内駅」
徒歩10分

プログラム

- [13:00~13:10]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)
木村 直人(文部科学省 科学技術・学術政策局 産業連携・地域支援課 地域支援企画官)
- [13:10~13:40]「精神神経疾患におけるAMPA受容体シナプス移行」
高橋 琢哉(横浜市立大学 生理学 教授)
- [13:40~14:10]「文脈学習に必要なAMPA受容体のシナプス移行:海馬CA1でのシナプス可塑性」
美津島 大(横浜市立大学 生理学 准教授)
- [14:10~14:40]「神経終末アクティブゾーンによる脳高次機能制御とその破綻」
大塚 稔久(山梨大学 生化学講座第1教室 教授)
- [14:40~15:00] Break
- [15:00~15:30]「精神神経疾患をいかに早期に診断するか:バイオマーカー開発の試み」
五嶋 良郎(横浜市立大学 分子薬理神経生物学 教授)
- [15:30~16:00]「新規神経回路形成分子LOTUSの機能と神経再生医療への応用」
竹居 光太郎(横浜市立大学 分子薬理神経生物学 准教授)
- [16:00~16:30]「研究の前提となるべき精神科診断の現実と課題 - From Bedside」
内田 裕之(慶應義塾大学 精神・神経科学教室 助教)
- [16:30~16:35]閉会の辞
平野 久(拠点長/横浜市立大学 生体超分子相関科学 教授)



※お申込みはホームページよりお願いいたします。

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/shincho/activity/symposium/120210.html>

第2回研究推進会議 開催しました

平成23年11月24日(木)に、第2回研究推進会議が開催されました。はじめに総括責任者である横浜市立大学本多常高理事長から挨拶があった後、平野久拠点長から、会議の趣旨、プロジェクトの目的、拠点形成事業の全体的進捗状況、これからのミッションに関する説明がありました。また、このプロジェクトは協働機関と連携して研究拠点を形成するプロジェクトであるため、産学連携による拠点形成の進展状況に関しても説明がありました。さらに、協働機関との研究担当責任者から協働機関との共同研究の進捗状況に関する報告がありました。

その後、各分担研究者から、今年度の研究進捗状況が報告され、質疑応答が行われました。この際、各研究について外部評価委員、戦略部会委員によって、プロテオーム解析技術の強化に対する貢献、研

究内容のプロジェクト適合性、研究成果、協働機関との共同研究成果、協働機関のコミットメントの状況、拠点運営や事務業務への貢献などに関して評価が行われました。この評価は、来年度の予算の配分方針を決める上で重要なものです。

研究報告と質疑が終わった後、JSTの村川克二POによって、大学と企業が対等な

立場で連携し、拠点を形成する事業を推進することが重要であること、企業間連携の仕組みも整理することが必要であることなど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目的が確認されました。

外部評価委員の西島和三先生、山田哲司先生からも、産学連携研究の戦略、



人材育成、研究成果の実用化などに関して助言をいただきました。また、アドバイザーの戸田年総先生、コーディネーターの上西憲明、福島英明先生からは研究が進展していることなどに対して高い評価をいただきました。そして、拠点長からの講評を最後に、会議を終了しました。(事務局)