

Innovation

vol.04

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：世界を変える新技術

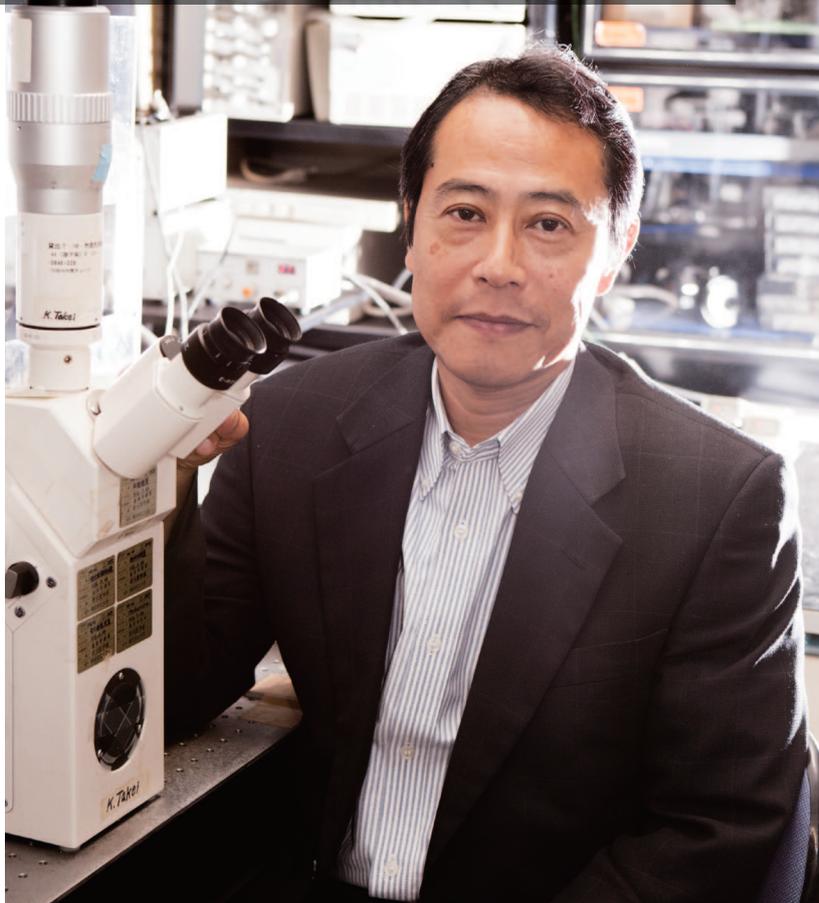
New technology changes the world

20世紀医療の巨大な壁 「神経再生」に挑む

学術院 医学群 生体システム医科学系 生命医科学部門 准教授

竹居光太郎

TAKEI Kohtarō



中枢神経は再生しない

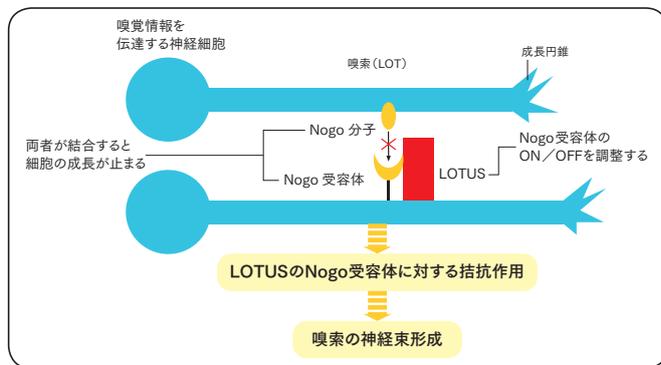
交通事故やスポーツによる外傷が原因で引き起こされる脊髄損傷。脊髄は脳から発信される命令を身体の各部位に伝達する中枢神経で、傷つくと四肢が麻痺するなど重度の障害につながる事が知られている。末梢神経と違い、中枢神経は一度機能を奪われると再生できない。これは医療分野の大きな課題のひとつとされている。そのなか、竹居光太郎准教授の研究グループは、中枢神経の再生に向けた大きな一歩を踏み出そうとしている。

「機能を失った神経細胞が再生しないのは、実に理にかなったことなのです。脊髄のよ

うな中枢神経が切断された際に、すぐに再生して当てずっぽうにどこかの違う神経細胞と結合してしまうと『右手を動かそうとして、右足が動く』といったウソのようなことが起こってしまいます。そのため完成した神経回路の再生を妨げる機能が働いているのです」

神経細胞の再生を阻害するメカニズムはかなり分かってきている。Noggoと呼ばれる阻害因子とNoggo受容体が結合することで神経細胞の突起伸長は止まる。そこで世界中の研究者はNoggo受容体の機能を研究し、働きを止める方法を模索してきた。そのなか、竹居准教授はこの分野で新しいアプローチを試みた。

LOTUSによる神経回路形成



「もともと神経細胞の伸長する突起の先端にあたる成長円錐でどのような分子が機能しているかを研究していました。その経験を活かし、神経細胞が突起を伸長させる段階の機構に『再生』のカギを握る秘密があると考えました。そして、某大解析作業の末、Noggo受容体の機能のON/OFFを制御している分子LOTUS（ロータス）を発見したのです」

LOTUSに世界が熱視線

竹居准教授は実験対象として嗅覚情報を伝達する神経細胞の伝導路である嗅索（Lateral Olfactory Tract: LOT）に着目した。マウスの場合、胎生12〜14日目のわ

ずか2日間で嗅索が形成される。この期間に発現する分子を一つひとつ調べ、見つけたのがLOTUS (Lolipatin Usher Substance) だった。注目すべきは、研究室オリジナルの光照射分子不活性化法 (FALI法) だ。これは光を当てて、特定分子の機能を阻害する手法。90年代にハーバード大学に研究員として赴き、自らも開発に携わった技術がベイスになっている。LOTUSの発見は、竹居准教授が20年来蓄積してきたFALI法による分子解析技術と網羅的に蛋白質の解析を行う

プロテオミクス技術が融合して実現した壮大で挑戦的な計画の到達点だった。FALI法によるスクリーニング（探索）技術で発見されたLOTUSは、米サイエンス誌で発表され、世界中の注目を集めている。

竹居准教授のもとには、全身麻痺など重い神経障害を抱えた患者やその家族から多くの問い合わせが寄せられる。「将来、治療法になる可能性は十分にあります」と誠意を持ってお答えしています。そのことで患者さんや家族を勇気づけることができそうです。顕微鏡の向こうに、病気で困っている人たちを身近に感じながら、一人でも多くの人を救うために全力を尽くすのが私の使命だと思っています」



研究者のための 新技術を生み出すのが仕事

蛋白質は数百個のアミノ酸がつながった鎖状しており、体内で化学構造の変換とそれに伴う化学的特性の変化が起きる。これを翻訳後修飾といい、代表的なものがリン酸基によるリン酸化だ。どのアミノ酸のどの部分がリン酸化されたのか特定できれば、病気の存在や進行度を表す指標となる。つまり、蛋白質を解析する作業は、体内に潜むがんなどの病気をいち早く診断することにつながる。

横浜市立大学のプロジェクトチームでは、こうした研究を翻訳語修飾プロテオミクス

という最先端の手法を駆使して続けている。その中で基礎中の基礎ともいえる分野を担当するのが高山光男教授だ。

「大規模研究プロジェクトでは基礎研究を担う人間が必ず必要です。本プロジェクトにおける私の役割は、現時点で存在する技術以上の性能を創り出すこと。既存のテクノロジーではなく、新たなテクノロジーを創出し、いずれは世界中の研究者が当たり前によりよいやり方を利用できるように提供することです」

質量分析の結果から 予想外の情報を解明

世界最先端の実験・分析機器類が並ぶ横

浜市立大学。普段の高山教授はそれら機器類を利用し、専門である質量分析学と蛋白質化学の基礎研究を進めている。

前述のリン酸化も研究対象のひとつ。リン酸基はアミノ酸の鎖から非常に外れやすく、位置を特定しづらいことが長く研究者を悩ませてきた。そこで高山教授はリン酸基に影響を与えずに鎖だけ切れる原理を解明。2001年に論文を発表し、今や海外の研究者の論文にも数多く引用されている。さらに最近になり、この研究の続きが予想外の発見をもたらした。質量分析装置で蛋白質の構造を読み解くと、図に示す棒グラフのような線（シグナル）を得ることができる。これは蛋白質の質量分析研究者な

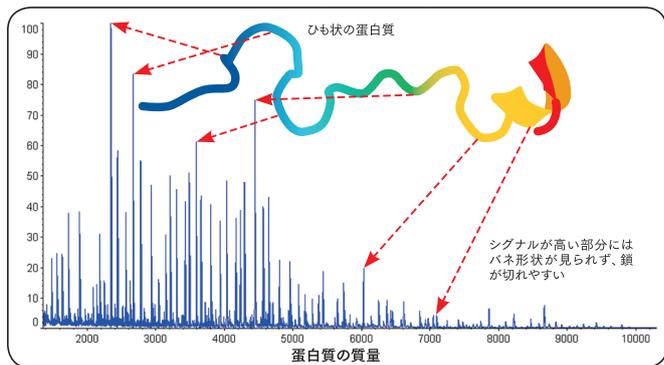
▶ Innovation Interview

最先端の蛋白質解析技術で 病気の早期発見につなげる

学術院 国際総合科学群 質量分析学 教授

高山 光男
TAKAYAMA Mitsuo

シグナル強度と蛋白質の二次構造の関係



らおなじみのスペクトルで、誰もが横軸の質量からアミノ酸配列を調べていくのだという。ところが、高山教授は縦軸、つまりシグナルの高さに注目した。その結果、シグナルの低い部分は蛋白質の鎖がバネ状に曲がり、鎖も切れにくいこと、反対に高い部分にはバネ形状は見られず、鎖が切れやすいことが新たに判明したという。

「図に示したひも状のものを蛋白質の二次構造というのですが、蛋白質の研究では二次構造が非常に重要なのです。二次構造病という疾患があるくらいですから。質量分析装置による分析から二次構造を反映するデータが得られるとわかったのは、おそらく世界で初めてのこと。今回解明した事実をアミノ酸配列の解析に応用できれば、膨大な時間と費用がかかる新薬の開発期間を大幅に短縮できるはずですよ」

既存の方法で実験を続ける研究者が想像もしなかった手法を開発するには、独自の発想が必要だ。これができるのは、高山教授が普段から自らの手で機器類を製作・改良し、より優れた実験結果が得られるよう工夫しているからこそ。

「例えるなら、既存の技術はみんなが乗っている自転車のようなもの。画期的なイノベーションとは自転車にエンジンをつけ、バイクを生み出したときに起ります。どうすれば既存の技術から新技術を生み出せるのか、それがどのように社会に役立つのか、そこをきちんと考え抜くのが私のような基礎研究者の仕事なのです」

第4回公開シンポジウム

バイオインフォマティクスの最前線 ～オミックス統合解析からシステム生物学まで～

日時

10月1日(月)13:30～17:05 (開場 12:30)

講演

「オミックスからシステム生物学への展開:細胞運命決定に
関与する転写制御ネットワーク再構成の試み」
中林 潤(横浜市立大学 免疫学・特任助教)

「Towards the \$1000 interactome(インタラクトーム動態の
高速測定とデータマイニング)」
谷内江 望(トロント大学/マウントシナイ病院・博士研究員)

「ゲノム規模解析による転写因子IRF8を核とした
単球分化制御プログラムの理解」
田村 智彦(横浜市立大学 免疫学・教授)

「シグナル転写ネットワークのダイナミクスと疾病制御」
岡田 眞里子(理化学研究所 細胞システムモデル化研究チーム・チームリーダー)

「エピゲノム標識のダイナミクス」
油谷 浩幸(東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野・教授)

「がんの転移と創薬に関するシステム分子医学」
田中 博(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門・教授)

場所

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



※詳しくはホームページをご覧ください。

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/shincho/activity/symposium/121001.html>

News / 研究成果

遺伝学

松本直通教授ら研究グループが、重症型
もやもや病の遺伝マーカーを発見!
(2012年3月2日)

詳しくは
http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/matsumoto2012_03.html
をご覧ください。

遺伝学

松本直通教授ら研究グループが、第五指異
常を伴う精神遅滞症候群の原因解明!
—コフィン・シリス症候群の原因遺伝子
特定(世界初)—(2012年3月14日)

詳しくは
http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/matsumoto2012_0319.html
をご覧ください。

泌尿器病態学

小川毅彦准教授が「読売テクノ・フォー
ラム ゴールド・メダル賞」を受賞!
(2012年3月19日)

詳しくは
http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/ogawa_201203.html
をご覧ください。

生体超分子関連科学

荒川憲昭助教が「第6回アジア・オセア
ニア ヒトプロテオーム大会」で、優秀ポス
ター発表賞を受賞!(2012年5月24日)

詳しくは
http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/arakawa_201205.html
をご覧ください。

Column

未同定蛋白質(missing proteins)を 探す—ヒトプロテオームプロジェクト—

ゲノム解析によって、ヒトには少なくとも22,000種類の蛋白質が存在するこ
とが推定されています。これらすべての蛋白質の発現状態や機能を明らか
にすることは、生体機能や病態の解明、疾患診断法や治療法の開発、新規
の個別化医療実現にとって極めて重要です。例えば、同一人の健常時に発
現しているすべての蛋白質のマップとがんや生活習慣病罹病時のマップが
得られれば、それらを比較することによって疾患による蛋白質(多くの場合、蛋
白質群)の変動を容易に捉えることができるので、それらの発現を薬物等
により制御する治療の実施が可能になります。これは、がんや生活習慣病の
ように多種類の遺伝子や蛋白質の異常が関わっている可能性が高い疾患に
対して特に有効な方法であると考えられます。

NextProtのような蛋白質データベースや、選択的反応モニタリング(SRM)
質量分析(MS/MSによって特定の蛋白質やペプチドを選択的に定量解
析する高感度質量分析法)でこれまでに得られた結果を調べると、すでに
70~80%の蛋白質については、何らかの発現状態が明らかにされている
ことがわかります。しかし、全体の20~30%(4,000~6,000種類)の蛋白
質については、いまだにその発現すら確認されていません。これらの未同定
蛋白質(missing protein)の発現状態を明らかにすることでできれば、疾患の
診断や治療に役立つヒト蛋白質の発現マップを完成させることができます。

蛋白質の発現を確認できない理由として、通常の方法では抽出できない
(試料調製の問題)、従来の方法では検出できないほど発現量が少ない
(検出感度の問題)、これまで分析された組織、細胞、体液では発現してい
ない(例えば、特定の疾患組織でのみ発現している)ことなどが考えられます。
本拠点では、質量分析装置などを使って様々な組織に存在する多数のごく
微量蛋白質の発現状態を簡便迅速に測定できる技術を開発しました。これ
らの技術によって未同定蛋白質の動態を効率的に明らかにすることができ
ると考えています。

平成22年9月にシドニーで開催されたヒトプロテオーム機構(HUPO)の
世界大会において、HUPOの国際コンソーシアム共同研究としてヒトプロテ
オームプロジェクトを開始することが宣言されました。この研究の目標は、未同
定蛋白質を含むすべての蛋白質の動態を示すマップを作成することにあります。
国際コンソーシアム研究者の1人であるスウェーデンのM. Uhlen教授を
中心としたチームは、1万以上のヒト蛋白質に対する抗体を作製し、これを用
いて1千万以上の組織標本イメージから蛋白質の局在を定量的に解析し
ています。また、同じ国際コンソーシアム共同研究者の1人であるスイスのR.
Aebbersold教授のチームは、SRM質量分析によって多数の蛋白質の動態
の解析を進め、すでに大きな成果を挙げています。本拠点も、国際コンソ
シアムのメンバーとして、翻訳後修飾と疾患に関する研究を通してヒトの未同
定蛋白質のマップの作成に貢献できればと考えているところです。

(平野 久・戸田年総)

もっと知りたい、もっと読みたい方には

Innovationバックナンバー



特集:精神神経を科学する



特集:拠点を支える若手研究者



特集:がん細胞の謎に挑む

拠点パンフレット



平成24年1月27日発行