

# Innovation

vol.21

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 : 第8回 国際公開シンポジウム レポート

International Symposium Report

## ▶ Report シンポジウム

### 第8回 国際公開シンポジウム

# プロテオミクス医療とイノベーション

～新しい研究拠点から何が生まれたか?～

文部科学省「先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の採択を受け、「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」に取り組んできた横浜市立大学。完成年度を迎えるにあたり、拠点での研究成果と今後のビジョンについて本事業の参画者が発表を行いました。



## オープンイノベーションの時代における産学官連携の重要性を再認識する内容に

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」において、2008年度「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」が採択されたのを機に横浜市立大学では、ユニークな産学連携の研究拠点形成に取り組んできました。

2018年1月24日(水)に行われた「第8回国際公開シンポジウム」では、本事業の参画者によるこの10年間の成果報告およびゲストによる特別講演が行われました。

会場となつたのは、パシフィコ横浜の会議センター。当日は、まず10時から「ポスター発表」が行われ、横浜市立大学の研究者が、多くの参加者に向けて研究内容を丁寧に紹介しました。

そして、11時から講演がスタート。まず、横浜市の渡辺巧教副市長が登壇し、「横浜市としてもライフィノベーションを強力に推進していく」という市長からのメッセージを紹介しました。横浜市立大学の窪田吉信学長の挨拶に続いて、文部科学省の伊藤洋一文部科学審議官が登壇し、今回のプログラムについて総括。「オープンイノベーションの時代における本格的な産学官連携の重要性」について説明しました。

続いて、国立研究開発法人科学技術振興機構顧問・運営統括で、東京工業大学元学長の相澤益男氏が講演。「第4次産業革命」と題して日本の産業界の在り方、さ

## シンポジウムプログラム ※敬称略

### ポスター発表

事業参画者による10年間の成果発表

### ご挨拶

渡辺巧教(横浜市副市長)

窪田吉信(横浜市立大学 学長)

伊藤洋一(文部科学省文部科学審議官)

相澤益男(国立研究開発法人 科学技術振興機構顧問・運営統括、東京工業大学名誉教授・元学長、元総合科学技術会議委員)

### 特別講演

座長:大野茂男(拠点長、横浜市立大学 特別契約教授)

大隅良典(2016年ノーベル生理学・医学賞受賞者、東京工業大学名誉教授)

「私のオートファジー研究

—時代の進歩に支えられて—」

### 新研究拠点での産学連携

座長:吉松賢太郎(エーザイ株式会社筑波研究所 シニアサイエンティフィックアドバイザー)

大野茂男(拠点長、横浜市立大学 特別契約教授)

「新研究拠点の概要」

高橋琢磨(横浜市立大学 生理学 教授)

「トラウマ記憶を光操作により

消去する新規技術の開発」

平野 久(研究統括、横浜市立大学 特任教授)

林 俊典(東ソー株式会社 執行役員)

「診断薬開発研究の新展開」

### 新研究拠点から発展した新しい研究領域

座長:五嶋良郎(横浜市立大学 素理学 教授)

谷口英樹(横浜市立大学 臓器再生医学 教授)

「ヒューマン・オルガノイド研究の新展開」

松本直通(横浜市立大学 遺伝学 教授)

「タンパク質翻訳後修飾拠点におけるゲノム解析研究」

### 特別講演:診断、治療、予防医学の新しい技術

座長:山本 格(新潟大学名誉教授)

マティアス・ウーレン

(スウェーデン王立工科大学 教授)

「The Human Protein Atlas — Implications for Human Biology, Drug Development and Precision Medicine」

Young-Ki Paik(韓国・延世大学 教授)※欠席

「Human Proteome Project and Its Application to Clinical Medicine」

### 閉会挨拶

二見良之(公立大学法人横浜市立大学 理事長)

## ノーベル賞受賞・大隅教授が 横浜市立大学との 共同研究の成果に言及

午前の部の締めは、2016年にノーベル生理学・医学賞を受賞した東京工業大学の大隅良典栄誉教授による「特別講演」がありました。

「私のオートファジー研究」と題した約50分間の講演では、基礎研究のブレークスルーには技術の進歩が不可欠であること、大学の研究者と企業が共同研究を行う受け皿がますます重要なことなど、日本の研究現場に対する貴重な提言がありました。発表内では、先端医科学研究センタ―との共同研究の成果についても言及されました。

休憩を挟んで、午後の部へ。まずは、「新研究拠点での産学連携」と題して、拠点の協働機関と研究者による成果報告が行わ

れました。



横浜市  
渡辺巧教 副市長



横浜市立大学 学長  
窪田吉信



文部科学省  
伊藤洋一 文部科学審議官



国立研究開発法人科学技術  
振興機構顧問・運営統括  
相澤益男氏



東京工業大学 栄誉教授  
大隅良典氏



エーザイ株式会社筑波研究所  
シニアサイエンティフィックアドバイザー  
吉松賢太郎氏



拠点長、横浜市立大学特別契約教授  
大野茂男



横浜市立大学 教授  
高橋琢哉



研究統括、横浜市立大学特任教授  
平野久



東ソー株式会社執行役員  
林俊典氏



横浜市立大学 教授  
五嶋良郎



横浜市立大学 教授  
谷口英樹



横浜市立大学 教授  
松本直通



新潟大学 名誉教授  
山本格氏



スウェーデン王立工科大学 教授  
マティアス・ウーレン氏



公立大学法人横浜市立大学 理事長  
二見良之

## 当日の登壇者



会場外に設置されたポスター展示スペースでは、研究に関する本格的な議論が展開されていました（バイオバンクの取り組みについて説明 横浜市立大学 准教授 芝田涉）

「エーザイ株式会社筑波研究所シニアサイエンティフィックアドバイザーの吉松賢太郎氏、大野茂男拠点長による新研究拠点の概要説明に続き、高橋琢哉教授が登壇。企業との共同研究の成果を述べると、統一して研究統括を務める平野久特任教授のパートへ。協働機関である企業と歩んだ10年間の成果を語るとともに、最も実用化に近い段階に進む東ソー株式会社との「卵巣明細胞がん診断マーカーの開発」の進捗報告を行いました。それを受けた形で、東ソー株式会社執行役員の林俊典氏が登壇。今後の共同研究のビジョンについて話しました。

統一して、「新研究拠点から発展した新し」となる「特別講演・診断、治療、予防医学の新しい技術」がスタート。タンパク質研究におけるトップ研究者の講演がありました。座長を務めた新潟大学の山本格名誉教授から紹介を受けたのは、スウェーデン王立工科大学のマティアス・ウーレン教授。

自らが手がける「ヒューマン・プロテイン・アトラス」について、英語による発表を行いました。統一して、諸事情により欠席となつた韓国・延世大学校のヨンキ・ベク教授に代わり、山本格名誉教授が同氏の「ヒューマン・プロテイン・プロジェクト」について解説。「翻訳後修飾プロテオミクス」の研究拠点として、めざすべきビジョンが示されました。

そして、最後に本プロジェクトの統括責任者である公立大学法人横浜市立大学の二見良之理事長が登壇。「この10年間の成果を未来につなぐ」と力強く宣言し、シンポジウムは閉幕となりました。



## ► Report 特別講演

2016年ノーベル生理学・医学賞受賞  
東京工業大学 栄誉教授 大隅良典氏

# 私のオートファジー研究 ～時代の進歩に支えられて～

ノーベル生理学・医学賞を受賞した大隅良典教授と横浜市立大学先端医科学研究センターは深い協力関係にあります。当日は、同氏より30年におよぶ「オートファジー」研究の軌跡とそれを支えた分析技術の進歩について語っていただきました。

私は、一貫して「酵母」という小さな細胞と向き合ってきました。この30年は、「オートファジー」と呼ばれる細胞内分解経路の分子構造と機能の解明を進めています。この研究の原点となつたのは、位相差顕微鏡観察でした。その後、電子顕微鏡により酵母のオートファジーの概要を知ることができました。

オートファジーの研究は、1960年代に動物細胞で始まりました。ただ、分子レベルでも研究は容易に進まず、酵母によるオートファジーの発見は、この未解明の領域を切り拓く契機となりました。

その後の私たちの酵母における研究の展開は、技術の進歩と優れた国内の研究グループとの共同研究によって支えられてきました。まず、蛍光顕微鏡の進歩によって、

当初ほとんど検出すらできなかつたオートファジーに関わる Atgタンパク質の細胞内の振る舞い、膜形成の理解を深めることができたのです。

また、タンパク質の構造解析の進展、および質量分析に代表される分析技術の進歩にも助けられてきました。例えば、ここ

い展開を可能にする成果が得られました。現在、我々は、オートファジーによる分解基質を網羅的に解析することに挑戦しています。

## 研究を支えた 最先端の分析技術



### 一流の研究者、 そして、先端技術と 基礎科学の融合

オートファジーの分子レベルでの理解はまだまだ不十分で、定量的なデータ集積が今も進められています。こうした現場で、さまざまな解析手法による複合的な分析を行うには、先端技術と基礎科学の結合が不可欠です。つまり、基礎研究に取り組む大学の一流研究者と企業などの研究機関が集い、最先端の分析装置を用いて共同研究を行える環境が必要です。その点でも、今後の横浜市立大学の取り組みに期待しています。

# 講演内容

第8回 国際公開シンポジウムでは、本プログラムの研究者たちがこの10年間の研究成果を発表したほか、タンパク質研究分野における世界的に有名な研究者による特別講演も行われました。その概要をご紹介します。

## 「診断薬開発研究の新展開」

東ソー株式会社  
執行役員  
**林 俊典氏**

横浜市立大学の研究チームと連携し、卵巣明細胞がんの診断マーカーの研究に取り組んできました。高度な解析で見出された同疾患関連タンパク質の大規模な臨床検証が行われ、診断マーカーとしての有用性が高く評価されました。この発見により、卵巣明細胞がんを血液検査で診断することが可能になるとともに、これまで見分けにくかった子宮内膜症との判別も可能になります。2010年にスタートした診断マーカーの研究は、ついに商品化の段階に入りました。今後も拠点との連携を強化し、新たな診断マーカー開発のプロジェクトを展開していきたいと考えています。



研究統括、  
横浜市立大学特任教授  
**平野 久**

本プロジェクトでは、拠点に最先端の分析機器を配備し、新規の機能を有する数多くの重要なタンパク質を発見しました。また、肺腺がん、卵巣明細胞がん、川崎病などの診断マーカー開発に力を入れてきました。現在、協働機関である東ソー株式会社が中心になって、卵巣明細胞がんの診断マーカーを検出できる診断薬の商品化を進めています。新技術の導入によって、同がん関連タンパク質の発見から10年ほどで診断薬が開発できる見通しです。前立腺がん診断に現在使われているマーカーPSAは、発見から承認まで152年かかったといわれます。これに比べると本拠点の成果は画期的だといえます。



## 「本格的产学連携で挑むイノベーション創出」

国立研究開発法人 科学技術振興機構顧問・運営統括、東京工業大学名誉教授・元学長、元総合科学技術会議委員

**相澤益男氏**



この度の「先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」では、大学と企業が基礎研究における「知の創造」段階から連携し、「社会的・経済的価値の創造」につなぐ、「共創の場」の構築を進めてきました。横浜市立大学翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点から多くの成果が生まれ、実用化に向けた研究も進められています。本プログラムで構築された医療拠点をイノベーション創出のプラットフォームとして活用していく、新たな展開に期待しています。

## 「タンパク質翻訳後修飾拠点におけるゲノム解析研究」

横浜市立大学  
遺伝学 教授  
**松本直通**

横浜市立大学が、初めて次世代シーケンサーであるイルミナ社GAIIIを導入したのが2009年のこと。この導入における、本プロジェクトの役割は大きいと考えています。この環境整備の結果、2011年には難病の網羅的遺伝子解析拠点研究費を獲得。世界をリードするゲノム解析センターが構築されました。この拠点では、すでに28疾患ものの難病の遺伝子解明に成功。今後もプロテオミクス研究拠点におけるゲノム解析研究の可能性を模索したいと考えています。



## 「ヒューマン・オルガノイド研究の新展開」

横浜市立大学  
臓器再生医学 教授  
**谷口英樹**

iPS細胞からヒト臓器をつくり出す研究に取り組んでいます。これまでに、iPS細胞を用いて、ヒト肝臓原基(肝芽)の創出を可能にする革新的な三次元培養技術を確立。三次元構造を有するヒト肝臓原基を人为的に再構成できることを明らかにしました。現在は、ヒトiPS細胞由来肝芽の大量調製・品質評価の技術開発を推進中。肝臓疾患を対象とした臨床試験の早期実施をめざして準備を進めています。臨床に近い研究環境により可能性が広がっています。



## 「トラウマ記憶を光操作により消去する新規技術の開発」

横浜市立大学  
生理学 教授  
**高橋琢哉**

トラウマ記憶形成の過程でシナプスに移行したAMPA受容体を光操作により破壊することにより、トラウマ記憶を消去する新規技術を開発することに成功しました。この研究は記憶形成のメカニズム解明、さらにはPTSD(心的外傷後ストレス障害)などの心の傷に起因した社会性障害等の精神障害をコントロールする新規治療法開発の糸口になり、まったく新しい概念の「リハビリテーション効果促進薬」開発の促進も期待されます。



## 「Human Proteome Project and Its Application to Clinical Medicine」

ヒューマン・プロテオーム・プロジェクトとその臨床医学への応用

韓国・延世大学校 教授、  
延世プロテオーム・リサーチセンター 創設者  
**ヨンキ・ベク 氏**

私たちが手がけるヒューマン・プロテオーム・プロジェクト(HPP)の科学的な目標は、すべてのヒトタンパク質を系統的にマッピングすることです。現在、6,000種の「Missing Proteins (MPs/不明タンパク質)」の注釈付けに取り組んでいます。各国のプロテオミクスコミュニティとの協働により、MPsは残すところ2,579種となりました。HPPのデータと統合オミクス技術を活用して、臨床医学の発展に貢献する豊富なリソースを構築したいと考えています。

## 「The Human Protein Atlas –Implications for Human Biology, Drug Development and Precision Medicine」

ヒューマン・プロテイン・アトラスヒューマンバイオロジー、医薬品開発、精密医療における役割

サイエンス・フォー・ライフ・ラボラトリー創設者、スウェーデン王立工科大学 教授  
**マティアス・ウーレン氏**

ヒューマン・プロテイン・アトラス (HPA/Human Protein Atlas) は、さまざまなオミックス技術を統合することで、細胞、組織および器官内のすべてのヒトタンパク質をマッピングすることを目的としたプログラムです。研究領域には、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、抗体に基づくイメージング、質量分析に基づくプロテオミクス、システム生物学などが含まれます。HPA第17版は、以下の3つの部分で構成されています。【1】組織アトラス：人体のすべての主要な組織・器官を通じたタンパク質の分布を示すアトラス 【2】細胞アトラス：単一細胞におけるタンパク質の細胞内の局在を示すアト

ラス 【3】病理アトラス：がん患者の生存にタンパク質レベルが及ぼす影響を示すアトラス。HPAプログラムは、すでにヒューマンバイオロジーおよび疾病の分野の数千の研究論文に引用されており、幅広いライフサイエンス関連学会からその重要性を評価されています。学会と産業界の双方の科学者が自由にアクセスできるヒトタンパク質データベースをより多くの人に活用してほしいと思っています。



# 協働機関より

今回のプログラムにおける、さまざまな研究成果の背景には、協働機関である企業の皆さまの多大な貢献がありました。当拠点への期待を協働機関4社に聞きました。



## エーザイ株式会社

7年間拠点事業に参加させていただき、横浜市立大学の最先端技術と研究環境、拠点形成への熱意を肌で感じることができました。ここに醸成された風土は国が目指す産学連携の見本であり、さらなる発展に期待いたします。



## 東ソー株式会社

本拠点は、血液中の診断マーカーを効率的に探索できる設備と技術、その臨床的有用性を検証できる研究支援体制が整備されています。弊社は、本拠点との協働を一層深化させ、継続的なイノベーション創出を目指します。



## 株式会社メディカル・プロテオスコープ

本拠点の要であるプロテオミクス技術基盤が引き続き有効に機能することを期待しています。当社はプロジェクト終了後もプロテオミクス事業で開発した技術・ノウハウの提供や人材の交流を進めています。このことが貴学医療拠点の発展の一助になれば幸いです。



## ライオン株式会社

当社は、プロテオーム解析技術を駆使して機能性食品成分の作用機序解明や、歯周病と糖尿病の病態関連タンパク質解析を実施してきました。平成27年からはJAXA「きぼう」pjtを開始、骨粗鬆症に係わるバイオマーカー開発を目指します。

# 統括責任者より



## 横浜市立大学の使命は 本プログラムの成果を 未来につなぐこと

公立大学法人横浜市立大学 理事長  
**二見良之**

がんや生活習慣病などの克服をめざした基礎研究とその成果を臨床に応用する橋渡し研究、いわゆる「トランスレーショナルリサーチ」を推進するため、横浜市立大学が福浦キャンパスに「先端医学研究センター」を開設したのは2006年のこと。その後、2008年に、本プログラムの採択を受け、多くの企業と連携した拠点形成事業が本格稼働しました。そして、2017年までの10年間で、産学連携の推進に必要な数々のシステム改革を進めてまいりました。

先端医科学研究センターについては、2012年に新研究棟を建設、2015年には増築棟も完成し、研究体制の充実・強化を図ってきました。その結果、当初のバイオバンク室およびプロテオーム解析センターに加え、ゲノム、セローム、疾患モデルの3つの解析センターとバイオインフォマティクス解析室、産学連携ラボ等を備えた一大研究拠点を整備することができました。さらに、2015年4月には、臨床研究の一層の推進を図るために附属病院に「次世代臨床研究センター(Y-NEXT)」を開設。このような積極的な環境整備が功を奏し、本拠点においては、診断マーカーや創薬標的分子の発見などの大きな成果が挙がっています。また、事業化や製品実用化を見据え、いくつかの臨床研究も始まっています。私たちの使命は、本プログラムによる10年間のめざましい成果を継承していくこと。当イノベーション拠点の「未来」に、ご期待ください。

# 拠点長より



## 新たな「産学連携」の 研究拠点形成をめざして

横浜市立大学 特別契約教授  
**大野茂男**

専門分化と融合を通じて、加速度的に発展している生命科学および医学の成果をいかにして医療現場や関連産業に還元できるかが国家的な課題となっています。このような状況において、さまざまな研究シーズを有する大学の役割が改めて問われています。

横浜市立大学は、本プログラムを通じて、「翻訳後修飾プロテオミクス」という先端技術を基盤として、臨床医学および健康関連企業のニーズを踏まえた融合研究を次々と企画し、遂行できるユニークなイノベーション創出の研究開発拠点を形成しつつあります。この10年間で、数多くの画期的な研究成果を世界に向けて発信できたとともに、解析機器・診断薬・創薬・健康製品などの研究開発企業群との協力体制も構築することができました。この融合研究の中核を担ってきたのは、横浜市立大学の「先端医科学研究センター」と附属病院の「次世代臨床研究センター(Y-NEXT)」です。本プログラム推進の母体となった先端医科学研究センターには、さまざまな疾患モデルおよび臨床検体の材料を網羅的に解析する技術を駆使できる解析センター群とバイオバンクが整備されました。今後は、次世代臨床研究センターとの連携を強化し、革新的な臨床研究が進められていくでしょう。本拠点をプラットフォームとして、診断マーカー開発、薬剤開発、機能性製品開発の企業群との新たな産学連携の形を追究していきたいと考えています。