

課題の概要

- 提案構想名 「 翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成 」
- 総括責任者名 「 本多 常高 」
- 提案機関名 「 公立大学法人 横浜市立大学 」
- 協働機関名 「 (株)日立ハイテクノロジーズ、(株)島津製作所、(株)メディカル・プロテオスコープ、大鵬薬品工業(株) 」

機関の現状

横浜市立大学は、融合・統合的な医科学研究分野で優れた研究開発と人材育成の実績をもつ。学内では、ナノ、ゲノム、プロテオーム、構造生物学、分子イメージング、臨床医学の研究者が、蛋白質分析技術の開発、疾患の原因となる蛋白質の検出・同定、蛋白質構造解析、薬物設計、診断技術の開発等に関して先端的な研究を進めており、翻訳後修飾プロテオミクス医療研究を大規模に推進できるポテンシャルを持っている。また、そのために必要な設備機器も整備されている。協働機関である島津製作所は、質量分析装置開発で歴史的成果を挙げたが、現在も技術力は世界最高水準にある。日立グループは、最近、汎用型質量分析装置を用いて修飾分析に適した電子捕獲解離法と呼ぶ画期的なペプチド断片化法を開発した。メディカル・プロテオスコープ社は、肺がん治療薬イレッサの作用機作についてプロテオーム解析手法を用いて研究し、その成果が高く評価された。大鵬薬品は、抗がん剤開発において数多くの実績がある。

拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

蛋白質は、生体内で合成された後、リン酸基、アセチル基、糖鎖付加等、様々な修飾を受ける。これによってはじめて本来の機能を獲得する。この翻訳後修飾に異常が起こると蛋白質の機能に変化が生じ、その変化が様々な疾患の原因になる。しかし、修飾異常と疾患の関係についてはまだ解明されていないことが多い。そこで、蛋白質のあらゆる翻訳後修飾の異常と疾患に焦点を当て修飾検出法の開発から修飾異常と疾患の関係の解明、修飾異常疾患診断技術の開発、創薬まで一貫して研究できる翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の創成を目指す。そのために、1)翻訳後修飾異常を効率的に検出する質量分析装置の開発、2)精神疾患、神経変性疾患、がん、生活習慣病、アレルギー性疾患等における翻訳後修飾異常の検出、翻訳後修飾異常蛋白質の同定、3)生体内での機能解明のための二光子顕微鏡を用いた細胞分子イメージング技術の確立、4)細胞分子イメージングによる翻訳後修飾異常と疾患や生理機能との関係の解明、5)翻訳後修飾異常蛋白質の高次構造の解明による創薬分子基盤の確立、6)翻訳後修飾異常蛋白質のアッセイ法の開発、7)PET/CT撮影による対象疾患の診断に有効な標識物質の設計と、モデル動物を用いた体内動態の解析、8)疾患治療のための候補薬物動態試験への応用、等に関する研究を推進する。

拠点化構想

理事長直轄組織として設置した先端医科学研究センターを核として、すでに本学において施行されている全教員任期制や教員評価制を踏まえ、職責や業績に応じた人事制度を構築する。さらにプロジェクト研究制、フェローシップ制等の導入により、優れた若手研究者を確保し、多様な人材を活用できる新たな研究推進システムを構築する。さらに、知財面や研究成果の広報活動、データベース管理等での事務支援体制を確立する。企業より招聘した客員教員による企業側のニーズに即応した大学院教育等により、企業への人材の供給、企業からの人材登用、活用の促進を図る。研究の推進に当たっては、大学及び協働企業のメンバーからなる拠点運営委員会における議決により方針の決定を行う。協働機関である島津製作所及び日立ハイテクノロジーズは、質量分析による修飾異常の検出方法を協働で開発する。また、メディカル・プロテオスコープ社は修飾異常蛋白質の検出を、大鵬薬品工業は、修飾異常による疾患の治療薬の開発を共同で行う。

本拠点で得られた知見は、新規な治療法、診断技術、診断マーカーの開発、新薬創出の基盤となる。本拠点への医療、製薬関連企業の集結が予測され、国際競争に耐えうる経済・産業基盤が構築される。本拠点は、当該疾患群の診断、治療に関する他の医療研究機関への研究協力、医療情報提供でも大きな役割を果たせる。国内外に翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点はなく、修飾異常に係わる基礎研究、医療創薬に対応できる拠点を創成する意義は大きい。

ミッションステートメントの概要

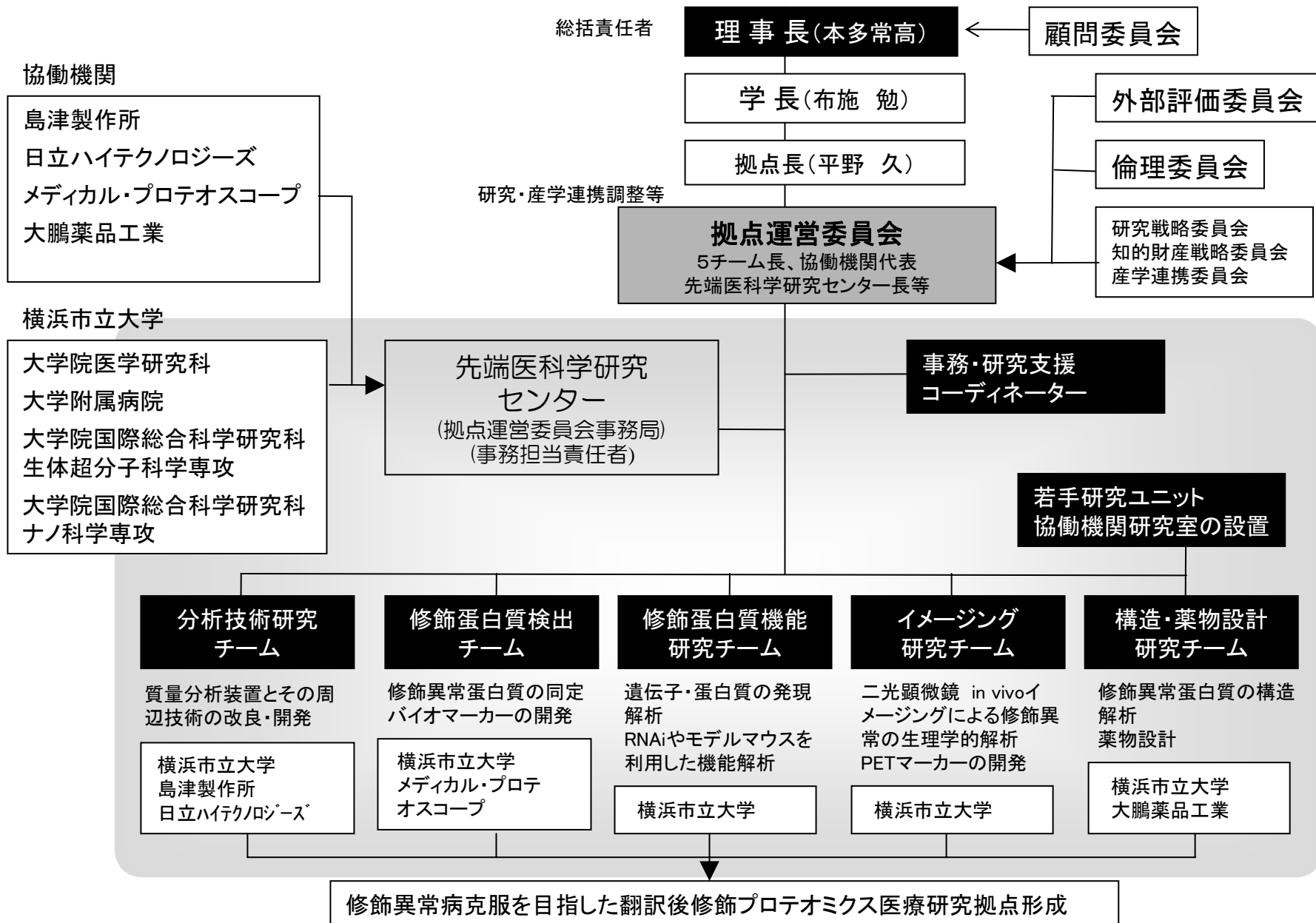
3年目の達成目標:質量分析におけるイオン化の効率化、ペプチド解離法の開発等によって翻訳後修飾蛋白質を $1/10^{15}$ モルで検出する技術を確立する。この技術を用いて、がん、慢性関節リウマチ、糖尿病、神経変性疾患等に係わる蛋白質を探索し、それらの蛋白質の修飾と疾患の関係を明らかにする。バイオマーカーや創薬の標的候補分子として各疾患について20〜30の修飾異常蛋白質を同定する。また、修飾異常を多反応モニタリング法によって検査する技術を確立する。翻訳後修飾による蛋白質の機能変化や構造変化を解析するため、二光子顕微鏡を用いて細胞レベルのイメージング技術を確立する。また、巨視的なイメージング法としてPET技術の開発を進める。特にPET薬剤を直接に核酸や蛋白質に標識する技術の開発を行う。

7年目の達成目標:高度な分析技術をもった翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の完成を目指す。本研究で開発される分析技術を用いて疾患に関連する修飾異常蛋白質を少なくとも200同定する。そして、50以上の蛋白質について、生理的機能との関係、遺伝性疾患との係わり、発がん等との関係を明らかにする。また、10以上の修飾異常蛋白質の立体構造をNMRやX線結晶解析によって解明し、薬物設計の基盤を作る。修飾異常のマーカーとなるPET薬剤を見いだす。

10年目の達成目標:修飾異常を効率的に検出できる質量分析装置、臨床検査に利用できる質量分析装置については実用化を目指す。修飾異常の蛋白質の立体構造解析の結果に基づいて薬物設計を試みる。さらにPETを用いて生体内の蛋白質修飾異常部位を臨床的に可視化する新しい診断技術を確立し、修飾の程度と病態との相関、疾病の早期発見、薬物動態試験への応用、開発薬剤の治療効果予測の可能性を明らかにする。

人材育成面では、拠点において育成された人材の活用を図るため、協働機関の研究者等を本学大学院の客員教員として位置づけ、企業のニーズに即応した教育を実施する。これによって企業への人材の供給の促進を図る。人材育成面では、若手の研究者をリーダーとする研究ユニットを複数設置し、優れた若手研究者の育成を図る。また、理医薬工学研究者を取り入れた組織横断的研究ユニットを構築し、基礎研究から医薬・医療機器開発の全体を俯瞰できる新しいタイプの国際的な研究者を養成する。

翻訳修飾後プロテオミクス医療研究拠点の形成: 実施体制



翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成：課題の実施内容

島津製作所
日立
横浜市大
医学研究科・国際
総合科学研究科
メディカルプロテオスコープ

医理工
の融合

修飾異常を探す

質量分析装置とその周辺技術の改良・開発
修飾異常蛋白質の高感度質量分析法の開発
修飾を選択的に検出する多反応モニタリング法の確立

翻訳後修飾異常蛋白質の検出
200以上の修飾異常蛋白質の同定
50以上の蛋白質(診断マーカー)の評価
新
規な診断技術, 治療法の開発

横浜市大
医学研究科・国際
総合科学研究科

医理の
融合

修飾異常を知る

二光子顕微鏡 in vivo 分子細胞イメージングによる修飾異常の生理学的解析
分子の動態を観察する二光子顕微鏡技術の開発

遺伝子や蛋白質の発現解析RNAi,
モデルマウスを利用した機能解析

大鵬薬品
横浜市大
医学研究科・国際
総合科学研究科

理薬の
融合

修飾異常を治す

修飾異常蛋白質構造解析
薬物設計
10以上の立体構造, 創薬の標的
部位の解明, 薬物設計

横浜市大医学
研究科・病院

医理の
融合

臨床バリ
デーション

修飾異常を
診る

バイオマーカーの開発

修飾異常検出用
PETマーカーの開発
巨視的イメージングのためのPET技術の改良

ミッションステートメント

- 提案構想名 「 翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成 」
- 総括責任者名 「 本多 常高 」
- 提案機関名 「 公立大学法人横浜市立大学 」
- 協働機関名 「 (株)島津製作所、(株)日立ハイテクノロジーズ、
(株)メディカル・プロテオスコープ、大鵬薬品工業(株) 」

(1) 拠点化構想の概要

< 拠点化構想の概要 >

医薬品や医療機器開発におけるわが国の諸システムの水準は、欧米に比し大きく立ち遅れている。これには大きく2つの要因が存在する。その第一は、その核となるべき大学や研究機関と企業等との協働研究開発の仕組みの未熟さにある。第二は、研究者自身の成果の社会還元に向けた意識と一般国民の医療・医学研究に対する理解の双方が十分に根付いていない点にある。このような状況を踏まえて、本拠点においては、基礎研究の成果の社会還元に向けて、臨床研究の重要性とその基礎的素養を医師の卒後教育に取入れ、また臨床各科からの臨床検体や臨床情報を一元的に管理し、臨床と研究開発現場とのやり取りを円滑化する目的でのバイオバンク部門を立ち上げる等、大学と附属病院が医薬品や医療機器開発により大きな貢献ができるよう、システム改革を進めている。さらに、研究・人材育成面での水準の向上を目的として、米国FDAとでの包括協定を締結した。一方、本拠点は、基礎研究面において高水準の実績を有すると同時に、理化学研究所との連携大学院の設置や包括協定を取り交わす等、研究面でのシステム改革も進めている。そして、これらの取り組みの推進母体として、先端医科学研究センターを発足させたところである。

本提案においては、この先端医科学研究センターを母体として、基礎研究の成果を医薬品や医療機器開発に結びつける核としての大学と附属病院の役割を確立することを目的とする。そのためには、企業と協働できる新しい仕組みを構築することが重要である。具体的な研究開発テーマとしては、「蛋白質の翻訳後修飾(PTM)」に焦点を当てる。基礎研究面ではPTMは蛋白質の機能制御に直結していることが明白であるが、疾患との関わりの実態の多くは不明である。その理由は、PTMの分析・評価手法が十分発達していないところにある。本提案では、本学において成果の蓄積があるプロテオーム解析、蛋白質分子構造解析、蛋白質修飾をめぐる分子細胞生物学研究、ならびに豊富な臨床例に裏打ちされた臨床研究の実績を踏まえ、「蛋白質のPTM」を分析・評価する新手法を開発すると同時に、従来の分子イメージングを超える次世代のイメージング技術の開発を目指す。さらに、蛋白質のPTMに着目して、様々な疾患との関わりを明らかにする。これらを、プロテオーム解析技術開発において高い実績を有する企業群、大規模プロテオーム解析で実績のある企業等と協働して進める。企業との協働により、本学に蓄積された既存の技術に企業からの新しい技術を融合させ、バイオマーカーや創薬のための標的候補分子の探索、それらに対する評価技術の確立が可能となる。さらにこれらの研究開発を通じて、医薬品や医療機器開発における信頼性の高いバイオマーカーの開発や、創薬の標的分子の同定、医薬品や医療機器の評価の標準化等に大きく資することが期待できる。

本提案では、大学院学生を含む研究者、研究リーダー、企業との協働に関わる企業の研究者に加え、研究支援者として、事務系の支援者(資材整理、知財運用、産学連携、成果広報等)及び技術系の支援者を養成・雇用する体制を整える。例えば、本提案で活用する予定のバイオバンクでは、すでに専門の

事務職員や看護師等、臨床医と協働して臨床検体や臨床情報を管理する事務組織を立ち上げている。さらに、本学では、大学院での臨床試験の人材育成を計画しており、平成19年度には大学院イニシアチブ・プログラムによる、臨床治験のリーダー養成に向けた大学院の教育プログラムを開始した。これらのプログラムと相乗的に、基礎研究から医薬品や医療機器開発に至る、多用な人材を養成する仕組みを構築することも、本提案の大きな目的である。

(2) 絞り込み期間終了時(3年目)における具体的な目標

附属病院を含む全学における産学協働体制の母体となる先端医科学研究センターの研究棟を建設し、現在、医学部内に散在する研究室、実験室を1カ所にまとめる。そして、産学間、研究チーム間の連携を強化し、研究を効率的に推進する。

質量分析装置(MS)におけるイオン化の効率化、MS/MSにおけるペプチド解離法の開発等によってリン酸化、脱イミノ化、O-GlcNAc修飾を含むグリコシル化、ユビキチン化、SUMO化、アセチル化、メチル化蛋白質等について、1~50 fmolレベルで検出する技術を確立する。この技術を用いて、がん(前立腺がん、卵巣がん、大腸がん、乳がん等)や慢性関節リウマチ、糖尿病、神経変性疾患等に係わる蛋白質を探索し、それらの蛋白質のPTMと疾患の関係を明らかにする。バイオマーカーや創薬の標的候補分子として各疾患について20~30のPTM異常蛋白質を同定する。また、生体組織切片から罹病部位のみをレーザーマイクロダイセクションによって切除し、そこに含まれる蛋白質をMSで分析すれば、より効率的に疾患関連蛋白質を検出できる。現在は30~50枚の切片がないと検出がむずかしいが、切除方法や蛋白質溶出方法を改良し、3~5枚の切片で分析できる技術の開発に取り組む。

一方、PTM異常と疾患の関連について多反応モニタリング(MRM)法によって評価できる技術を確立する。MRMによって抗体(ELISA法)を使わないPTM異常ペプチドの選択的かつ定量的な解析を可能にする。本研究では、MRM法によって1~50 fmolレベルのペプチドを 10^3 ~ 10^5 のダイナミックレンジで測定できるようにする。また、PTMによる蛋白質の機能変化や構造変化を解析し、PTMの分子レベルでの理解を深める。現在のところ二光子顕微鏡を用いた細胞レベルin vivoイメージングはGFP等の拡散性の蛍光物質の発現を利用した脳表面付近の形態学的解析に留まっている。3年目までに分子そのものを改変型GFP等によりラベルし、分子の動態を脳表面付近において観察する技術を開発する。一方、巨視的なイメージング法としてPETがあるが、PETはその手法の柱としてPETカメラの開発を含めた撮像技術開発とイメージングに供するPET薬剤の開発ならびに標識技術開発がある。撮像技術開発においては、ヒトだけでなく動物に対するイメージングによる定量的測定法などの技術開発を行う。また、PET薬剤の開発においては、標識技術として既存技術である ^{14}C をメチル基の形で被標識化合物の炭素骨格に高速で付加する技術や、 ^{18}F を直接に核酸や蛋白質に標識する技術を開発する。現在は抗体や蛋白質に対して、まず、糖鎖、アミノ酸鎖、PEG(ポリエチレングリコール)、コラーゲンなどにPET/SPECT核種で標識を行い、その標識されたチェーンを被標識化合物に導入する方法と、DDSとして標識化されたチェーンを用いることでイメージング製剤化する方法が確立されつつある。これらの既存技術の高速化、高収率化とチェーンに標識してそれを導入する新しい標識手法を確立する。特に ^{18}F の直接導入技術や、糖鎖やアミノ酸鎖を用いた技術に関しては、限定された条件下ではすでに試行を行い成功しており、これらの技術をさらに一般的な要素技術の域にまで展開する。

人材育成面では、先端医科学研究センターに若手の研究者をリーダーとする研究ユニットを複数設置し、優れた若手研究者の育成を図る。また、医学部の殻に閉じこもらない、理薬工学研究者を取り入れた組織横断的研究ユニットを構築し、基礎研究から医薬・医療機器開発の全体を俯瞰できる新しいタイプの研究者を養成する。この際、大学院イニシアチブ・プログラムによる、臨床治験のリーダー養成に向け

た大学院の教育プログラムも活用する。組織横断的研究ユニットには外国や企業からの研究者を受入れて若手研究者との交流を促すと共に、海外短期派遣などを通して国際的な若手研究者の育成を目指す。

(3) 中間時（7年目）における具体的な目標

PTM異常に起因する疾患に対する、高度な分析技術をもった翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点を構築する。本研究で開発される高精度な質量分析技術、蛋白質の抽出や精製技術等を用いて疾患とPTMの関係を大規模で網羅的に解析し、少なくとも200のPTM異常蛋白質を同定する。そして、50以上の蛋白質について、生理的機能との関係、遺伝性疾患との係わり、発がん等との関係を蛋白質や遺伝子アレイを用いた解析により明らかにする。また、10以上のPTM異常蛋白質の立体構造をNMRやX線結晶解析によって明らかにし、薬物設計の基盤を作る。3年目において脳表面においてのみ可能であった二光子顕微鏡による体内分子動態観察を脳のさらに深部（例えば海馬）において可能にする。PTM異常のマーカーとなるPET薬剤を見だし、新しい診断法を開発する。PET撮像技術を実用的なものにすると共に、種々のPET薬剤ならびに標識技術を開発する。なお、得られた基礎及び応用研究成果については、必要に応じて特許申請後、すべてデータベース化し、一般に公開する。

人材育成面では、拠点において育成された人材の活用を図るため、協働機関の研究者等を本学大学院の客員教員として位置づけ、企業のニーズに即応した教育を実施する。これによって企業への人材の供給の促進を図る。

(4) 終了時（10年目）における具体的な目標

PTM異常を効率的に検出できるMS、臨床検査に利用できるMSについては実用化を目指す。PTMの異常の蛋白質の立体構造解析の結果に基づいて薬物設計を試みる。さらに分子イメージングとしてのPET/CTを用いた臨床研究を行う。生体内の蛋白質修飾異常部位を臨床的に可視化する新しい診断技術を確立し、PTMの程度と病態との相関、疾病の早期発見、マイクロドージングへの応用、開発薬剤の治療効果予測の可能性を明らかにする。

PTMの異常による疾患の診断技術、治療法の開発、創薬を目指す世界的な研究センターが設立される。これと併行して、国内における円滑な第一相臨床試験の開始は、現時点において国内で遅々として進まない感のある臨床試験の先駆となり、この研究拠点への医療、製薬関連企業の集結の開始が予測され、国際競争に耐えうる経済・産業基盤が構築されると期待される。

人材育成面では、基礎研究から医薬・医療機器開発の全体を俯瞰できる新しいタイプの研究者を他の機関に送り込む等、わが国における人材養成の一拠点を形成する。また、協働機関が翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の中核企業として業務を遂行できるようにする。

(5) 実施期間終了後の取組

本提案における取り組みを通じて、協働機関における研究開発が大きく発展すると共に、新たな協働の芽（同一企業との別のテーマでの協働や他の企業との協働等）が各所に現れると予測される。基礎研究面や応用研究面での学術推進と人材育成という大学・附属病院本来の社会的な役割を果たしつつ、新たな社会的な要請である研究成果の社会還元を果たすべく、大学・附属病院と企業との相互補完的な新たな仕組みを構築する。これらの取り組みを推進することにより、真のイノベーション創出拠点を作ることができる。

本拠点で育成された若手研究者を他の研究機関に送り込み、わが国の研究水準を向上させ、蛋白質翻訳後修飾異常を原因とする疾患研究分野での国際競争力を強化する。

(6) 期待される波及効果

他の機関への波及効果

本提案は、横浜市立大学という小回りの効く中規模の大学を中心として、大学・附属病院の在り方を含めたシステム改革を目指す極めて先進的な取り組みである。学術面では、立体構造解析、プロテオーム解析、ゲノム解析、細胞シグナリング解析、分子イメージング技術等、本拠点が有する優れた既存技術と研究成果をさらに発展させ、「蛋白質の PTM」に着目して、高度な技術を有する企業と協働して新たな分析技術を開発すると同時に、疾患との関わりを評価するシステムを開発し、それを通じて、企業と大学との新しい協働の在り方を模索し、医薬品・医療機器の開発の大きな障害となっている分析・評価の新技术を開発するものである。これらを進めるにあたり、米国 FDA とも連携する。これらの仕組みが、わが国の大規模大学や研究機関のみならず、世界に与える影響は計り知れない。

人材育成面

基礎研究段階から、医薬品・医療機器開発の全体を俯瞰できる人材養成の遅れが、わが国における医療及び医療関連産業の遅れの主因になっている。本拠点では、先端医科学研究センターに医理薬工学研究者からなる組織横断的研究ユニットが構築されるので、基礎研究から医薬・医療 機器開発までを俯瞰できる研究者が養成される。また、このユニットでの外国や企業からの研究者との交流、海外短期派遣などを通して国際的な若手研究者が育成される。上述の新しい時代に対応でき、わが国のみならず世界に通用する人材が育成される。一方、協働機関の研究者等を本学大学院の客員教員として位置づけ、企業のニーズに対応した教育を実施するので、養成された人材は企業に入って即活躍することができると期待される。

社会面

わが国における医薬品・医療関連機器の研究開発の遅れの一因は、研究開発に対する国民の理解、マスコミの理解の希薄さにある。本提案における取り組みでは、ほとんどの活動を積極的に患者や市民に公開すると同時に、医薬品・医療関連機器の研究開発の必要性、重要性、その実際の流れ等について、シンポジウム等を通じて広く公開し、宣伝することにより、国民の理解が得られるように努力を払う。さらに、この取り組みを通じて、PTM 異常が関与する疾患に関する世界的な研究拠点が確立され、研究拠点への医療、製薬関連企業の集結、国際競争に耐える経済・産業基盤の構築が行われ、診断・治療技術開発の拠点が創出される。これらを通じて、目に見える社会貢献を果たす。

達成目標

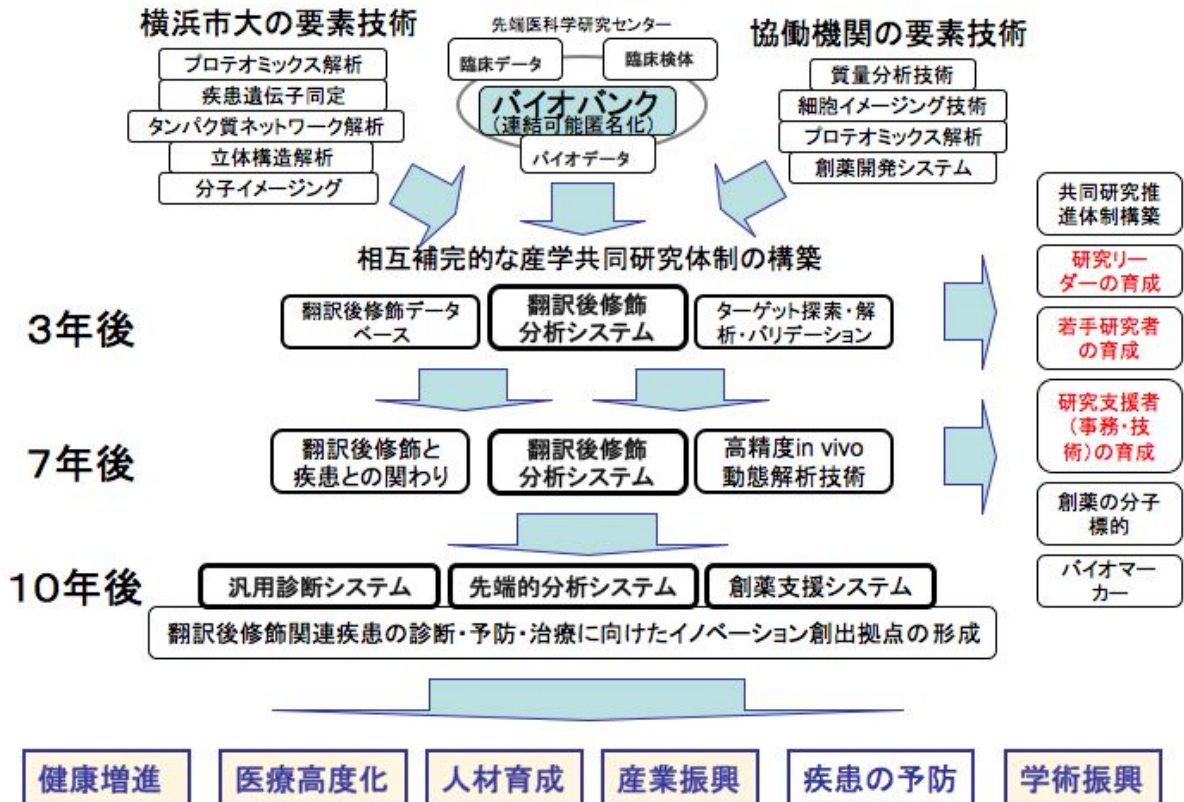


図3 達成目標