

# 翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成

実施予定期間：平成 20 年度～平成 29 年度  
総括責任者：本多 常高（横浜市立大学理事長）

協働機関：(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

## I. 概要

プロテオミクス、医学、工学研究チームからなる横浜市立大学と高度な分析技術を保有する企業が連携して翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点創成を目指す。蛋白質の翻訳後修飾を検出する高感度でハイスループットな技術を開発し、翻訳後修飾異常と疾患との関係を分子レベルで大規模、包括的に解析することにより診断マーカー、創薬ターゲットとなる蛋白質を探索する。また、ゲノム解析、in vivo イメージング法等を用いて、探索された蛋白質を評価すると共に診断マーカーの革新的アッセイ法の開発を進める。さらに創薬ターゲットの立体構造を解析し、新薬の開発を目指して薬物設計を実施する。

### 1. 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、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。なお、抗がん剤開発において数多くの実績がある大鵬薬品は、同社の都合により、平成 21 年度末、本プロジェクトから離脱した。

### 2. 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、様々な翻訳後修飾を受ける。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、その変化が種々の疾患の原因になる。しかし、修飾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) 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修飾異常の検出、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修飾異常と疾患や生理機能との関係の解明、5) 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) 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。

### 3. 拠点化構想の内容

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。また、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、大学及び協働機関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。

### 4. 具体的な達成目標

#### a. 3 年目における具体的な目標

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、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 1 疾患につき 20-30 の修飾異常蛋白質を同定する。また、修飾異常を MRM 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。

#### b. 7 年目における具体的な目標

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。

#### c. 10 年目(終了時)における具体的な目標

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時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。

### 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。

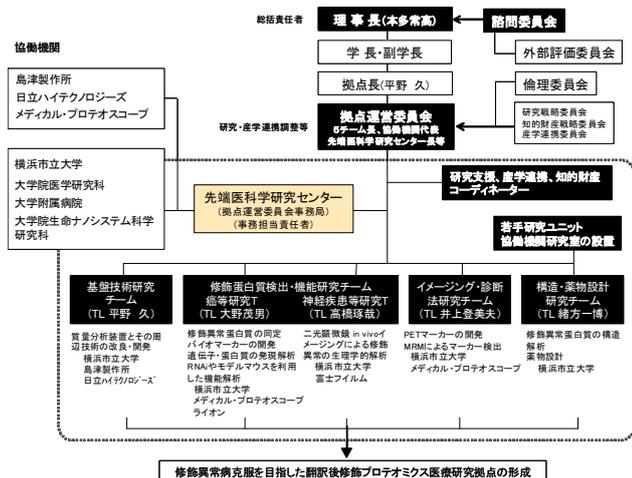
## 6. 期待される波及効果

修飾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臨床試験の先駆となると期待される。一方、本拠点への医療、製薬関連企業の集結の開始が予測され、国際競争に耐える経済・産業基盤が構築されることが期待される。

## 7. 実施体制

横浜市立大学は、平成17年度の独立行政法人化に際して、運営、人事、教育・研究、診療面におけるわが国では最も先鋭的とも言える改革を行った。この改革で、学長と理事長の分離、全教員の任期制・年俸制の導入、教員評価に基づく給与制度の試行等が行われた。トップダウンの迅速な意志決定を可能にするこのような大学システムを踏まえ、学長の主導の下に、治験推進本部の設置、先端医科学研究センターの設置、FDA等の他機関や企業との包括協定の締結、分子イメージングの大学発ベンチャーの立ち上げ等を積極的に行ってきた。本拠点の推進母体となる先端医科学研究センターは、附属病院と協調して、これまでとはかく独立に活動していた臨床各科が共通のルールと様式で臨床検体や臨床情報を共有する新たな仕組みとして「バイオバンク」部門を設置した。バイオバンクでは、カルテの電子化ともあわせて、近い将来623床の附属病院の全臨床検体と臨床情報を連結可能匿名化して、有効利用できるシステム開発を検討している。附属病院は360万横浜市民の医療を担っており、極めて有用な研究資源となる。本研究センターは、企業との協働体制の下、基礎研究を基盤として医薬品・医療関連機器の研究開発を進めることを目的としたものであり、2年後には、建物の建設を予定している。本研究における協働機関との共同研究は、共同研究契約に基づき、本研究センター内に設置された産学連携実験室において行われている。

注) ◎：総括責任者 ○：拠点長



## 8. 各年度の計画と実績

### a. 平成20年度

#### (1) 計画

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

蛋白質翻訳後修飾異常を効率的に分析するため、プロテインチップを用いた修飾蛋白質検出法等の開発、修飾異常病の診断に用いるPETの標識試薬として利用できる糖ペプチドの合成法の開発等を行う。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

アルツハイマー病、卵巣明細胞腺がん、前立腺がん等の組織、血

氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
◎本多 常高	理事長	総括責任者
布施 勉	学長	プロジェクト総括
○平野 久	先端医科学研究センター副センター長、大学院生命ナノシステム科学研究科・教授	「質量分析装置とその周辺技術の開発」チームリーダー、翻訳後修飾解析法の開発等
大野 茂男	大学院医学研究科・教授	拠点運営委員会委員長、「翻訳後修飾蛋白質の機能解析」チームリーダー、翻訳後修飾の機能解析とその異常
井上 登美夫	先端医科学研究センターセンター長、大学院医学研究科・教授	「イメージング・診断技術の開発と応用」チームリーダー、PETイメージング研究開発
緒方 一博	大学院医学研究科・教授	「構造・薬物設計」チームリーダー、転写関連因子の活性制御機構と修飾の影響の解析
高橋 琢哉	大学院医学研究科・教授	「翻訳後修飾蛋白質の検出と機能解析」チームリーダー、AMPA受容体翻訳後修飾異常の解析
藤分 秀司	(株)島津製作所分析計測事業部応用技術部・部長	プロテインチップを用いた翻訳後修飾解析法の開発
照井 康	(株)日立ハイテクノロジーズ・統括主任技師	翻訳後修飾解析に適した高感度質量分析法の開発
荻原 淳	(株)メディカル・プロテオスコープ 取締役	疾患に関連する翻訳後修飾の解析技術の開発とその応用

液、培養細胞等で特異的に発現が変動するリン酸化蛋白質や酸化修飾蛋白質を検出する。SNPアレーによる連鎖解析等を用いて遺伝性疾患責任遺伝子を同定する。

##### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

蛋白質の機能解析に適した、がんや感染症の動物モデル及び細胞モデルを用いて、疾患によって発現量やリン酸化が変動する蛋白質を探索する。

##### (d) イメージング技術の開発と応用

修飾異常蛋白質による生理的機能変化を捉えるため、二光子顕微鏡を用いたin vivo分子細胞イメージング技術やPETを用いた生体イメージング技術の開発を行う。

##### (e) 構造・薬物設計

リン酸化、メチル化及びアセチル化された転写因子等の構造を解析する。また、翻訳後修飾が蛋白質立体構造・相互作用に及ぼす影響に関するデータベースを構築する。

##### (f) 拠点形成とシステム改革

- 拠点運営体制の確立: 拠点運営に係わる拠点運営委員会等を設置。
- 拠点設備の整備: 先端医科学研究センター内に拠点化研究室及び実験室を整備する。また、先端医科学研究センター新施設建設に向け、設計略図を作成する。
- 若手研究チームの公募: 若手リーダーを公募する。
- 研究会の開催: 研究を推進するため、プロテオーム医療創薬研究会を開催する。

## (2) 実績

### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

プロテインチップによる修飾蛋白質検出法、修飾異常病の診断に用いるPET標識試薬となる糖ペプチドの合成法等を開発した。

### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

アルツハイマー病、卵巣明細胞腺がん、前立腺がん等の組織、血液、培養細胞、血管疾患モデル細胞で特異的に発現が変動するリン酸化蛋白質や酸化修飾蛋白質を検出した。また、SNPアレーを用いた連鎖解析等により遺伝性疾患責任遺伝子候補を絞り込んだ。

### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

がんや感染症の動物モデル及び細胞モデルを用いて、特異的に発現量やリン酸化が変動する蛋白質を明らかにした。

#### (d) イメージング技術の開発と応用

二光子顕微鏡を用いた in vivo 分子細胞イメージングに適した蛍光蛋白質を見いだした。また、PET 直接標識法における要素技術としての高分子標識化技術等を検討した。

#### (e) 構造・薬物設計

リン酸化、メチル化及びアセチル化された転写因子等の構造を解析した。また、翻訳後修飾が蛋白質の構造や相互作用に及ぼす影響に関するデータベースの構築を進めた。

#### (f) 拠点形成とシステム改革

(1) 拠点運営体制の確立：拠点運営に係わる拠点運営委員会、拠点リーダー会議、外部有識者5名からなる諮問委員会、さらに外部有識者4名からなる外部評価委員会を設置した。拠点運営委員会を年2回、拠点リーダー会議を毎月、また、中間発表会及び成果発表会を年1回開催した。その際、諮問委員会と外部評価委員会を開催した。

(2) 拠点設備の整備：先端医学研究センター内に拠点化研究室及び実験室、協働機関と連携した研究ができる実験室を設置。さらに、先端医学研究センター新施設建設に向け、設計略図を作成した。

(3) 若手研究チームの公募：若手研究チームリーダーを学内で公募し、選考委員会において選考した。

(4) 研究会の開催：研究を推進するため、プロテオーム医療創薬研究会を設置し、平成20年度は6回開催し、参画研究者の資質の向上を図ると共に、研究成果や情報を一般研究者にも提供した。

#### b. 平成21年度

##### (1) 計画

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

電子捕獲解離法を採用した質量分析装置を用いた修飾基検出法、アミノ酸を利用して蛋白質のイオン化効率を向上させる方法、イオン化効率が高くなるMALDI基板の開発を推進する。最終的に翻訳後修飾異常蛋白質を $1/10^{15}$ モルで検出できる技術を開発する。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

前年度までに検出された疾患によって特異的に発現が変動するリン酸化蛋白質を質量分析により同定する。ホルマリン処理パラフィン固定した病理切片を用いた高感度な疾患関連蛋白質分析技術を確認する。また、高密度ゲノムアレー解析を行い、遺伝性疾患責任遺伝子を同定する。

##### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

前年度までに得られた結果を基に、対象とした動物モデル及び細胞モデルにおいて特異的に発現量やリン酸化パターンが変動する蛋白質を同定する。細胞極性や、幹細胞制御、HIV感染関連蛋白質の翻訳後修飾の動態を解析する。

##### (d) イメージング技術の開発と応用

前年度に選定した蛍光蛋白質と解析対象である蛋白質の融合蛋白質を大脳皮質において in vivo 観察する。PET 直接標識法の高速度の検討と、微量物質等の標識化技術としての間接標識法を検討する。

##### (e) 構造・薬物設計

転写因子の翻訳後修飾による機能制御機構の解析、ヒストンのメチル化修飾とそれを認識する蛋白質の構造機能解析、メチル化酵素とヒストンまたは転写因子の複合体の結晶化を進める。一方、蛋白質間相互作用の分子シミュレーション、全原子系線形応答理論による薬剤結合に伴う誘導適合予測法の開発を行う。

##### (f) 拠点形成とシステム改革

(1) 拠点設備の整備：先端医学研究センター建設のための基本設計を作成する。

(2) 若手研究者の育成：若手研究チームの研究を支援する。海外からの研究者の受け入れを推進する。

(3) 研究会・シンポジウムの開催：プロテオーム医療創薬研究会を開催すると共に、翻訳後修飾プロテオミクスに関する公開シンポジウムを1回開催する。

##### (2) 実績

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

電子捕獲解離法及び新規な水素原子移動解離法を用いた質量分

析によるリン酸化部位の高感度 ( $1/10^{15}$ モル) で効率的な検出方法の開発に成功した。リン酸化蛋白質リン酸化部位を1回の質量分析で1,500~2,000同定できるようになった。また、ホルマリン固定組織切片中のリン酸化蛋白質を質量分析によって同定する技術を確認した。一方、二光子顕微鏡を用いた in vivo 分子イメージングに適した蛍光蛋白質を選定した。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出・機能解析

再燃前立腺がん、転移胃がん、メラノーマなどの難治性がんのバイオマーカー候補を同定した。再燃前立腺がんにおける aPKC と IL-6 の役割を解明した。乳腺組織幹細胞の増殖異常マウスの血清蛋白質中に特異的マーカー候補を検出した。幹細胞における DNA 修復や mRNA 監視などに関わるシグナル系を制御する新規分子群を発見した。Pin 1 が標的としたリン酸化蛋白質を解析し、前立腺がんの骨転移を早期に予測できるリン酸化抗体の開発に成功した。そのほか卵巣がん、前立腺がんなどによってリン酸化が変動する蛋白質を網羅的に解析し、83の疾患関連リン酸化蛋白質を見いだした。

社会的隔離ラットにおいて AMPA 受容体シナプスの移行が阻害されるが、AMPA 受容体におけるリン酸化異常を解明した。一方、Ehlers-Danlos 症候群のあるタイプが修飾酵素遺伝子の異常であることを示した。神経疾患患者脳組織においてリン酸化蛋白質 CRMP2 陽性細胞が多く、マーカー候補として有望であるとみられた。

##### (c) イメージング・診断技術の開発と応用

修飾蛋白質の機能を解析する上で、対象蛋白質を放射性同位元素で標識できれば、その作用機序や、動態の解明が可能になる。蛋白質の構造を損なうことなく、効率的に標識できる技術の開発を行った。また、MRM 法によってごく微量のバイオマーカーを検出する技術を開発するための条件検討を行った。

##### (d) 構造・薬物設計

遺伝子発現制御の中心となるエンハンソームのリン酸化による形成と崩壊の機構を分子構造レベルで解明した。メチル化ヒストンを認識するクロモドメインの構造と機能を解明した。また、神経特異的転写抑制因子に結合する化合物を NMR でスクリーニングし、4つの化合物を見いだした。関節リウマチの原因蛋白質 PAD4 の活性を抑制する抗体を作製した。一方、ポリユビキチン鎖結合様式の違いによる構造変化の分子シミュレーションを進めた。

##### (e) 若手研究プロジェクト

若手研究者の育成を目指し、若手研究者をリーダーとする2件のプロジェクトを推進した。

##### (f) 拠点形成とシステム改革

(1) 拠点運営体制の開催：拠点運営に係わる拠点運営委員会を年2回、拠点リーダー会議を毎月、また、中間発表会及び諮問委員会を開催した。

(2) 拠点設備の整備：先端医学研究センター建設のための基本設計を作成した。

(3) 若手研究者の育成：若手研究チームの研究を支援する。海外からの研究者の受け入れを推進する。

(4) 研究会・シンポジウムの開催：プロテオーム医療創薬研究会を平成21年度は10回開催すると共に、横浜市立大学国際学術フォーラムを開催した。

#### c. 平成22年度

##### (1) 計画

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

MRM 法を用いて  $1/10^{15}$ モルの修飾異常ペプチドを選択的かつ定量的に検出できる技術を開発する。新規プロテインチップ技術、イオン化の効率化技術の実用化を図る。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

アルツハイマー病、卵巣明細胞腺がん、前立腺がん等の疾患についてリン酸化が変動する20~30の蛋白質を同定する。同定された蛋白質がバイオマーカーや創薬ターゲットとして利用できるか検証する。検出された疾患責任遺伝子異常と修飾異常の関係を解析する。

##### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

疾患モデル、モデル細胞等で同定された翻訳後修飾異常蛋白質と

疾患との関連の重要性を明らかにするため、生理及び疾患との関わり観点で鍵となる翻訳後修飾(鍵修飾)について、修飾酵素のRNAiや、リン酸化の細胞イメージングなどの手法も用いて、その機能を解析する。さらに、ヒト検体を用いて、バイオマーカーや創薬標的としての有用性を評価・検証する。

#### (d) イメージング技術の開発と応用

病態により生ずる翻訳後修飾異常蛋白質を大脳皮質にて in vivo 観察する。また、PET 技術については、直接標識法及び間接標識法の高速化と収率向上に関して検討し、臨床研究としてのヒト投与が可能となるような Working sample を確定する。

#### (e) 構造・薬物設計

ヒストンアセチル化酵素の活性制御機構解析、ヒストンリモデリング因子によるヒストン認識及びヒストンの化学修飾の影響、ヒストンのシトルリン化修飾に対する蛋白質の認識機構、メチル化酵素とヒストンまたは転写因子の複合体の初期的なX線回折実験を行い、薬物設計のための基盤データを収集する。

#### (f) 拠点形成とシステム改革

(1. 拠点設備の整備：先端医科学研究センター新施設建設のための実施設計を作成する。

(2. 若手研究者の育成：若手研究チームの研究を支援し、海外若手研究者の受け入れを推進する。

(3. 研究会・シンポジウムの開催：プロテオーム医療創薬研究会を開催すると共に、翻訳後修飾プロテオミクスに関する公開国際シンポジウムを1回開催する。

#### d. 平成 23 年度

##### (1) 計画

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

電子捕獲解離法を採用したイオントラップ型質量分析装置を用いた修飾基検出法の実用化を図る。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

卵巣明細胞腺がん、前立腺がん等の組織、血液、培養細胞におけるリン酸化以外の翻訳後修飾の異常について解析する。ホルマリン処理パラフィン固定した病理切片を用い疾患関連蛋白質を探索する。

##### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

モデル系の構築、モデル系を用いた鍵修飾の探索と同定、同定された鍵修飾の機能解析、ヒト検体を用いた有用性の評価といった、鍵修飾の探索と同定に必要な一連の研究の流れの効率化を行う。

##### (d) イメージング技術の開発と応用

病態により生ずる翻訳後修飾異常蛋白質を大脳皮質にて in vivo 観察する。また、PET 技術については、臨床研究としてのヒト投与が可能となるような Working sample の具体的な検討を行う。さらに、ヒト投与のプロトコールの策定を試みる。

##### (e) 構造・薬物設計

転写因子及びヒストンの化学修飾特異的にリクルートされる転写関連因子の探索、ヒストンの翻訳後修飾とヌクレオソームの構造との関連の解析、メチル化酵素とヒストンあるいは転写因子との複合体のX線結晶構造解析を行う。また、翻訳後修飾による蛋白質間相互作用変化のシミュレーション等を用いた予測法を開発する。

##### (f) 拠点形成とシステム改革

(1. 拠点設備の整備：産学共同研究室、実験室を含む先端医科学研究

究センターを建設する。

(2. 若手研究チーム・女性研究チームの公募：新たな若手研究チームリーダーと女性研究チームリーダーを学内外から公募する。

(3. 研究会・シンポジウムの開催：プロテオーム医療創薬研究会を開催すると共に、翻訳後修飾プロテオミクスに関する公開シンポジウムを1回開催する。

#### e. 平成 24～29 年度

##### (1) 計画

##### (a) 質量分析装置とその周辺技術の開発

質量分析装置による翻訳後修飾蛋白質の分析のさらなる効率化に役立つアフィニティ精製技術等の開発を推進する。本プロジェクトで開発された技術を体系化し、研究拠点の基盤を作る。

##### (b) 翻訳後修飾蛋白質の検出

各種疾患の組織、血液、培養細胞で特異的に発現が変動する蛋白質翻訳後修飾を解析するシステムを構築し、様々な疾患と翻訳後修飾の解析に対応でき、バイオマーカーや創薬標的候補分子を探索できる翻訳後修飾プロテオミクス研究拠点を構築する。

##### (c) 翻訳後修飾蛋白質の機能解析

前年度までに確立した、鍵修飾分子の探索と同定の解析ループをさらに他の疾患にも応用展開させると同時に、より効率的な解析ループの開発を行う。

##### (d) イメージング技術の開発と応用

翻訳後修飾異常蛋白質の挙動を海馬などの脳深部において観察するための技術開発を行う。本拠点のテーマである翻訳後修飾を具体的にイメージングと連携させるために、標的となる分子を確定し、それらを<sup>18</sup>F, <sup>11</sup>Cと直接または間接標識法のいずれの組み合わせでも標識可能な技術開発を行う。そして、バイオマーカーとして利用可能な翻訳後修飾蛋白質を Working sample から実際の医薬品としての Seeds に提携企業と連携して育てる。

##### (e) 構造・薬物設計

蛋白質の翻訳後修飾異常が疾患の原因となっている関連蛋白質構造解析結果に基づいて創薬候補化合物の合成と設計を試みる。また、翻訳後修飾異常蛋白質の構造変化を予測する方法の開発を行う。また、予測法の実験結果へ適用し、精度を検証する。

##### (f) 拠点形成とシステム改革

(1. 拠点設備の整備：本プロジェクトの拠点として建設される先端医科学研究センター施設に本プロジェクト関連の設備・機器を集め、効率的かつ効果的な翻訳後修飾プロテオミクス医療研究を産学連携して推進できる拠点を構築する。

(2. 若手研究者の育成：若手研究チームの研究を支援し、海外若手研究者の受け入れを推進し、活力のある研究拠点を作出する。

(3. 研究会・シンポジウムの開催：プロテオーム医療創薬研究会を開催すると共に、翻訳後修飾プロテオミクスに関する公開シンポジウムを少なくとも年1回開催する。また、建設された先端医科学研究センター施設を利用して翻訳後修飾異常と疾患の関係を解析する手法を産学の研究者が習得できる実習会を開催する。さらに、平成 25 年 9 月に横浜で開催予定のヒトプロテオーム機構(HUPO)世界大会(予想参加者数 2,000 名)の運営で中心的な役割を担う。

9. 年次計画

項 目	1年度目	2年度目	3年度目	4年度目	5年度目	6年度目	7年度目	8年度目	9年度目	10年度目
1. 質量分析装置と周辺技術の開発	←				→					
2. 翻訳後修飾蛋白質の検出と機能解析 (がん等)	←									→
3. 翻訳後修飾蛋白質の検出と機能解析 (神経疾患等)	←									→
4. イメージング・診断技術の開発と応用	←					→				
5. 構造・薬物設計	←									→
6. 拠点形成とシステム改革	←									→
調整費充当計画	百万円									
総 計	550	550	550	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
うち 調整費分	300	300	300	500	500	500	500	500	500	500

10. 諮問委員会

委 員	所 属
(外部有識者)	
○ 村松 正実	埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 客員教授
黒木 登志夫	(独)日本学術振興会 学術システム研究センター 副所長
鈴木 紘一	(元) 東レ (株) 基礎研究所 先端融合研究所 所長
下西 康嗣	長浜バイオ大学 学長
中村 和行	山口大学 大学院医学系研究科 教授

注) ○: 委員長