平成 28 年度科学技術試験研究委託費
先端研究基盤共用促進事業
（共用プラットフォーム形成支援プログラム）

# 臨床質量分析共用プラットフォーム
# 委託業務成果報告書

平成 29 年 5 月

公立大学法人横浜市立大学

本報告書は、文部科学省の科学技術試験研究委託事業による委託業務として、公立大学法人横浜市立大学が実施した平成28年度臨床質量分析共用プラットフォームの成果をとりまとめたものです。

目 次

１．委託業務の目的
１．１　委託業務の題目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
１．２　委託業務の目的 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

２．平成 28 年度の実施内容
２．１　実施計画 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
２．２　実施内容（代表機関） ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
①プラットフォーム運営体制の構築 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
1）プラットフォーム実施機関、協力機関、事業支援機関と
連携するための取組実績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
2)他のプラットフォームと連携するための取組 ・・・・・・・・・ 10
②利用支援体制の構築 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
③支援実績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12
④ワンストップサービスの設置 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
⑤人材育成 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
⑥ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化、技術の高
度化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大等 ・・・・・・・ 16
1)ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化 ・・・・ 16
2)技術の高度化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大）の
実績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
⑦コミュニティ形成、国際的ネットワーク構築 ・・・・・・・・・・・・ 17
1）利用者・開発者のコミュニティの形成への貢献 ・・・・・・・・17
2）国際的ネットワーク構築 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
⑧その他 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 18
1)共用プラットフォーム自立化への取組 ・・・・・・・・・・・・・・ 18
2）共用プラットフォーム及び受託分析に割り当てる時間 ・・・・・ 18
3）再審査時における採択審査会からのコメントに対する対応 ・・ 18
２．３　実施内容（実施機関）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
①プラットフォーム運営体制の構築 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
②利用支援体制の構築 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
③支援実績 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
④ワンストップサービスの設置 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
⑤人材育成 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
⑥ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化、技術の高度

化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大等 ・・・・・・・・・・ 21
⑦コミュニティ形成、国際的ネットワーク構築 ・・・・・・・・・・・・ 21

３．フォローアップ調査項目
３．１　分野融合・新興領域の拡大について・・・・・・・・・・・・・・・・・22
３．２　スタートアップ支援にについて・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
３．３　共同研究・受託研究について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
３．４　試作機の導入・利用による技術の高度化について・・・・・・・・・24
３．５　ノウハウ・データ共有について・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
３．６　技術専門職のスキル向上・キャリア形成について・・・・・・・・・24
３．７　利用アンケートについて・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24

## １．委託業務の目的

### １．１　委託業務の題目

「臨床質量分析共用プラットフォーム」

### １．２　委託業務の目的

７機種 17 台の質量分析装置を利用して、国内最大で、国際競争力を持った臨床質量分析共用プラットフォームを創生し、わが国の臨床プロテオーム研究の発展を促進する。当該臨床質量分析共用プラットフォームに参画する３機関は、臨床プロテオーム研究を遂行する上で基本となる質量分析用試料調製技術、質量分析技術、そして、質量分析で得られたデータの解析技術を持っている。また、これらの技術に加えて、各機関は、機関独自の分析技術をも有する。たとえば、代表機関は、培養細胞から分泌される疾患関連タンパク質を検出（セクリトーム解析）し、血清血漿中の診断マーカータンパク質を効率的に同定する技術や、翻訳中、翻訳後修飾を解析する技術、タンパク質複合体構成成分を同定する技術などを、国立がん研究センターは、ホルマリン処理パラフィン固定した組織試料のタンパク質のショットガン分析技術や逆相マイクロアレイを用いた質量分析データの検証技術など、また、北里大学は、血清（または血漿）や尿中の天然（未変性）ペプチド濃縮とショットガン分析技術などを持っている。当該臨床質量分析共用プラットフォームではこうした各機関の特色を生かしてユーザーの研究支援を行い、ユーザーの新しいニーズに応える。

さらに、臨床質量分析共用プラットフォームの活動を通して高度なプロテオーム分析技術の開発や指導ができる研究者や技術者を養成する。そのために臨床質量分析共用プラットフォーム内でセミナーや研究会を開催し、研究者や技術者の資質の向上に努める。また、臨床質量分析共用プラットフォームのユーザーの技術・分析能力を高めるために、分析方法を学習できる実習会などを開催する。

なお、本共用プラットフォーム事業では、共用プラットフォームの自立化が求められている。当該臨床質量分析共用プラットフォームも、他の共用プラットフォームと同様に、できる限り早期の運営の自立化を目指すことにする。

## ２．平成 28 年度の実施内容

### ２．１　実施計画

臨床質量分析共用プラットフォームの運営計画を策定し、運用を開始する。すでにその基本となる共用機器利用規程は整備されているため、これに臨床質量分析共用プラットフォームとして必要な事項（特に質量分析装置の利用料金などの規程）を加えた運営規程を策定する。

臨床質量分析共用プラットフォームを円滑に運営するためには、ユーザーに臨床質量分析共用プラットフォームに関する情報を提供する必要がある。そのため、当該臨床質量分析共用プラットフォームのホームページを作成し、ユーザーに当該臨床質量分析共用プラットフォームの業務や規程を周知することとする。また、技術水準の高度化を目指して、本年度は、参画３機関と国内企業が共同で血清（または血漿）中のタンパク質・ペプチドの新しい分析技術の開発に取り組む。

また、臨床質量分析共用プラットフォームの研究者・技術者の資質向上のため、かつ、ユーザーの技術向上のため、シンポジウムや実習会を開催する。参画３機関共催で、11 月の開催を目指している。開催場所は、代表機関を予定している。

なお、本事業では、質量分析装置の空き時間を利用して、プロテオミクスを専門とするベンチャー企業と共同で、受託分析事業を実施することを考えている。これは共用プラットフォームの自立化を目指した活動として重要である。本年度は、企業との受託分析事業の実施方法について協議を重ねることにしたい。

### ２．２　実施内容（代表機関）

①プラットフォーム運営体制の構築

1）プラットフォーム実施機関、協力機関、事業支援機関と連携するための取組実績

図１のような本共用プラットフォームの運営体制を構築した。3つの委員会、すなわち、臨床質量分析共用プラットフォーム調整会議、臨床質量分析共用プラットフォーム運営委員会及び臨床質量分析共用プラットフォーム実務調整委員会が中心になって、本共用プラットフォームが運営されている（注 1)。

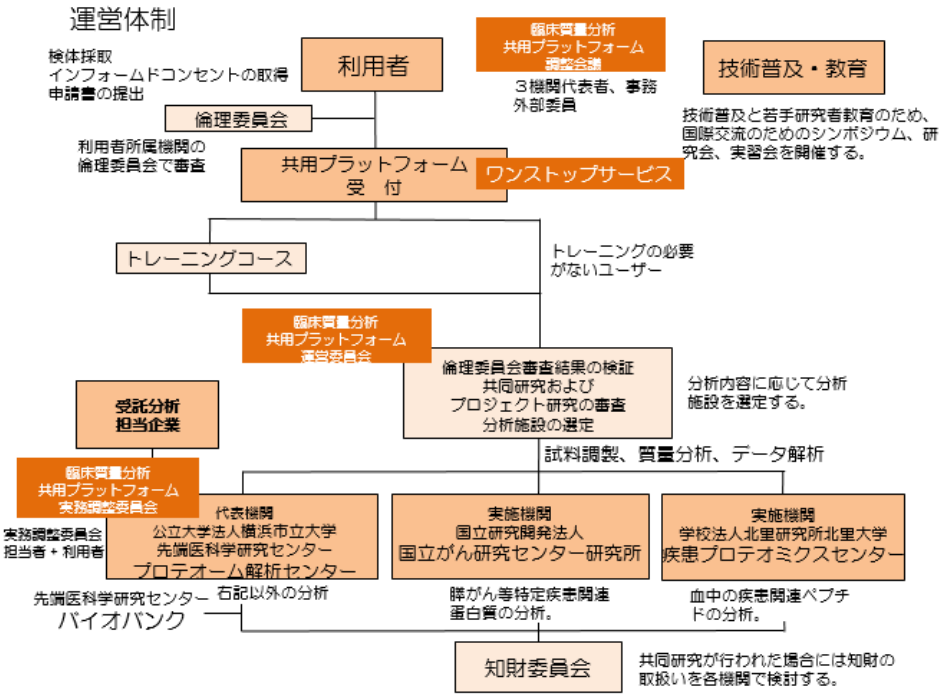


図１　臨床質量分析共用プラットフォームの運営体制

注 1）各委員会委員名簿

臨床質量分析共用プラットフォーム調整会議

委 員 長：　鏑木　康志（国立研究開発法人国立国際医療センター・部長）

委　　員：　堂前　直（国立研究開発法人理化学研究所・ユニットリーダー）

委　　員：　田村　智彦（公立大学法人横浜市立大学・教授）

委　　員：　梁　明秀（公立大学法人横浜市立大学・教授）

臨床質量分析共用プラットフォーム運営委員会

委 員 長：　窪田　吉信（代表機関代表　公立大学法人横浜市立大学・学長）

副委員長：　平野　久（実施機関代表　公立大学法人横浜市立大学・学長補佐、特任教授）

委　　員：　山田　哲司（実施機関代表　国立研究開発法人国立がん研究センター・国立がん研究センター分野長）

小寺　義男（実施機関代表、学校法人北里研究所北里大学・准教授）

木村　弥生（公立大学法人横浜市立大学・准教授）

香川　裕之（共用プラットフォーム事務局コーディネーター）

臨床質量分析共用プラットフォーム実務調整委員会

委 員 長：　木村　弥生（公立大学法人横浜市立大学・准教授）

副委員長：　香川　裕之（共用プラットフォーム事務局コーディネーター）

委　　員：　3 機関実務担当者

a. 臨床質量分析共用プラットフォーム調整会議

参画３機関の代表者、実務担当者等だけでなく、外部の有識者を委員として招いて構成されており、外部評価委員会としての役割を果たす。１年間の活動について総括・評価し、それを次年度の活動に生かすため、年度末に１回開催する。平成 28 年度は、平成 29 年 3 月 13 日に公開委員会として開催した。本共用プラットフォームの活動に対して、委員から大きな問題点の指摘はなく、平成 29 年度も平成 28 年度と同様の方針で活動を継続することとなった。

出席者： 鏑木　康志
（国立研究開発法人国立国際医療センター部長）、
堂前　直
（国立研究開発法人理化学研究所ユニットリーダー）、
村上　尚久（文部科学省学術政策局研究開発基盤課課長）、
参画３機関の代表者、実務担当者等

次第：

1. 開会挨拶（公立大学法人横浜市立大学　窪田　吉信
代理　平野　久））
2. 来賓挨拶（文部科学省　村上　尚久）
3. 平成 28 年度事業報告及び実施機関共同研究報告
代表機関報告　公立大学法人横浜市立大学　平野　久
実施機関報告　公立大学法人横浜市立大学　平野　久
同　国立研究開発法人国立がん研究センター研究所
尾野　雅哉
同　学校法人北里研究所北里大学　小寺　義男
4. 委員等による施設見学
5. 委員等による講評
6. 閉会

b. 臨床質量分析共用プラットフォーム運営委員会

参画３機関の実務担当者等により構成されている。随時開催し、臨床質量分析共用プラットフォーム運営上の課題を検討している。平成 28 年度は 12 月までに 5 回開催し、公立大学法人横浜市立大学から平野久、香川裕之、木村弥生等、国立研究開発法人国立がん研究センターから山田哲司等、学校法人北里研究所北里大学から小寺義男等が出席した。

第 1 回 平成 28 年 5 月 31 日　国立研究開発法人国立がん研究センター

議題：

1.第14回科学技術・学術審議会先端研究基盤部会/第3回研究設備共用プラットフォーム委員会、及びその事前打ち合わせ（文部科学省）の報告

2. FS課題採択条件の確認及び採択条件への対応

(1) 参画機関の業務分担

(2) 事業規模・ポートフォリオ

3. 利用規程の作成

4. その他

倫理審査、研修会の開催、契約書

5.実験室の見学

第 2 回 平成 28 年 8 月 26 日　釧路市観光国際交流センター

議題：

1. JASIS 2016（幕張メッセ）の取り組み

2. JASIS 2016 のポスター

3. 臨床質量分析共用プラットフォームの運営

4. 臨床質量分析共用プラットフォームホームページの開設

第 3 回 平成 28 年 11 月 27 日　公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究センター

議題：

1. 第 1 回質量分析トレーニングコースの運営

2. 第 15 回科学技術・学術審議会先端研究基盤部会/第 4 回研究設備共用プラットフォーム委員会（文部科学省）への対応

第 4 回 平成 28 年 11 月 28 日 横浜市立大学先端医科学研究センター

議題：

1. 共用プラットフォームワンストップシステムの確認

2. 運営規程の整備、利用料金

3. 共用プラットフォームの自立化

4. 臨床質量分析共用プラットフォームプロジェクト研究 第 2 回公募

第 5 回 平成 28 年 12 月 14 日 公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究センター

議題：

1. 共用プラットフォーム活動総括
2. 共用プラットフォームの今後の課題

c. 臨床質量分析共用プラットフォーム実務調整委員会

参画３機関の実務担当者等により構成されており、毎月１回、公立大学法人横浜市立大学先端医科学研究センターにおいて開催している。平成 28 年度は 12 月までに 7 回開催し、公立大学法人横浜市立大学から平野久、香川裕之、木村弥生他９名、国立研究開発法人国立がん研究センターから後藤尚子、学校法人北里研究所北里大学から加藤利佳が出席した。

第 1 回 平成 28 年 6 月 21 日 13:00～15:00
質量分析・プロテオーム研究進捗状況報告、再審査への対応
第 2 回 平成 28 年 7 月 15 日 13:00～15:00
質量分析、プロテオーム研究進捗状況報告
JAXA プロジェクトへの対応
臨床質量分析共用プラットフォームプロジェクト研究第 1 回募集
第 3 回 平成 28 年 8 月 23 日 13:00～15:00
質量分析、プロテオーム研究進捗状況報告
JASIS 2016 の対応
臨床質量分析共用プラットフォームプロジェクト研究第 1 回募集審査結果報告
第 4 回 平成 28 年 9 月 29 日 13:00～14:00
JASIS 2016 の総括
質量分析、プロテオーム研究進捗状況報告
JAXA プロジェクトの検討
第 5 回 平成 28 年 10 月 27 日 13:00～15:00
質量分析、プロテオーム研究進捗状況報告
共用プラットフォーム FS 課題額の確定調査対応
第 6 回 平成 28 年 11 月 27 日 13:30～14:30
質量分析、プロテオーム研究進捗状況報告
共用プラットフォーム FS 課題額の確定調査報告
第 1 回質量分析トレーニングコース
第 7 回 平成 28 年 12 月 22 日 13:00～16:00
第 15 回科学技術・学術審議会先端研究基盤部会/第 4 回研究設備共用プラットフォーム委員会(文部科学省)報告

2)他のプラットフォームと連携するための取組

本共用プラットフォームを活用して得られた研究成果が、NMR プラットフォームや原子・分子の顕微イメージングプラットフォームなど、他のプラットフォームの活用につながる可能性が示唆された。

たとえば、免疫は、外から侵入した病原体やがん細胞などを排除し、からだを守るシステムであるが、自分のからだの成分と反応するような抗体が作られて、これが自分のからだを攻撃することによって起こる病気がある。その一つが、全身性エリテマトーデス(SLE)である。発症機構は十分明らかになっていないが、インターフェロン調節因子の一つであるヒト IRF5 が関連していると考えられている。本共用プラットフォームのユーザーである公立大学法人横浜市立大学の田村智彦教授らは、IRF5 と結合するタンパク質を、エピトープタギング法を使って免疫沈降させ、IRF5 複合体構成成分を、質量分析装置を使って調べた。そして、IRF5 にはチロシンプロテインキナーゼ Lyn のようなプロテインキナーゼが結合することを明らかにした。田村らは、Lyn が IRF5 に結合して IRF5 のリン酸化を抑制することによって IRF5 の活性を制御し、免疫システムを正常に維持していると考えた。実際に、マウスを用いた実験の結果、樹状細胞などの免疫細胞が刺激され、SLE が発症するのではないかと考えられた。ヒトの場合でも、Lyn の発現を抑え、IRF5 の過剰発現を防ぐことができれば、SLE の治療法を開発することができる可能性があり、この成果は、Immunity (Impact Factor 24.082)に論文として発表された。Lyn の発現を抑え、IRF5 の過剰発現を妨げる薬物の探索が進んでいるが、この薬物と IRF5 とがどのように相互作用するのかを明らかにするため、NMR の解析が必要であるとの結論に至った。

一方、公立大学法人横浜市立大学の高山光男教授らは、新しいマトリックスを利用してタンパク質の局在を、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析装置を用いて解析する方法の開発を進めている。現在、組織切片中の特定成分の局在を質量分析装置で解析する顕微（イメージング）質量分析技術は、まだ、薬物や代謝産物の局在を明らかにするための手法として利用されているが、将来的には、タンパク質やペプチドのようなダイナミックレンジの大きな生体高分子も質量分析装置によって局在解析を行うことができるようになるものと予

測され、原子・分子の顕微イメージングプラットフォームと共同でタンパク質やペプチドの局在解析が行える技術を開発できる可能性がある。

②利用支援体制の構築

代表機関として、参画３機関をとりまとめるコーディネーターや質量分析の技術スタッフを配置する等、本共用プラットフォームを運営し、ワンストップサービスを実施した。

③支援実績

平成 28 年 11 月 1 日にホームページ（http://www.masspf.jp/）を公開し、ホームページを介して代表機関に利用申し込みを行うことができるようにした。実施機関代表を中心にしたスタッフが、試料調製から、質量分析、データ解析、臨床評価に至るまでユーザーの研究を全面的に支援した。

本共用プラットフォームでは、プロジェクト研究、共同研究、小規模な分析支援、ならびに受託分析を行った。プロジェクト研究については、ユーザーの提案課題を臨床質量分析共用プラットフォーム運営委員会が審査し、共用プラットフォーム利用の可否を決定、研究経費はすべてユーザーが負担することとした。共同研究は、参画３機関の研究者とユーザーが共同で行う研究で、研究経費は研究者間で分担して負担する。小規模な分析支援とは、参画３機関の担当者が少数の試料を依頼分析する業務を指しており、経費はユーザーが負担することとした。本共用プラットフォームでは、共同研究と小規模な分析支援の例が多い。どちらも臨床質量分析共用プラットフォーム実務調整委員会でプラットフォーム利用の可否を決定した。

プロジェクト研究については、平成 28 年 8 月に 1 件、採択した。採択された課題は神奈川県衛生研究所から申請のあった「発がん性分析法実用化展開事業」であるが、同研究所は、平成 28 年度に本共用プラットフォームにおいてこの研究を実施した（継続中）。平成 28 年度の研究経費(400 万円)については、同研究所が負担した。第 2 回プロジェクト研究公募では、応募課題に適当なものがなかった。なお、平成 28 年度は、共同研究が 88 件あった。分析が行われた試料（検体）の総数は 2,439 に達した（図 2)。

プロジェクト研究、共同研究及び小規模な分析支援の状況はすべて、年度末に開催される臨床質量分析共用プラットフォーム調整会議（外部評価委員会）で審査され、平成 28 年度の活動内容が承認された。

質量分析装置が空いた際に行われる受託分析は、ベンチャー企業と横浜

市立大学が共同で行う事業で、有料である。

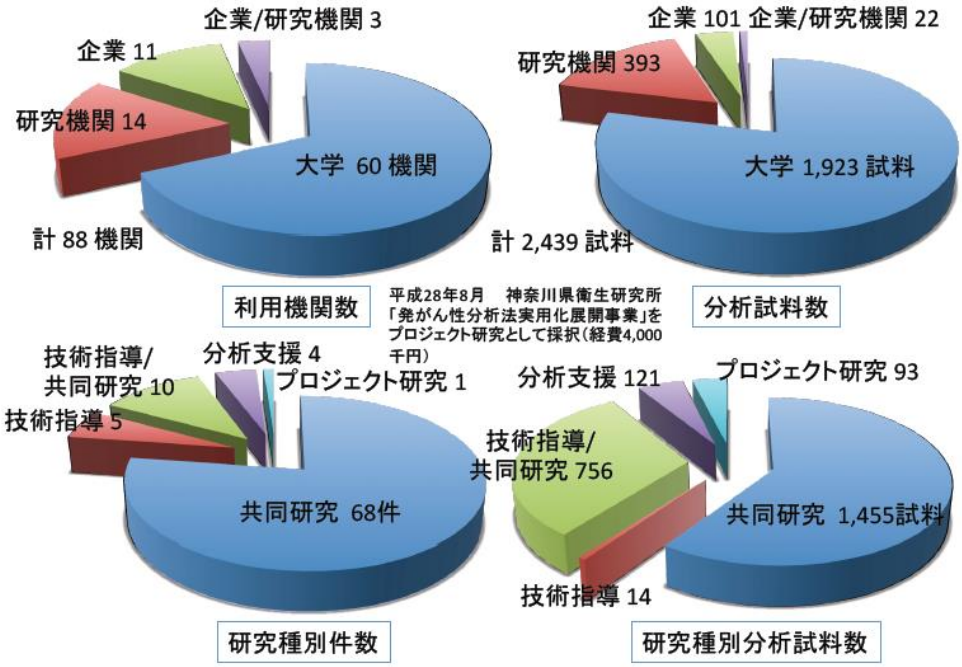


図 2　平成 28 年度（8 月～3 月）本共用プラットフォームの実績

④ワンストップサービスの設置・運営

本共用プラットフォームは、平成 28 年 4 月～7 月の FS 期間の後、本採択になった関係で事業開始が 8 月 1 日となった。そのため、平成 29 年 1 月時点で、参画機関の事務手続きが、申請時の予定より 2 か月ほど遅れている。しかし、ユーザーのニーズが大きいことに鑑み、10 月末までの利用希望者に対しては、暫定的に各機関が対応し、代表機関に報告するようにした。10 月末までに基本的な運営方針が各機関の事務レベルで承認されたため、11 月 1 日にホームページを公開し、ホームページを介して代表機関に利用申し込みを行う、いわゆるワンストップサービス(図 3)の運用を開始した。

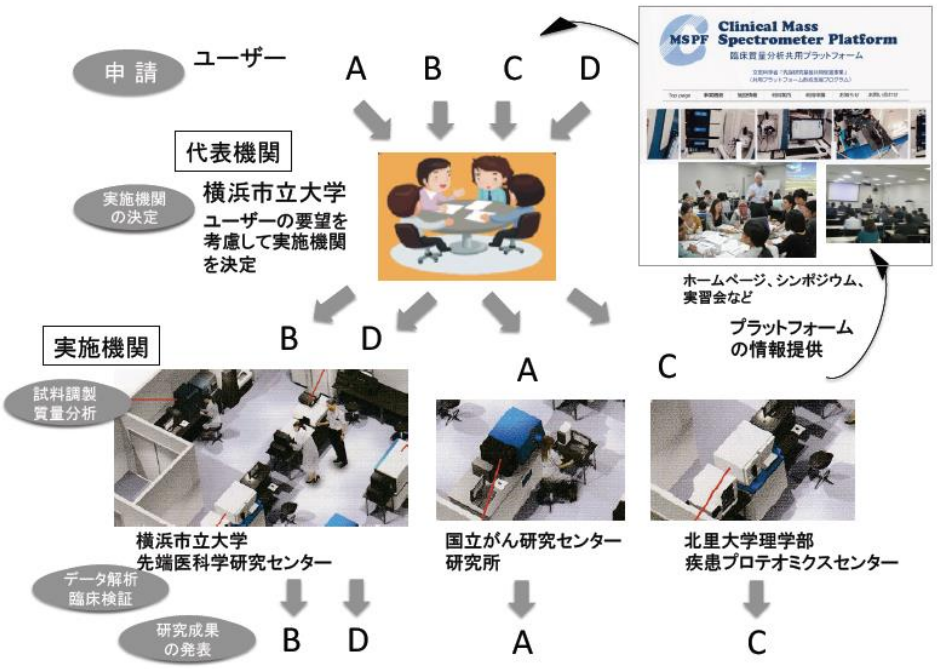


図 3 臨床質量分析共用プラットフォームのワンストップサービス

⑤人材育成

本共用プラットフォームでは、高度なプロテオーム分析技術の開発や指導ができる研究者や技術者を養成することを人材育成の基本的な考え方としている。

そのため、下記のとおりセミナーや研究会を開催し、研究者や技術者の資質の向上に努めた。セミナーや研究会には多くの参加があり、研究者や技術者の知識・技術の向上につながった。

平成 28 年 8 月 26 日～27 日 釧路市観光国際交流センターで開催された日本電気泳動学会総会シンポジウムに、平野　久、木村　弥生、山田哲司、尾野　雅哉、小寺　義男が参加し、電気泳動を用いたタンパク質の分析に関する情報の収集を行った。

平成 28 年 9 月 14 日　10:00～12:00　磁気ビーズを用いたタンパク質の精製方法について技術講演会を開催した。臨床質量分析共用プラットフォームの研究者、メディカル・プロテオスコープ（MPS）の研究者が参加した。

平成 28 年 9 月 18 日～22 日 台北市の国際会議場で開催されたヒトプロテオーム機構(HUPO)第 15 回国際会議に、山田哲司、尾野雅哉、小寺義男、平野久、木村弥生、岡山明子他 3 名が出席し、プロテオーム解析技術情報の収集に当たると共に、英語による口演、ポスター発表によって本共

用プラットフォームの技術について情報発信した。特に、若手の研究者にはよい経験になった。山田哲司は世界ヒトプロテオーム機構の理事に選出されており、理事会にて共用プラットフォームについて日本の活動の一つとして紹介した。

平成 28 年 9 月 28 日　13:00〜15:00　高分解能質量分析システムソフトウエアプラットフォーム Proteome Discoverer 技術に関する討論会を開催した。質量分析を行っている研究者や学生が参加した。

平成 28 年 12 月 26 日　データ非依存性質量分析（DIA）に関する討論会を開催した。共用プラットフォームの研究者、学生の参加があった。

平成 29 年 1 月 17 日　平野久著「タンパク質とからだ」（中公新書）を中央公論新社から出版し、質量分析やプロテオーム解析について、専門家だけでなく本共用プラットフォームのユーザー等にも理解を深めてもらうため、本書を活用し、技術の普及に努めた。

平成 29 年 3 月 25 日　13:00-18:00 北里大学白金キャンパスにて第 14 回北里疾患プロテオーム研究会(本共用プラットフォーム共催）「血液一滴の可能性を拓く」を開催し、共用プラットフォームの利用者を対象に、本共用プラットフォームの概要やがん克服を目指した臨床プロテオーム研究について講演した。

また、ユーザーの技術・分析能力を高めるために、分析方法を学習できる実習会を開催した。実習会には多くの参加があり、ユーザーの知識・技術の向上につながった。

平成 28 年 11 月 28 日〜29 日　質量分析に関するトレーニングコースを横浜市立大学先端医科学研究センターにおいて開催した(図 4)。このコースのために、最新のプロテオーム技術等を紹介したテキストを作成した。本コースには、企業から 7 名、大学から 4 名の若手研究者が受講生として参加した（実習を行うため、受講生数を 11 に限定した）。受講生の指導は、参画 3 機関の研究者及び機器メーカーの技術者、併せて 30 名で行った。

図４　トレーニングコース（11 月 28 日～29 日）の模様

⑥ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化、技術の高度化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大）等

1）ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化

タンパク質の翻訳後修飾を網羅的に解析する技術、翻訳後修飾と疾患の関係を解析する技術をまとめた「翻訳後修飾のプロテオミクス」（講談社）に記載された方法が、本共用プラットフォームの基本的な解析手法であるが、その後本共用プラットフォームにおいて開発された主な技術については、トレーニングコースのテキストに記した。本共用プラットフォームにおけるタンパク質の質量分析データ、特に翻訳後修飾に関するデータについては、本共用プラットフォーム独自のデータベースに収納している。ModProt と命名したこのデータベースは、いずれ公開する予定であるが、現在、4,000 タンパク質、140,000 ペプチドの翻訳後修飾情報が収められている。

2）技術の高度化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大）の実績

本共用プラットフォームでは、参画３機関共同で血液タンパク質・ペプチドの網羅的分析技術の開発を行い、横浜市立大学は「データ非依存的質量分析による血液タンパク質の分析技術の確立」を、国立がん研究センターは「血液タンパク質解析のための 2DICAL の改良」を、北里大学は「血中の非変性ペプチドの効率的分析技術の開発」を行った。この共同研究によって、DIA 質量分析によって、2 時間ほどで 100 μL の血液を使って 1,300 種類以上の血清タンパク質を定量的に検出・同定できるようになった。また、10μL の血液を使って血清中の非変性ペプチドを 1,000 種類以上検出・同定が可能になった。一方、200 uL の血漿からペプチドを抽出し、分画して質量分析することにより、アンギオテンシン I やソマトスタチンをはじめとする約 10 種類のペプチドホルモンを血中で直接検出することに成功した。平成 28 年度、これらの技術は、JAXA による国の戦略研究「きぼうを利用した骨粗鬆症に係わるタンパク質の臨床プロテオーム解析」に関する研究など多くの研究に応用された。

また、メディカル・プロテオスコープ（試料調製技術）、日立ハイテクノロジーズ（高速液体クロマトグラフィー）、島津製作所（質量分析装置）など国内の企業と共同で技術開発研究を行うため、担当者と協議を始めた。

さらに、ドイツグライフスヴァルト医科大学（Frank Schmidt 博士招聘）、中国浙江大学（横浜市立大学平野久が招聘され訪問）からは、DIA 質量分析などの重要な技術情報の提供を受けた。

⑦コミュニティ形成、国際的ネットワーク構築

1）利用者・開発者のコミュニティの形成への貢献

平成 28 年度は、参画３機関合わせて 88 の研究に対して技術支援や研究支援を行った。Immunity や Nat Commun などの雑誌に多くの優れた論文が掲載されたり、実習会等を開催したりしたことにより、将来、大学や研究機関と企業間だけでなく、企業間の共同研究を推進できるようなコンソーシアムの創設が期待されることから、本共用プラットフォームはコミュニティ形成の役割を十分果たしていると考えられる。

2）国際的ネットワーク構築

国際的に競争できる共用プラットフォームを形成するため、国際的ネットワークの構築に向けて、米国 NIH、ドイツハイデルベルグ大学、グライフスヴァルト医科大学、中国浙江大学、蘇州大学などとの国際

共同研究を進めている。特に、グライフスヴァルト医科大学、中国浙江大学や蘇州大学とは交流が発展している。グライフスヴァルト医科大学からは研究者が来訪したことをきっかけにして密接な技術交換が進められている。また、平成 28 年 11 月には、中国浙江大学に平野久が招聘され、そこで、浙江大学や蘇州大学の担当者と技術協力について話し合いが持たれた。また、台湾科学院生物化学研究所、韓国基礎科学研究所などとの共同研究の開始が協議されている。生物化学研究所へは、平成 28 年 9 月に平野久、木村弥生など 6 名の研究員が訪問し、同研究所の施設を見学した後、共同研究テーマに関して議論した。これらの活動は、本共用プラットフォームのコミュニティ形成等に影響を与えた。

⑧その他

1)共用プラットフォーム自立化への取組

共用プラットフォームの自立化は、容易なことではないと考えられるが、本共用プラットフォームに限らず、すべての共用プラットフォームの共通した目標であると認識している。

本共用プラットフォームでは、FS 期間中に、所有する質量分析装置にかかる諸経費や使用頻度を基に、自立化を実現するために利用者から徴収する必要がある 1 時間あたりの利用料金等を試算した。試算の結果、利用料収入や MPS の受託分析の利益、大学の運営交付金等により、平成 31 年度までに自立化を実現できる可能性が示唆された。

FS 期間後、MPS について、機器の空き時間を利用し、受託分析の事業展開が可能かどうかを検証した。本共用プラットフォームを推進することにより、MPS の受注件数や受注額も増加したことから、受託分析の事業展開の可能性が示唆された。

2) 共用プラットフォーム及び受託分析に割り当てる時間

平成 28 年度、質量分析を用いた研究支援事業と受託分析事業を試行した。その結果、本施設に対するニーズが極めて高いことがわかり、代表機関および実施機関の担当者は、試料調製、質量分析、データ解析、臨床検証などの研究支援業務に多大な時間と労力を割くこととなった。一方、質量分析装置の空き時間を利用した受託分析事業は、効果的に行うことができたため、研究支援事業と受託分析事業をバランスよく行うことを今後の課題として認識し、課題の解決に向けて検討を進めることとした。

２．３　実施内容（実施機関）

①プラットフォーム運営体制の構築

【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】

代表機関として、プロテオーム解析に対する技術指導等を行った。また、参画３機関の取りまとめや産学連携等を行う専任のコーディネーターを1名、質量分析の技術開発を行う技術員を2名配置した。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】

実施機関として、逆相タンパク質アレイを用いたリン酸化タンパク質のプロファイリングに必要な機器の整備、逆相タンパク質アレイを用いたリン酸化タンパク質のプロファイリング技術の利用支援を促進するための応用可能性に関する英文総説の執筆、質量分析で得られる膨大なデータを保存・解析するための大型電算機・専用回線の整備、独自の質量分析データの定量化技術の更新等を行った。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】

実施機関として、プロテオーム解析、質量分析の技術指導を行った。また、試料調製（タンパク質・ペプチド抽出、分画、脱塩濃縮等）、質量分析の整備・稼動、質量分析データの解析、試料調製法の指導を行う技術員を1名配置した。

②利用支援体制の構築

【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

③支援実績

【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

④ワンストップサービスの設置
【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

⑤人材育成
本共用プラットフォームでは、高度なプロテオーム分析技術の開発や指導ができる研究者や技術者を養成することを人材育成の基本的な考え方としている。

【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】
他の実施機関と連携し、講演会や質量分析トレーニングコース等を開催し、質量分析の技術開発や指導ができる研究者を３名育成した。育成した研究者は他機関へ移籍し、移籍先でプロテオーム研究に従事している。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】
代表機関と連携し、講演会や質量分析トレーニングコース等を開催し、人材育成を進めた。慶応義塾大学および日本医科大学より医師２名を外来研究員として受け入れ、本共用プラットフォームの人材育成を通じてプロテオーム研究の指導を行い、博士の学位の取得を支援した。さらに国立がん研究センターと連携している順天堂大学大学院の学生２名も同様に指導した。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】
代表機関と連携し、講演会や質量分析トレーニングコース等を開催し、人材育成を進めた。北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンターで

は、理学研究科などの学生４名を受け入れ、本共用プラットフォームの人材育成を通じてプロテオーム研究の指導を行い、1 名の臨床医が初期の酸化ストレスを検出するための血中マーカータンパク質を探索し、特許出願するとともに、Scientific Reports に掲載された。また、この臨床医を含め、その他２名の臨床医が、本共用プラットフォームでの人材育成を活かし、プロテオミクスセンターで行われた研究を基にして博士号を取得する予定である。

⑥ノウハウ・データの蓄積・共有、利用システムの標準化、技術の高度化に向けた利用支援（利用と機器開発の連携拡大）等
【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】
２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

⑦コミュニティ形成、国際的ネットワーク構築
【実施機関：公立大学法人横浜市立大学】
平成 28 年度は、63 の研究に対して技術支援や研究支援を行った。ユーザーと本実施機関との間には良好な関係が形成され、多くの論文が発表された。
グライフスヴァルト医科大学、中国浙江大学や蘇州大学との共同研究が進展している。グライフスヴァルト医科大学からは Frank Schmidt 博士が来訪したことをきっかけにして密接な技術交換が進められている。また、11 月には、中国浙江大学に平野が招聘され、そこで、浙江大学や蘇州大学の担当者と技術協力について話合いが持たれた。また、台湾科学院生物化学研究所、韓国基礎科学研究所などとの共同研究の開始が協議されている。生物化学研究所へは、平成 28 年 9 月に平野、木村など 6 名の研究員が訪問し、同研究所の施設を見学した後、共同研究テーマに関して議論した。

【実施機関：国立研究開発法人国立がん研究センター】

国際逆相タンパク質アレイ・ソサイエティーが主催する年次ワークショップが平成28年9月独国チュービンゲン市で開かれ、山田が組織委員として参加した。欧米を中心に多くの参加者があり、コミュニティ形成・国際的ネットワーク構築に役立った。さらに、本ソサイエティーの活動成果を英文の書籍として発刊することを海外の大手出版社と合意し、筆頭編者として活動を始めた。

国際ヒトプロテオーム機構のアジア・オセアニア地区選出理事として、平成28年9月台湾台北市で開かれた理事会に山田が出席し、機構の今後の活動について議論した。

逆相タンパク質アレイの関連機器が神奈川県立がんセンター研究所にも導入され、リン酸化タンパク質のプロファイリング技術を支援することに合意した。今後、国立がん研究センター、岩手医科大学、神奈川県立がんセンターの3施設で国内の逆相タンパク質アレイに関するコミュニティを形成することになった。

【実施機関：学校法人北里研究所北里大学】

小寺義男らは、「病理と臨床」（分光堂）特集「疾患研究の基盤となる国際コンソーシアムの動向」の中でHUPOについて紹介した。

平成29年3月に、小寺が主宰する疾患プロテオミクス研究会が本共用プラットフォーム事業の一環として北里大学理学部で開催された。今回の研究会では、「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」の”血清・血漿試料の品質評価マーカーの開発と測定法の確立”に焦点を当てた。この研究会の開催は、プロテオミクス分野のコミュニティ形成に重要な役割を担うと考えられる。

３．フォローアップ調査項目

３．１　分野融合・新興領域の拡大について

平成 28 年度だけでも、Immunity, Sci Rep, Nat Commun などの国際誌に掲載されるような多くの優れた研究成果が挙がっている。

(1) 基礎研究分野では、新しい機能を持ったタンパク質の発見で、新しい分野が拓けてきた。

【オートファジーの選択的分解】

オートファジー関連タンパク質に結合するタンパク質を精製し、質量分析装置で　解析したところ、2 つの新規タンパク質、Atg39 及び Atg40 を同定。Atg39 は、核周囲 ER(または核膜)に局在化し、核の一部のオートファジーを誘発する。

Atg40 は、皮質および細胞質の ER に存在し、ER サブドメインをオートファゴソームに包み込むために必要であることが明らかになった。(Nature, IF=36.101)

【オートファジー関連タンパク質 Atg13 のはたらき】

オートファゴソーム形成中におけるオートファジー関連タンパク質(Atg)13 の役割が明らかになった。(Proc Natl Acad Sci USA, IF=9.423)

【オートファジー関連タンパク質 Atg13 と Atg1 及び Atg17 の相互作用】

酵母オートファジー関連タンパク質 Atg13 と Atg1 及び Atg17 の相互作用が X 線結晶解析によって明らかになった。(Nat Struct Mol Bol, IF=13.309

【プロテインキナーゼ Lyn のはたらき】

プロテインキナーゼ Lyn は、転写因子 IRF5 に結合して IRF5 のリン酸化を抑制することによって IRF5 の活性を制御し、免疫システムを正常に維持していることがわかった。(Immunity, IF=24.082)

【HIV-ACP タンパク質のはたらき】

腫瘍サプレッサー腺腫性ポリポーシス大腸菌タンパク質（APC）が、異なる膜ミクロドメインにおける HIV-1Gag ポリタンパク質の局在化および安定化にどのように関わり、感染性ウイルス粒子の効率的な産生を可能にするのかが明らかになった。(Nat Commun, IF=11.329)

(2) 応用分野では、診断マーカー実用化への道が拓けてきた。

【肺腺がん予後予測マーカー】

トランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）で誘発された上皮-間葉系移行において、リン酸化が亢進されたチロシンリン酸化タンパク質を同定。これらのタンパク質のチロシンリン酸化は、肺腺がんの予後予測マーカーの候補となりうることを明らかにした。（J Proteome Res, IF=4.245)

【川崎病の診断マーカー】

川崎病患者の、急性期（発熱時）と回復期（解熱時）の血清で発現量が変動するタンパク質を、質量分析装置を用いたプロテオーム解析により探索。川崎病患者の急性期（発熱時）で発現が増加するタンパク質(LBP、LRG1 及び AGT)と、逆に発現が抑制されているタンパク質(RBP4)を見いだした。多数の臨床検体を解析した結果、これらのタンパク質は川崎病の病勢の変化に伴い変動するタンパク質であることがわかった。(Sci Rep,

IF=5.228)

【卵巣明細胞がんの診断マーカー】
卵巣明細胞がんの診断マーカー候補タンパク質である組織因子経路インヒビター2（TFPI2）の血清中の検出試薬を開発し、合計 400 例以上の婦人科腫瘍患者検体を用いて、詳細な解析を行った結果、TFPI2 は明細胞がんの患者血液中だけに高い濃度で存在することがわかり、明細胞がんの血清診断に有用であることが明らかになった。(PLoS One, IF=3.057)

３．２　スタートアップ支援について

平成 28 年度は、本共用プラットフォームにおける人材育成により、高度なプロテオーム分析技術を習得した日本人研究者３名を他機関へ輩出した。これにより、他機関におけるプロテオーム研究の速やかな研究体制の構築、また、わが国全体のプロテオーム研究の底上げに寄与した。

３．３　共同研究・受託研究について

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

３．４　試作機の導入・利用による技術の高度化について

株式会社日京製作所と共同で、LC-MS/MS で用いる LC カラムの試作を行い、より高感度な質量分析が可能になった。

また、和光純薬工業株式会社および広島大学と共同で、Phos-tag と呼ばれる金属錯体を固定化した担体を 200μL のチップに詰めたカラムを開発し、生体試料中の多数のリン酸化ペプチドを濃縮精製できるようになった。

さらに、株式会社サイノメと共同で、電気泳動ゲルを均一な小片に裁断する透明なプラスチック器具を開発した。質量分析装置で分析するため、二次元電気泳動で分離された多数のタンパク質を効率的に分別採取し、質量分析装置で同定できるようになった。

３．５　ノウハウ・データ共有について

２．２　実施内容（代表機関）で記載済み。

３．６　技術専門職のスキル向上・キャリア形成について

２．２　実施内容（代表機関）、２．３　実施内容（実施機関）で記載済み。

## ３．７　利用アンケートについて

平成 28 年 11 月に行ったトレーニングコース後、利用アンケートを行った。最新の技術について学ぶことができ、今後の研究に活用できる有意義な内容であったと、参加者から回答があった。