

【研究室便り-26】

北里大学理学部物理学科生体分子動力学研究室・疾患プロテオミクス研究ユニット／北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンター

今回は、北里大学理学部物理学科生体分子動力学研究室・疾患プロテオミクス研究ユニット／北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンター 准教授 小寺義男先生に研究室のご紹介をお願いしました。

北里大学理学部物理学科は生命科学研究を目指した物理学科として1994年に設立されました。こうした中、生体分子動力学研究室・前教授の前田忠計(現北里大学名誉教授)は偶然同じ研究室となった大石正道のアガロース二次元電気泳動の網羅的なタンパク質分析能力を知りました。そこで、高感度アミノ酸配列技術(三菱化学生命科学研究所・大森彬氏)とアガロース二次元電気泳動法の組み合わせによる網羅的疾患関連タンパク質の探索・同定の可能性に気づき、1994年12月からプロテオーム解析を開始しました。その後、遺伝的発育異常ラットの原因遺伝子の解明に成功し、2000年に文部科学省ミレニアムプロジェクトの特定領域研究「ゲノム医科学」(2000年～2004年)に計画研究班として参加し、アガロース二次元電気泳動法と安定稼働 LC-MS/MS を組み合わせた疾患関連タンパク質探索・同定システムをベースに、糖尿病モデルラットの各種臓器のプロテオーム解析(本大学医学部内分泌代謝内科、実験動物学)、前立腺癌のプロテオーム解析(本大学医学部泌尿器科)とともに、千葉大学大学院分子病態解析学の野村文夫先生、朝長毅先生(現医薬基盤研究所・プロテオームリサーチプロジェクト・リーダー)との密接な共同研究を開始しました。こうした研究の中から①タンパク質の存在量だけを比較していたのでは重要な情報を見落としており、タンパク質個々の機能状態に着目することが重要であること。②プロテオーム解析が臨床検査のシーズを見つけるために利用できること。それと同時に、③診断シーズ探索から診断・検査応用までの距離が非常に大きいことに気づきました。

①に関しては酸化傷害タンパク質の比較分析法を開発し、糖尿病モデルラットの各種組織中に酸化傷害タンパク質が蓄積されていることを見出しました。これは我々にとって大きなブレイクスルーでしたが、同時に、多種多様なタンパク質の状態変化(翻訳後修飾や疾患特異的なタンパク質のフラグメント化)を対象に疾患関連タンパク質・ペプチドを探索し、診断応用することの重要性と難しさ(③)を提示してくれました。

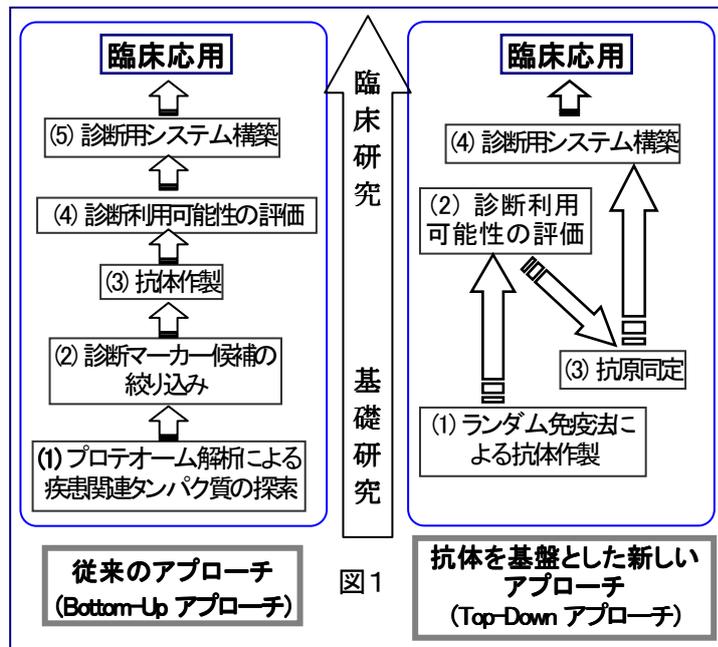
以上の背景より、我々は 2005 年に診断応用可能なプロダクト創出を目的とした疾患プロテオミクスセンターを設立しました。目的は、マーカーシーズの探索からスタートしてプロダクトを得る従来の研究方法 (Bottom-Up 的なアプローチ: 図 1) において、血清、尿を対象とした独自の技術確立し、応用すること。また、これと並行して、探索とプロダクト創出との距離を縮めるための抗体を基盤とした新たなアプローチ (Top-Down 的なアプローチ) (図 1) を精力的に進めることです。

後者の Top-Down 的なアプローチに関しては、平成 19-20 年度に経済産業省のプロジェクト予算を獲得しました (関東経産局 H19 年度地域新生

コンソーシアム研究開発事業「未知修飾蛋白質をも認識可能な癌診断用抗体の迅速・体系的獲得」、および関東経産局 H20 年度地域イノベーション創出研究開発事業「ランダム免疫法による効率的な血清腫瘍マーカーの開発」)。この研究は財団法人木原記念横浜生命科学振興財団のコーディネートのもと民間企業 3 社とともに進めたものであり、現在、その成果をもとに肺癌の診断薬開発を行っています。また、この共同研究グループに産業技術総合研究所と民間企業 2 社が加わり、平成 21-22 年度にプロジェクト予算 (経済産業省・地域イノベーション創出研究開発事業、「自己抗体を活用した効率的な特定のがんの総合診断システムの開発」) を獲得し、新たな診断シーズ獲得に向けて進めています。これらの抗体を基盤にしたプロジェクトに関しては、医療衛生学部・佐藤雄一先生 (副センター長) を中心に進めています。詳細に関しては、この「研究室便り」にて別な機会に紹介させていただくことといたします。

一方、従来のプロテオミクス技術をベースにしたアプローチ (Bottom-Up 的なアプローチ) に関しては、本研究室を中心に血清、尿を対象とした独自のプロテオミクス技術を開発し、医療衛生学部、医学部、北里生命科学研究所との共同研究をもとに体液中の診断マーカー候補の探索を進めています。また、小寺は千葉大学医学部附属病院の検査部を母体とした疾患プロテオミクス寄附研究部門 (日東紡により 2006 年設立、代表: 野村文夫先生) に客員准教授として研究参加して、これら技術シーズをもとに各種疾患の診断応用を目指して研究を進めています。現在、科学技術振興機構・先端計測分析技術・機器開発事業 (平成 21-22 年度、「質量分析計 (MS) による多項目同時臨床検査技術の包括的開発に関する調査研究」) を獲得し、千葉大学医学部、(独) 産業技術総合研究所、質量分析計メーカー、検査薬メーカーとともに進めています。本プロジェクトの最終的な目的は質量分析計の診断・検査応用ですが、現在は、探索した血清中の診断マーカー候補タンパク質・ペプチドを対象とした多検体評価法を迅速に確立し、真に診断応用可能なマーカーを提案することを第一の目的として精力的に進めています。

本研究室の疾患プロテオミクス研究ユニットのメンバーは、教員 3 名、ポスドク 1 名、大学院生 5 名、



4年生8名です。現在、多くのプロテオミクス技術が市販されて幅広く利用されています。しかし、当研究ユニットでは、重要な技術に関しては既存の枠や常識にとらわれず、独自の方法を確立することになっています。これにより、既存の方法ならびに自分たちの開発した方法がどの程度まで本質に迫っているか、どの部分が見えていないのか、どの程度の再現性があるかを知ることが出来ます。真にプロダクトにつながるシーズを提案するためには、この観点をもって共同研究者と議論し、試料を準備し、研究を進めることが重要であると考えています。

我々アカデミアが疾患プロテオミクスの研究成果をプロダクト創出に結び付けるためには民間企業、国の研究機関、財団法人と連携し、プロダクト創出に至るロードマップについて共通認識をもって産官学連携プロジェクトを進めることが必要不可欠です。そこで、前センター長の前田忠計先生に両プロジェクトのコーディネータとして研究参加いただいています。

お願い：会員の皆様の研究室をご紹介下さい。

400～800字の原稿を朝長(tomonaga@nibio.go.jp)宛お送り下さい。