

2011. 9. 5

【日本プロテオーム学会通信】は、日本プロテオーム学会会員の皆様に配信しています。

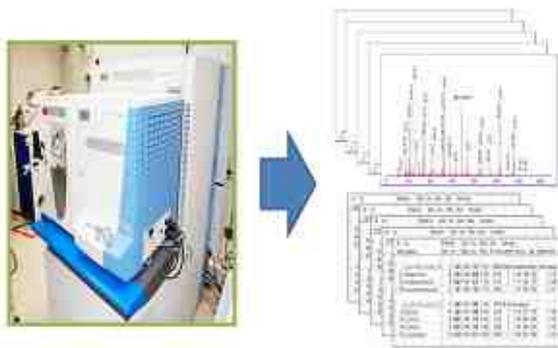
## 【研究室便り-32】

東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー

蛋白質情報解析グループ 尾山研究室

今回は、東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー 蛋白質情報解析グループの《尾山大明》先生の研究室を尾山先生ご自身に紹介していただきます。 <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/mpl/top.html>

次世代の生命科学研究における中核の一つとして注目されてきたプロテオミクス研究は、超高感度ショットガン解析を可能とする次世代型質量分析システムの登場により、数千のタンパク質の動態を一度に俯瞰することができるようになってきています。私たちの研究グループではゲノム科学の進展によって得られた大量の遺伝子配列情報を基に、細胞内タンパク質の全体像（プロテオーム）の計測や翻訳後修飾によるタンパク質相互作用ネットワークの動的な制御機構の解析を通して、疾患発症に関与する生命システムの作動原理の解明を目指しています。



### 研究キーワード

プロテオミクス  
システムズバイオロジー  
バイオインフォマティクス  
シグナル伝達  
ゲノム情報

・  
・  
・

次世代型質量分析システムを用いたショットガンプロテオミクス解析

私たちが所属している疾患プロテオミクスラボラトリーは 2006 年 10 月に設立された研究施設で、上図の LTQ Orbitrap Velos ETD (Thermo Fisher Scientific)をはじめ、QSTAR Elite、4800 TOF/TOF、4700 TOF/TOF、Voyager DE PRO (AB SCIEX)、Q-TOF2 (Waters) が設置され、ESI 型の質量分析計には全て nanoLC システムの Dina (KYA Technologies) がオンラインで接続されています。現在取り組んでいる研究テーマは大きく分けて以下の 2 つになります。

#### [1] 各種疾患のメカニズム解明に向けたリン酸化ネットワークに関する包括的動態解析技術の確立

シグナル伝達系は細胞の増殖・分化など複雑な生命現象を広く制御することが知られています。実際のシグナル伝達においてはタンパク質のリン酸化が主要な役割を果たしていることから、リン酸化タンパク質群の動態を包括的に把握することは制御機構の本質的な解明に必須であると考えられます。私たちのグループでは、最先端の高感度 nanoLC-MS/MS システムによるショットガンプロテオーム解析技術とアミノ酸安定同位体ラベルによる高精度相対定量技術を組み合わせ、ネットワーク構成因子に関するダイナミクスデータをハイスループットに取得するシステムを確立しました(参考文献 1)。本システムに基づくネットワーク解析により、文献情報に基づく既存のパスウェイ構造を包括的に検証・修正することが可能になります(参考文献 2)。今後医科学研究所内外の各種疾患解析をリードするグループとの共同研究により、疾患ごとのリン酸化ネットワークの特性の理解と創薬ターゲットの探索に向けた解析基盤の構築を進めていきたいと考えています(参考文献 3)。

#### 参考文献

1. Oyama M, Kozuka-Hata H, Tasaki S, Semba K, Hattori S, Sugano S, Inoue J, and Yamamoto T. **Mol. Cell. Proteomics**, 8: 226-231, 2009.
2. Tasaki S, Nagasaki M, Kozuka-Hata H, Semba K, Gotoh N, Hattori S, Inoue J, Yamamoto T, Miyano S, Sugano S, and Oyama M. **PLoS ONE**, 5: e13926, 2010.
3. Oyama M, Nagashima T, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Yumoto N, Shiraishi Y, Ikeda K, Kuroki Y, Gotoh N, Ishida T, Inoue S, Kitano H, and Okada-Hatakeyama M. **J. Biol. Chem.**, 286: 818-829, 2011.

#### [2] ヒトプロテオームの複雑な全体像を規定する翻訳開始システムの解明

ヒトゲノム配列の解読と並行し、転写産物の網羅的な配列解析も国際レベルで精力的に進められてきました。興味深いことに、代表的なヒト遺伝子に関する全長 cDNA の配列解析から、約半数の遺伝子が 5' 末端の非翻訳領域に短い ORF を有していることが示されました。翻訳開始システムとして従来提唱されているスキヤニングメカニズムに従って、これらの小 ORF が実際に細胞中で翻訳されているか否かを実験的に明らかにすることは、ヒトプロテオームの真の全体像を理解する

ために必要不可欠であると考えられます。私たちは低分子タンパク質に焦点を絞ったショットガンプロテオーム解析により、mRNA の 5'-端非翻訳領域に由来する翻訳産物を世界で初めて直接同定することに成功しました(参考文献 4)。さらに二次元 nanoLC-MS/MS システムによる大規模な同定解析により、選択的な転写開始やスプライシングによる転写産物の構造調節、並びに翻訳開始部位の調節によって規定される多様なタンパク質コード領域の存在が示され、ヒトプロテオームの多様性に寄与する翻訳開始制御システムの新たな一端を明らかにしています(参考文献 5)。

#### 参考文献

4. Oyama M, Itagaki C, Hata H, Suzuki Y, Izumi T, Natsume T, Isobe T, and Sugano S.

**Genome Res.**, 14: 2048-2052, 2004.

5. Oyama M, Kozuka-Hata H, Suzuki Y, Semba K, Yamamoto T, and Sugano S.

**Mol. Cell. Proteomics**, 6: 1000-1006, 2007.

(尾山 大明)

【日本プロテオーム学会通信】に対するご意見をメールにてお寄せ下さい。ご意見を【日本プロテオーム学会通信】に掲載希望の場合はその旨お知らせ下さい。

【アドレス変更/配信中止】 【ご質問・お問合せ】は、日本プロテオーム学会事務局 ([cljhupo@secretariat.ne.jp](mailto:cljhupo@secretariat.ne.jp)) をお願いいたします。