

都市エリア産学官連携促進事業  
(一般型)  
【横浜臨海部エリア】  
自己評価報告書

平成20年7月

地方自治体名	横浜市
エリア名	横浜臨海部エリア
課題名	新技術システムを用いた疾患細胞動態プロテオミクスの応用
特定領域	ライフサイエンス
中核機関名	財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団
中核機関代表者氏名	理事長 梅田 誠

# I 事業の概要(フェースシート)

## 1. 事業目的

横浜市は都市として日本第二位の人口規模を有し、世界都市東京に近接する様々な特性や個性を持ち、中でも産業構造は機械工業などの製造業が多数集積し、その製品出荷額は大阪に次ぐ政令都市第二位を占めている。特に臨海部は鉄鋼、石油、家電、自動車などの素材、エネルギー型産業や量産型産業などが集積し、これまでのわが国の経済の牽引役となってきた。しかし、近年量産型産業の国際的分業が進み、生産機能は低下しているが、臨海部には今なお人材、開発、生産能力が重要な資源として存在する。

一方、企業の研究開発を進める上で、貴重な研究資源・成果を提供できる理工系大学が10校(横浜市立大学、横浜国立大学、神奈川大学、関東学院大学、慶応義塾大学、鶴見大学、桐蔭横浜大学、東京工業大学、武蔵工業大学、横浜薬科大学)及び理化学研究所横浜研究所、海洋科学技術センター横浜研究所などの公設の研究施設も集積している。

さらに横浜市は、臨海部に整備したバイオ関連の3つの拠点 横浜サイエンスフロンティア(鶴見区)、金沢バイオパーク(金沢区)、舞岡リサーチパーク(戸塚区)を有機的に連携させて、研究・事業化を強力に推進してきた。特にバイオの研究開発に対しては、

1. 医療・医薬、食品、環境など様々な分野で市民生活の向上に貢献すること
2. 市内企業と研究成果の結び付けや、ベンチャー企業の定着化を図るなど、研究開発の推進と産業化の促進により、新たな産業・雇用を創出すること
3. 市内の資源を活かし、研究拠点のネットワーク化、理化学研究所の機能強化を行うなど、研究開発の国際競争力強化を図ること

の3つを施策の方向性と定めており、「ライフサイエンス都市横浜」の形成を目指し、産業集積の促進に向けて各種施策を展開してきた。

上述のように、横浜市は首都圏に近接し、良好なアクセス条件、研究・就労環境を持ち、理化学研究所横浜研究所の立地などが契機となって、かつての生産拠点である臨海部が、バイオを中心とする高度な研究機能、優れた研究シーズを持つ研究者、企業の集積するエリアに生まれ変わりつつある。

特に、横浜市立大学は大学院国際総合科学研究科、医学部、木原生物学研究所にバイオ関連、プロテオミクスに関する研究者が多数在籍しており、活発な研究活動と成果の蓄積が認められている。それらの研究成果をシーズとして、これまでに地域の企業などとの連携により、独立行政法人 科学技術振興機構の「横浜市地域結集型共同研究事業(テーマ:機能性タンパク質の評価システムの開発:平成12年~17年)」、経済産業省の2つの「地域新生コンソーシアム研究開発事業(テーマ:疾患関連タンパク質ネットワークのハイスループット解析技術の開発:平成16年~17年、及びバイオマーカーを利用した皮膚機能を迅速、簡便に診断する新規システムの開発:平成18年~19年)」として採択された。また、文部科学省の「21世紀COEプログラム(テーマ:細胞極性システム研究による未来医療創成:平成15年~19年)」及び「タンパク3000プロジェクト(平成14年~18年)」実施の主要なメンバーとして、タンパク質の構造と機能の解析において顕著な実績を挙げている。

さらに、本事業の中核機関である財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団(以下、木原財団と略記)は、市内のバイオ関連の大手・中小・ベンチャー企業約30社によるネットワーク「横浜バイオテクノロジー懇談会」を長期間にわたり主催し、ライフサイエンスの推進機関として産学官連携に努めてきた。平成17年7月からは経済産業省の補助を得て、「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」事業を開始し、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」(事務局:財団法人 バイオインダストリー協会)との連携により、横浜市を中心とする神奈川地域のバイオ関連のベンチャー企業や中堅・中小企業などバイオビジネスの担い手のネットワークを強化し、産学や産産連携による革新的な研究開発や製品などを創出し、地域経済の活性化や人々の生活の質の向上に努めている。現在(平成20年3月)までに約300の企業と個人の研究者が会員となっており、大学発シーズ発表会、バイオビジネス・パートナーリング、国際バイオビジネス研究会などを主催して、産業化の有望な大学などのシーズの発表や産学及び会員同士の共同研究やビジネスなどを促進する活動を行なっている。

また、横浜市立大学では産学連携本部を設置し、知的財産の管理や企業との包括提携など産学連携を推進する体制を整えた。横浜市では、産学共同研究プロジェクトに対する研究室賃貸施設「横浜市

産学共同研究センター」(平成13年3月全館開設)、ベンチャー企業に対する研究室仕様オフィスなどの賃貸施設「リーディングベンチャープラザ」第一期(平成15年4月開設)、第二期(平成17年4月開設)を順次整備し、バイオベンチャーなどの集積が進んでいる。さらに、産学官連携の共同研究開発を強化するため、鶴見区の理化学研究所横浜研究所と横浜市立大学連携大学院に隣接する地区に、主としてバイオ関連の研究開発企業が入居する「横浜サイエンスフロンティア研究開発施設(仮称)」を建設中である。

## 2. 事業目標

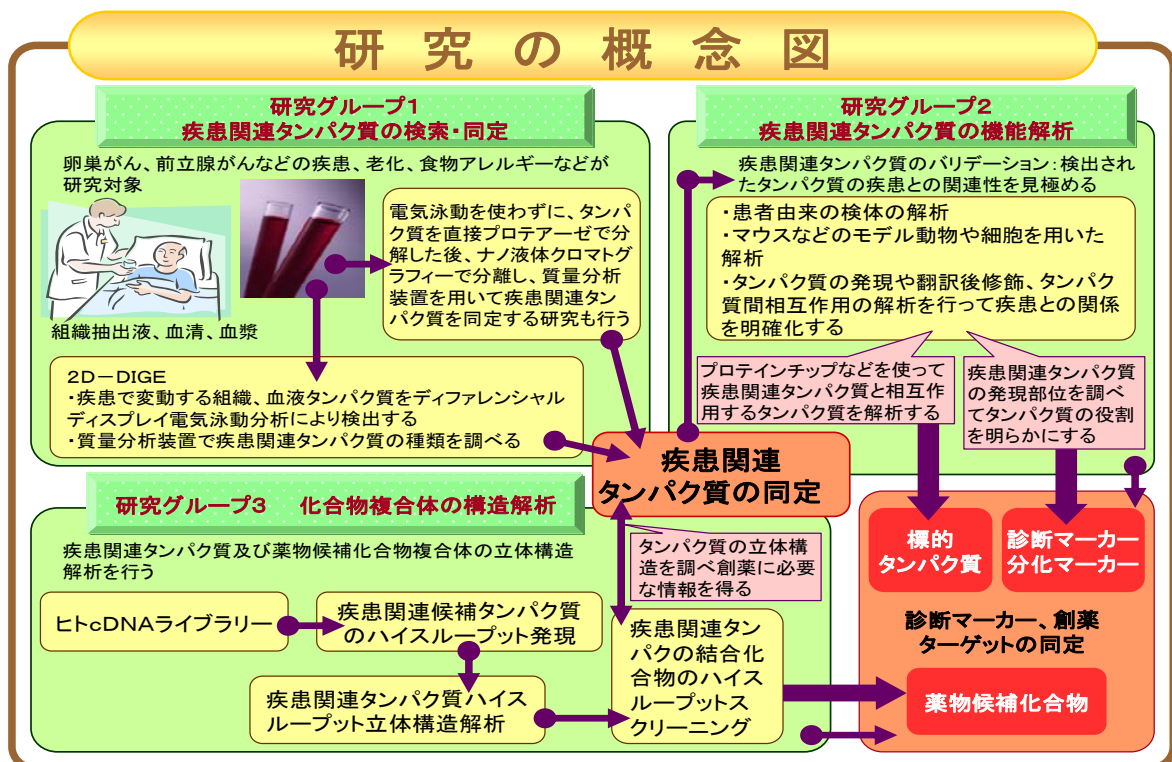
横浜市は科学技術振興を重要施策の一つとして位置付け、「産学連携の推進」、「ベンチャー創業支援」などの施策に力を入れており、これを通して「ライフサイエンス都市横浜」の形成を目指している。これまでに地域の企業との連携による「横浜市地域結集型共同研究事業」を実施し、その成果の一部が「地域新生コンソーシアム研究開発事業」として採択された。また、横浜市立大学は「21世紀COEプログラム」「タンパク3000計画」実施の主要なメンバーとして、タンパク質構造解析において顕著な実績を挙げている。これらの研究は何れもタンパク質の構造と機能の解析技術、即ちプロテオミクスに関するものであり、横浜市立大学を中心とする臨海部において展開されている。

本事業では、横浜市立大学で確立したこれらプロテオミクスの成果、蓄積技術を活用して関連企業との共同研究を進め、疾患関連タンパク質の機能・構造を高速に解析していくための共同研究テーマ3課題を相互に連携させ、癌領域、神経形成関連、幹細胞分化などに関するプロテオミクスの研究開発を行い、新たな診断・医療・機能性食品・創薬などの事業創出に結びつけることを目標としている。

そのために、科学技術コーディネータを配置すると共に、本研究開発分野における研究者会議、事業化研究会、交流セミナー、成果報告会の開催などにより、具体的成果の摘出、適時性ある技術移転を図りながら事業推進を行なう。さらに、産学官連携基盤の構築・強化を図り、横浜市の目指す「健康な市民生活への貢献、経済の活性化・雇用の創出、研究開発の推進」を進める。

## 3. 研究開発テーマの概要

「疾患関連タンパク質の検索と同定」「疾患関連タンパク質の機能解析」「化合物複合体の構造解析」の3つをテーマとした研究グループを構成し、これらに関する要素技術・情報を有する企業を加えて共同研究を行う。3つのテーマ間の有機的連携により医療、機能性食品、創薬への応用可能な新規疾患関連タンパク質を同定する。



②研究テーマ一覧

研究テーマ名	代表者・所属	概要	実施年度
疾患関連タンパク質の検索・同定	平野久・横浜市立大学大学院生体超分子科学専攻	がんを主体として疾患に伴って変動するタンパク質を蛍光ディフレンシャルゲル電気泳動やナノ液体クロマトグラフィーによって分離・検出し、質量分析装置を用いて同定する。その中から5～10種類の診断マーカー候補を選定する。さらにこれらタンパク質の相互作用を解析し標的タンパク質を検索し、新規創薬探索の展開を図る。また、食品アレルギーの原因タンパク質を特定し、アレルギーフリーの食品開発に資する。	平成17～19年度
疾患関連タンパク質の機能解析	大野茂男・横浜市立大学大学院医学研究科	患者由来の検体の解析のほか、疾患モデルとして組織特異遺伝子破壊技術を用いて、乳がんモデルマウス、腎症モデルマウス、細胞レベルではヒト乳がんモデル系細胞の構築を行い、これらの系において検出されたタンパク質について病態との関連、機能を解析するほか、リン酸化タンパク質特異的なプロファイリング技術などを用いることにより新たな診断マーカーや創薬標的分子の候補検索を行う。	平成17～19年度
化合物複合体の構造解析	西村善文・横浜市立大学大学院生体超分子科学専攻	ヒト疾患関連候補核内cDNAを同定後、cDNAライブラリーから発現系を作成し、次いで該当するタンパク質を大量調製する。調製したタンパク質についてX線やNMRを用いて高次構造を解析する。構造に基づいて機能予測を行い、該当タンパク質が結合する標的化合物の同定を行う。さらに、当該タンパク質の機能を調節する化合物を類推・設計し、フロー型NMR法により結合化合物を同定する。同定した化合物とタンパク質の複合体構造をX線やNMRで解析し、その結果に基づいて薬物候補化合物の基盤データを作成する。	平成17～19年度

## II 総括

横浜市では産学連携施策を積極的に進め、京浜臨海部を中心に展開している地域の大学や企業が連携する「横浜市地域結集型共同研究事業」や、その成果の一部を活用した「地域新生コンソーシアム研究開発事業」等を推進するとともに、これらの先端的な研究開発を行う拠点整備を進めてきた。

本事業では、こうした臨海部を中心に蓄積された研究の中で、横浜市立大学が確立したプロテオーム解析のための新技術を相互に活用し、また、地域の企業との連携を図り、タンパク質の機能・相互作用解析から標的タンパク質を同定し、新たな医療技術・機能性食品・創薬等の産業化を促進し、産学連携の拠点形成を図る。

本事業期間中に、産学連携による共同研究開発から10件の特許出願を行い、3つの研究テーマから事業化の可能性がある6テーマを事業化研究会の分科会として立ち上げ、今後これらのテーマの事業化について、個々のテーマごとに研究者と企業の共同研究開発体制を作るとともに、一部テーマに関しては、平成20年度に採択された文部科学省の科学技術振興調整費(先端融合領域イノベーション創出拠点の形成)における「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究の拠点」や、「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に組み込まれて継続される予定である。

### 1) 事業の目的と目標

先端技術を巡る世界的な競争が激化する中、次世代産業を担う先端技術分野で研究開発に取り組むことが求められている一方、横浜市では、産業の国際化の進展と共に戦後の高度経済成長を牽引してきた京浜臨海部の空洞化が進み、京浜臨海部の再生が急務となっている。

こうした中、横浜市は平成11年8月「横浜市科学技術振興指針」をまとめ、次世代リーディングインダストリーとしての生命科学産業の育成を将来目標とし、鶴見区末広地区に理化学研究所を誘致するとともに、生命科学の研究を中心とする横浜市立大学大学院国際総合科学研究科を設置するなど生命科学分野の研究資源の集積を図ってきた。

また、横浜市立大学はこれまでに地域の企業との連携により、独立行政法人 科学技術振興機構の「横浜市地域結集型共同研究事業(テーマ:機能性タンパク質の評価システムの開発)」を実施し、その成果の一部が経済産業省の2つの「地域新生コンソーシアム研究開発事業(テーマ:疾患関連タンパク質ネットワークのハイスループット解析技術の開発、及びバイオマーカーを利用した皮膚機能を迅速、簡便に診断する新規システムの開発)」として採択され、文部科学省の「21世紀COEプログラム(テーマ:細胞極性システム研究による未来医療創成)」及び「タンパク3000プロジェクト」実施の主要なメンバーとして、タンパク質の構造と機能の解析において顕著な実績を挙げている。これらの研究は何れもプロテオミクスに関するものであり、こうした取り組みの一環として、これらの事業成果、蓄積技術を活用して、平成17年度に疾患関連タンパク質の機能・構造を高速に解析していくための共同研究テーマ3課題を相互に連携させた本事業を開始した。

本事業は、「新技術システムを用いた疾患細胞動態プロテオミクスの応用」を課題に、癌領域、神経形成関連、幹細胞分化などに関するプロテオミクスの研究開発を行い、新たな診断・医療・機能性食品・創薬などの事業創出に結びつけることを目標に進められ、共同研究の成果を早期に事業化に繋げるため科学技術コーディネータを中心に、研究を実施している大学・企業の研究者への面談実施、研究内容の把握に努めると共に、研究者会議、事業化研究会、交流セミナー、成果報告会の開催などにより産学官連携基盤の構築・強化を図り、事業目標は十分に達成されたと考えられる。

### 2) 事業計画

既に独立行政法人 科学技術振興機構の「横浜市地域結集型共同研究事業」の中核機関として産学官連携に経験の深い財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団を本事業の中核機関として選び、共同研究を進めた。事業の推進にあたり、科学技術コーディネータを2名(非常勤)と事業スタッフ4名(いずれも兼務)を配置し、研究リーダー3名と共同研究事業の円滑な推進を図るために研究統括(研究リーダーと兼務)を定めて運営に当たった。研究リーダーによるチームリーダー(TL)会議で研究開発方針の決定等を行い、共同研究及び事業化を円滑に進めるために、研究者及び共同研究企業と事業化担当企業の関係者が集まり開催された研究者会議では、活発な討議と協調体制が得られた。また、成果報告会の開催や講演及びポスターセッションによる研究開発の成果を広く知らしめることができた。

### 3) 事業成果

本事業期間において、産学官連携による共同研究開発により次のような成果が見られた。

疾患に伴って変動する新規の疾患関連タンパク質を同定し、5～10の診断マーカー候補タンパク質を特定し、既に川崎病関連タンパク質については特許申請を行った。さらに、日本人に特に多いと見られている卵巣明細胞腺癌で特異的に発現の増強されているアネキシン4に関連する特許の出願も行ない、その他のマーカー候補タンパク質については現在特許出願の準備を行なっている。食品アレルギーに関して、キウイアレルギーの主要アレルギーがアクチニジンであることを明らかにし、初めてエピトープを含むペプチドの単離に成功した。

一方、マウスを用いた疾患モデル系の応用を踏まえた疾患関連分子の探索研究が着実に進展した。その中で、aPKCの乳腺上皮細胞特異的な欠失を起こすマウスを作成し、これが初期乳癌を模擬するモデルマウスとなることを検証すると同時に、培養細胞系で乳癌の前癌状態を模擬する系を確立し、特許出願を行なった。

また、ヒトcDNAライブラリーからのターゲット選択を行った結果、多数の大腸菌発現系を作製した。その全ての目的タンパク質の発現結果は、80%以上と高い発現効率を示した。これは改良したベクターの性能によるところが多分にあり、解析ツールの性能は非常に高いもので特許を出願した。これらの手法を使い、卵巣癌に強く関与すると示唆されているタンパク質の構造解析を、アミノ酸配列の情報のみで始めることができた。一方、ドメイン解析を行うために安定同位体標識を施すが、その過程で非常に効率的にペプチドを<sup>15</sup>Nで標識する方法を見出し、特許出願を行なった。また、疾患関連タンパク質の化合物複合体の構造解析も行った。

さらに、本事業の推進により、これまで取り組まれた横浜市地域結集型共同研究事業をはじめとした様々な事業で蓄積されたタンパク質の構造と機能の解析技術の活用と研究者や企業間のネットワークの更なる発展が進められ、生命科学における研究機関と産業界等の産学連携基盤の強化が図れた。産学官連携基盤の強化や生命科学研究の進展により、横浜市が掲げる健康な市民生活への貢献と経済の活性化・雇用の創出、研究開発の推進を目指す「ライフサイエンス都市横浜」の形成に深く貢献した。

### 4) 地域の取り組み

日本の高度経済成長を牽引した京浜臨海部を国際競争力のある産業拠点として再生するため、将来にわたり高度な技術開発が行われ、次世代の産業が形づくられる地域「産業技術創造の苗床」として、鶴見区末広町地区を「横浜サイエンスフロンティア」と位置づけ、横浜市内に立地している企業・大学等の研究機関と連携をもちながらネットワーク型の国際研究開発拠点として形成を推進している。

こうした中、横浜市は平成11年8月に「横浜市科学技術振興指針」を策定し、「市民生活の質の向上」「知的資源の創造・発掘と活用」「地域経済の活性化」の3つの視点に立って、バイオ産業などの集積促進による「ライフサイエンス都市横浜」の形成を目指した。さらに、平成13年度から5年間の「中期政策プラン」の中で、「産学連携による臨海部の活性化」及び「バイオ産業等の集積促進」を重点政策として掲げ、平成18年度からの「中期政策プラン」でも、重点政策の中で「ライフサイエンス都市横浜の推進」、「大学発ベンチャー創業促進」などを掲げている。

横浜市は、これまでに次世代リーディングインダストリーとしての生命科学産業の育成を将来目標として、鶴見区末広地区に理化学研究所を誘致し、生命科学の研究を中心とする横浜市立大学大学院国際総合科学研究科を設置するなど横浜サイエンスフロンティアの整備を進め、研究開発拠点の形成を進めるとともに、市内に立地する横浜市立大学、横浜国立大学、東京工業大学、神奈川大学などの理工医系大学や我が国を代表する製薬関連企業など、生命科学分野の豊富な資源を活用し、産業界の優れた技術力と大学等の研究開発力を結集し、新たな産業の創出を目指した各種施策に取り組んでいる。

本事業では、京浜臨海部で展開される一連のプロテオミクス研究の実績を活用し、医療・機能性食品・創薬等の新たな産業の創出と、研究者・企業間のネットワークによる研究開発拠点の形成を進め、今後、本事業における成果を事業化するため共同研究開発体制の構築に務めるとともに、一部テーマに関しては、平成20年度に採択された文部科学省の先端融合領域イノベーション創出拠点の形成における「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究の拠点」や、横浜市の「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に組み込まれて継続される予定である。

### Ⅲ 事業計画等

#### 1. 全体計画

事業初年度にあたる平成17年度は、科学技術コーディネータ及び研究統括を核とする体制の確立と事業推進、情報収集活動の推進、事業化研究会及び成果報告会を開催し、平成18年度及び平成19年度は、研究成果の特許化や企業への技術移転の促進を図る。また、特許・マーケティング調査を実施し、地域のニーズ・市場動向に沿った研究開発の推進を図る。なお、目標達成のため、以下の事業計画をたてた。

##### 《共同研究事業》

本事業の主たるテーマである「新技術システムを用いた疾患細胞動態プロテオミクスの応用」を達成するため、3つの研究テーマ「疾患関連タンパク質の検索・同定」「疾患関連タンパク質の機能解析」「化合物複合体の構造解析」を掲げ、推進体制を構築する。

##### 《科学技術コーディネータの配置》

共同研究事業で得られた技術の移転や新技術の創出の促進を図るため、科学技術コーディネータを1名配置し、横浜臨海部エリアを中心に、シーズ及びニーズの探索、研究機関の連携強化の具体化など積極的なコーディネート活動を展開する。

##### 《技術アドバイザーの配置》

科学技術コーディネータを補佐する技術アドバイザー1名を配置する。

##### 《成果報告会の開催》

有識者の意見を聞くとともに、本事業の成果を報告する成果報告会を年1回開催する。

##### 《事業化研究会の開催》

共同研究事業で得られた成果の移転や新事業の創出を促進するため、参加企業、関連企業を含めた事業化研究会を年1～2回開催する。

##### 《特許・マーケティング調査》

事業を戦略的に推進するため、特許調査・マーケティング調査を毎年1回実施し、地域のニーズ・市場動向に沿った研究の推進を図る。

##### 《特許出願》

本事業による研究成果の特許化を進めるため、特許出願に関する事務を弁理士に依頼する。  
平成17年度2件、平成18年度及び平成19年度各10件を出願する。

#### 2. 個別計画

下記の3テーマ、3研究グループで構成され、これらに関する要素技術、情報を有する企業を加えて共同研究を行う。この3テーマ間の有機的連携により、医療、機能性食品、創薬への応用可能な新規疾患関連タンパク質を同定する。

研究テーマ1: 疾患関連タンパク質の検索と同定(横浜市立大学大学院生体超分子科学専攻 平野久)

研究テーマ2: 疾患関連タンパク質の機能解析(横浜市立大学大学院医学研究科 大野茂男)

研究テーマ3: 化合物複合体の構造解析(横浜市立大学大学院生体超分子科学専攻 西村善文)

##### 《研究テーマ1》

診断に用いることができるタンパク質マーカーを見いだすためには、疾患によって発現が変動するタンパク質を検出する必要がある。また、新しい治療方法の確立や、その機能を制御できる新薬を創成するためにも、タンパク質の網羅的な分析によって、疾患、薬物などと関連して発現が変動するタンパク質を検出することが必要である。そのために、本研究では卵巣癌、前立腺癌、川崎病などに伴って変動する新規の疾患関連タンパク質を、二次元蛍光ディファレンシャルゲル電気泳動(DIGE)やナノ液体クロマトグラフィー(LC)などを用いて検出し、エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析装置(ESI Q-TOF MS)などの質量分析装置を用いて、50種類以上同定する。検出された疾患関連タンパク質のバリデーションを行った後、5～10の診断マーカー候補タンパク質あるいは創薬ターゲット分子を特定し、特許化する。



### 《研究テーマ2》

癌などの疾患の診断、治療法開発、再生医療などに向けて、新たな診断マーカーや分子標的の候補分子を検索すると同時に、各々について疾患との係りを評価するシステムを構築する。そのために、乳癌などのヒト検体、乳癌のモデルマウス、腎症のモデルマウス、リン酸化タンパク質特異的なプロファイリング技術、シグナル複合体精製技術などを用いることにより、新たな診断マーカーや分子標的の候補分子の検索を行う。さらに、幹細胞分種技術を用いた新たなバイオマーカーの検索を行う。

### 《研究テーマ3》

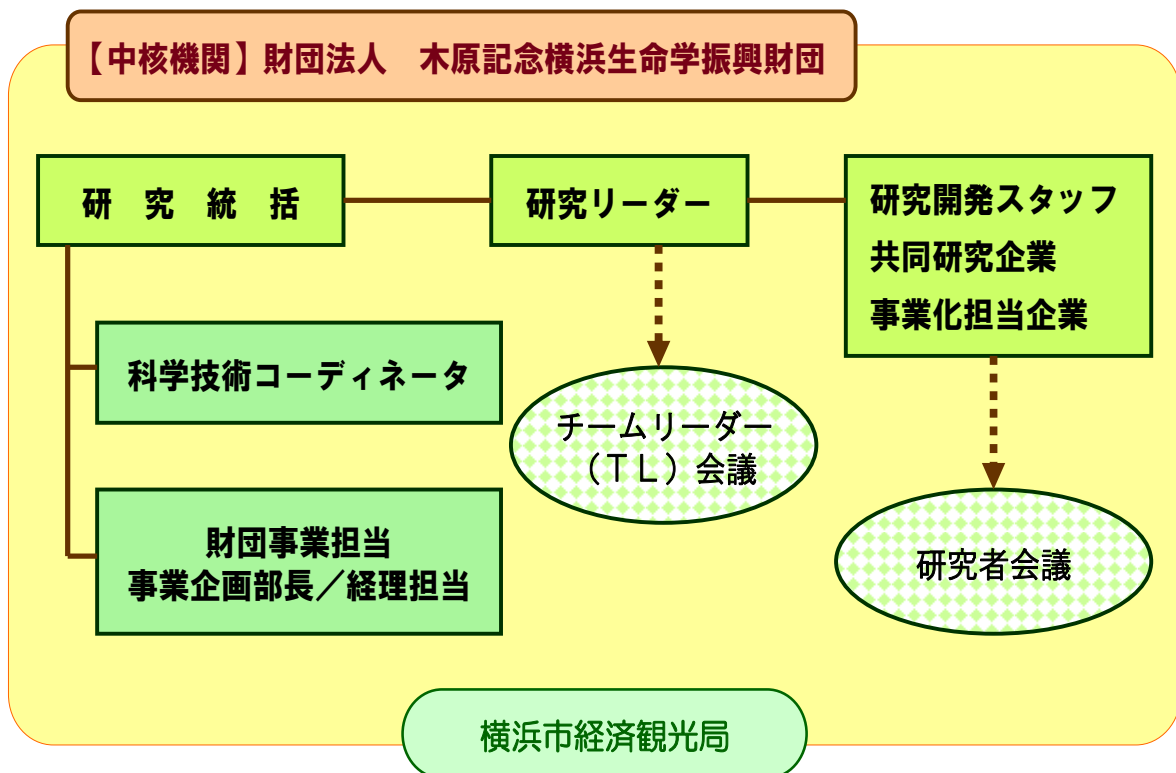
ヒトcDNAライブラリーからの核内タンパク質の網羅的な発現を試み、発現したタンパク質から疾患関連候補タンパク質を選択する。幾つかの疾患関連候補タンパク質の構造を、NMR、MS、X線により解析を行い、高次構造に基づいて機能を解析する。それらの結果を踏まえて、機能を調整する低分子化合物ライブラリーを用意し、フロー型NMRを利用してタンパク質に結合する薬物候補化合物を同定し、薬物開発のための基盤データを作成する。

## 3. 実施体制

### ①事業推進体制

本事業の円滑な推進を図るために、事業開始とともに研究統括(研究リーダーと兼務)及び科学技術コーディネータ1名を配置するとともに、科学技術コーディネータを補佐する「技術アドバイザー」1名を配置した。さらに、3つの研究テーマのプロジェクトを設け、それぞれに横浜市立大学の教授を研究リーダーとして配置した。なお、平成18年度から科学技術コーディネータを2名とし、「技術アドバイザー」を廃止した。また、3名の研究リーダーによる「チームリーダー(TL)会議」を設置し、研究開発の効率的な推進のために定期的に会合を開くとともに、研究開発の内容の理解を共有化し共同研究及び事業化を円滑に進めるために、研究者及び共同研究企業と事業化担当企業の関係者が集まり、年に2～3回「研究者会議」を開催することとした。

## 事業推進体制図





②参画機関

	産	学	官(公)
基本計画	<p>[共同研究実施企業]</p> <p>東洋鋼鋳株式会社 SUS株式会社 東レ株式会社 ファンケル株式会社 株式会社セルフフリーサイエンス 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社</p> <p>[事業化企業]</p> <p>株式会社セルシグナルズ 千代田アドバンスソリューションズ株式会社 ファンケル株式会社 日本製粉株式会社 東レ株式会社 三菱ウエルファーマ株式会社 (現: 田辺三菱製薬株式会社) 株式会社ジーンケア研究所</p>	<p>横浜市立大学</p> <p>大学院国際総合科学研究科 生体超分子科学専攻 大学院医学研究科 木原生物学研究所</p>	<p>財団法人木原記念横浜生命科学振興財団</p>
20年3月時点	<p>[共同研究実施企業]</p> <p>東洋鋼鋳株式会社 SUS株式会社 東レ株式会社 ファンケル株式会社 株式会社セルフフリーサイエンス 株式会社DNAチップ研究所</p> <p>[事業化企業]</p> <p>株式会社セルシグナルズ 千代田アドバンスソリューションズ株式会社 ファンケル株式会社 日本製粉株式会社 東レ株式会社 三菱ウエルファーマ株式会社 (現: 田辺三菱製薬株式会社)</p>	<p>横浜市立大学</p> <p>大学院国際総合科学研究科 生体超分子科学専攻 大学院医学研究科</p>	<p>財団法人木原記念横浜生命科学振興財団</p>

## IV 事業成果等

### 1. 産学官連携基盤の構築状況

横浜市は科学技術振興を重要施策の一つとして位置付け、「産学連携の推進」、「ベンチャー創業支援」などの施策に力を入れており、これを通じて「ライフサイエンス都市横浜」の形成を目指している。これまでに、横浜市立大学を中心として地域の企業との連携による独立行政法人 科学技術振興機構の「横浜市地域結集型共同研究事業(テーマ:機能性タンパク質の評価システムの開発:平成12年-17年)」を実施し、その成果の一部が経済産業省の2つの「地域新生コンソーシアム研究開発事業(テーマ:疾患関連タンパク質ネットワークのハイスループット解析技術の開発:平成16年-17年、及びバイオマーカーを利用した皮膚機能を迅速、簡便に診断する新規システムの開発:平成18年-19年)」として採択された。これらの研究は、何れもタンパク質の構造と機能の解析技術、即ちプロテオミクスに関するものであり、これらの成果の一部が事業化されている。(例えば、「横浜市地域結集型共同研究事業」で、表皮角化細胞の増殖維持作用が見いだされたシリビンの化粧品や機能性食品としての商品化や、ラミニン5の再生医療の研究用試薬としての製造販売など。)

また、「横浜市地域結集型共同研究事業」のコア研究室で行なわれた「タンパク質回収フロー型自動NMR装置の開発」の成果を中心とした、NMRを利用したタンパク質の構造解析技術が高く評価され、平成16年8月に大手製薬企業21社の共同組織である「蛋白質構造解析コンソーシアム」と横浜市立大学は、「(1)NMRを利用したタンパク質の構造解析技術の普及と向上、(2)創薬を目的とした共同研究事業の創出及び新薬の開発」を目的として包括的基本協定を締結している。さらに、多数の研究者や企業が参加し、平成7年度からシンポジウムやワークショップを開催している「よこはまNMR構造生物学研究会」や、プロテオーム医療・創薬に関する研究発展を促進することを目的に、これまでに3回開催している「プロテオーム医療創薬研究会」など、産学連携活動の促進が図られている。

本事業の中核機関である木原財団は、平成17年7月から経済産業省の補助を得て、「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」事業を開始し、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」(事務局:財団法人 バイオインダストリー協会)との連携により、横浜市を中心とする神奈川地域のバイオ関連のベンチャー企業や中堅・中小企業などバイオビジネスの担い手のネットワークを強化し、年3回「大学発シーズ発表会」の開催や、年3回「バイオビジネス・パートナーリング」を開催し、産学や産産連携による革新的な研究開発や製品などを創出し、地域経済の活性化や人々の生活の質の向上に努めている。また、横浜市立大学は産学連携本部を設置し、知的財産の管理や企業との包括提携など産学連携を推進する体制を整えた。

本事業における研究開発交流に関しては、地域負担事業として「都市エリア成果報告会」を開催(平成19年7月及び平成20年3月)して研究開発成果の一般への公開を行なうとともに、大学の研究員と共同研究企業及び事業化担当企業の関係者による「研究者会議」を年2回開催し、共同研究及び事業化を円滑に進めることに注力した。

さらに平成18年度より、木原財団に所属するコーディネータが北里大学や東海大学などの先生のシーズを企業のニーズに結びつけて共同研究開発をするためのワーキンググループを5つ立ち上げ、その中の1つが平成19年度に経済産業省の「地域新生コンソーシアム研究開発事業(テーマ: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)」に採択された。

### 2. 研究開発

#### (1)進捗状況

本事業では、3つの研究テーマがお互いに連携を図りながら研究開発を進めた。

#### ①研究テーマ1「疾患関連タンパク質の検索・同定」

二次元蛍光ディフレンシャルゲル電気泳動やiTRAQ試薬を用いた同位体標識法によって、卵巣明細胞腺癌で特異的に発現が変動する組織、培養細胞及び血漿のタンパク質や、川崎病によって発現が変動する血清及び血漿タンパク質について目標を大きく上回る124種類を検出・同定した。卵巣癌組織や培養細胞では、アネキシンA4やプロヒビチンの発現が高まることが本研究で明らかにされ、アネキシンA4の発現が転写レベルで制御されていることが示唆された。また、癌組織や培養細胞のプロヒビチンにはリン酸化の程度の異なるものがあることが明らかになった。一方、川崎病患者の血清及び血漿では、炎症関連タンパク質だけでなく、多くの新規な疾患関連タンパク質を

同定することができた。現在、検出された疾患関連タンパク質のバイオマーカーとしての有効性を調べている。また、前立腺癌の培養細胞が調製できたので、前立腺癌関連タンパク質の検出・同定を進めている。

食品アレルギーについては、キウイアレルギー患者のIgEを用いて主要アレルゲンがアクチニンであることを明らかにし、初めてエピトープを含むペプチドの単離に成功した。さらに、エピトープとして機能するために必要な最小限の領域を特定すると共に、エピトープ機能に必要なアミノ酸を明らかにした。

一方、リン酸化やグリコシル化など疾患と関連が深いタンパク質の翻訳後修飾を、独自に開発したプロテインチップと質量分析装置によって検出・同定する方法を確立した。現在、開発した方法を使って翻訳後修飾タンパク質の解析を進めている。

## ②研究テーマ2 「疾患関連タンパク質の機能解析」

マウスを用いた疾患モデル系や新たなプロファイリングなどの技術の着実な進展と、その応用を踏まえた疾患関連分子の探索研究が着実に進展した。aPKCの乳腺上皮細胞特異的な欠失を起こすマウスを作成し、これが初期乳癌を模倣するモデルマウスとなることを検証すると同時に、培養細胞系で乳癌の前癌状態を模倣する系を確立した。さらに、aPKCの腎糸球体ポドサイト特異的な欠失を起こすモデルマウスを確立し、数週間で腎症が発症する新たなモデルを確立した。極性タンパク質がポドサイトのスリット膜の構成タンパク質と直接相互作用することを確認し、その制御の一端を示唆する結果を得た。

極性タンパク質PAR1のプロテオーム解析から、新規の結合タンパク質を多数得た。この中には、癌の浸潤に大きな関わりを有する細胞外基質の制御に関わるユートロフィン複合体を見だし、極性タンパク質が細胞外基質を制御していることを明らかにした。さらに、創薬プロセスに必要な規格化されたヒト細胞系を、幹細胞を用いて樹立した。また、マウスの皮膚の老化モデルを利用して、皮膚のしわ予防に有効なシリピンの効果を確認すると同時に、その過程で変化する皮膚のしわと相関する老化マーカーの検索に向けた条件検討を行った。これらの成果を踏まえ、現在、更なる診断マーカーや分子標的タンパク質候補の検索とそのバリデーションを行っている。

## ③研究テーマ3 「化合物複合体の構造解析」

ヒトcDNAライブラリーからのターゲット選択を行った。現在までに、約600種類に及ぶ大腸菌発現系を作製してきた。その全てを生細胞系により目的タンパク質の発現を行い、80%以上の高い発現効率を示すことができた。これは改良したベクターの性能によるところが多めであり、解析ツールの性能は非常に高いものである。しかし、その中から NMR による構造解析が可能なタンパク質は2種類のみであった。現在、ドメイン解析を行うために安定同位体標識を施し、その立体構造解析を行っている。また、アミノ酸配列のNMRシグナルへの連鎖帰属が終了した。さらに、ヒトcDNAライブラリーからのターゲット選択や数百以上の機能ドメイン解析のためのシステム化を行い、新たに構造ドメイン解析可能な遺伝子領域の同定を行っている。

また、大腸菌にペニシリン結合タンパク質4 (PBP4)を発現させ、PBP4の結晶化を行い、得られた結晶化PBP4と既存抗菌薬との複合体の立体構造解析を行い、MRSAに有効な抗菌薬の開発研究も進行している。一方、関節リウマチ原因タンパク質の一つと考えられているペプチジルアルギニンデヒドロラーゼ4 (PAD4)と阻害活性を有する化合物との複合体の構造を解析し、PAD4の活性部位を特定すると共に、ヒトの関節リウマチモデルと考えられるトランスジェニックマウス(D1CCマウス)を開発した名古屋市立大学と阻害剤及び抗PAD4抗体による新しい関節リウマチ治療薬の研究開発も行っている。

さらに、ハンチントン舞蹈病や髄芽腫の関連タンパク質NRSF/RESTとmSin3の結合を阻害する化合物を同定するために、in silicoスクリーニングを行った。その結果約300種類の化合物を選定し、タンパク質回収型クライオプローブ付きフローNMR装置を用いてスクリーニングを開始した。

## (2) 研究成果等

### ① 主な研究成果

研究テーマ1では、所期の目的であった50種類を大きく上回る現在124種類のタンパク質を検出・同定することができた。疾患に伴って変動する新規の疾患関連タンパク質を同定し、検出された疾患関連タンパク質のバリデーションを行った後、5～10の診断マーカー候補タンパク質を特定し、特許化することを目標にしてきたが、既に川崎病関連タンパク質については特許申請を行った。さらに、日本人に特に多いと見られている卵巣明細胞腺癌で特異的に発現の増強されているアネキシン4に関連する特許の出願も行ない、その他のマーカー候補タンパク質については現在特許出願の準備を行なっている。

食品アレルギーに関して、キウイアレルギーの主要アレルギーがアクチニンであることを明らかにし、初めてエピトープを含むペプチドの単離に成功し、特許出願を行なった。一方、リン酸化やグリコシル化など疾患と関連が深いタンパク質の翻訳後修飾を、独自に開発したプロテインチップと質量分析装置によって検出・同定する方法を確立し、特許申請を行った。

研究テーマ2では、マウスを用いた疾患モデル系や新たなプロファイリングなどの技術の着実な進展と、その応用を踏まえた疾患関連分子の探索研究が着実に進展した。aPKCの乳腺上皮細胞特異的な欠失を起こすマウスを作成し、これが初期乳癌を模擬するモデルマウスとなることを検証すると同時に、培養細胞系で乳癌の前癌状態を模擬する系を確立し、特許出願を行った。現在、更なる診断マーカーや分子標的タンパク質候補の検索とそのバリデーションを行い、特許出願を目指している。

研究テーマ3では、ヒトcDNAライブラリーからのターゲット選択を行った結果、約600種類に及ぶ大腸菌発現系を作製した。その全ての目的タンパク質の発現結果は、80%以上と高い発現効率を示した。これは改良したベクターの性能によるところが多量であり、解析ツールの性能は非常に高いもので、特許を出願した。しかし、現在までNMRによる構造解析が可能なタンパク質は2種類のみである。これは完全にタンパク質の性質によるものであり、計算科学では予測不能な部分を多く含み、最終的な目標設定値に及ばなかった。これまでの実験の結果から、これらの手法を使い、例えば研究テーマ1の中で2D-DIGE法で同定した卵巣癌に強く関与すると示唆されているタンパク質の構造解析を、アミノ酸配列の情報のみで始めることができた。結果としては不溶性タンパク質で、構造解析には不適合であった。この点から各テーマで同定されたタンパク質の構造解析として、配列情報のみでのやり取りで迅速に解析出来たことは、大きな進歩の一つである。

ドメイン解析を行うために安定同位体標識を施すが、その過程で非常に効率的にペプチドを<sup>15</sup>Nで標識する方法を見出し、特許出願を行った。

疾患関連タンパク質及び薬物候補化合物複合体の立体構造解析を行うにあたり、ヒトcDNAライブラリーからのターゲット選択や数百以上の機能ドメイン解析のためのシステム化したタンパク質発現法を開発し、特許を出願した。

### 【可能性試験】

平成18年度に可能性試験3件を採択し、実施した。

1. 神経疾患関連異常タンパク質の解析と神経保護作用
2. 多剤耐性に対するVault粒子のRNA成分と薬剤の相互作用の解析
3. プロテオーム解析による泌尿器系疾患マーカーの探索

### ② 事業化事例、及び事業化可能性が見出された事例

平成19年度になり、事業開始から約2年余りが経過し、これまでの研究成果を基にして、実際に事業化に結びつく発展・展開に向けた事業化研究会を実施することとした。実施にあたっては、まず木原財団のコーディネータと大学の研究者間で事業化に向けた課題抽出と対応策から、ロードマップ作成を進めて行くこととした。3つの研究テーマの中から、事業化の可能性があると考えられるものとして、次の6つを事業化研究会の分科会として立ち上げることとした。

#### 1. リウマチ治療薬の開発

PAD4の構造解析と関節リウマチ治療薬の開発(抗体の作製、動物を用いた薬効試験、低分子化合物の合成)

## 2. MRSAに有効な抗菌薬の開発

MRSA等由来のペニシリン結合タンパク質3と4(PBP3と4)の構造解析と阻害剤の開発(抗菌活性のスクリーニング、低分子化合物の合成)

## 3. 安定同位体標識ペプチドの合成方法の開発

大腸菌加水分解物を主成分とする培地を用いた安定同位体標識タンパク質の調整法開発(キットの作製)

## 4. 初期乳癌の診断薬及び治療薬の開発

乳癌モデルマウスを用いた初期乳癌診断マーカーの開発と創薬標的分子の同定(診断薬キットの作製、治療薬のスクリーニング)

## 5. 卵巣癌の診断薬及び治療薬の開発

卵巣癌に特異的に発現するタンパク質の同定及び機能解析(診断薬キットの作製、治療薬のスクリーニング)

## 6. 皮膚老化抑制薬の開発

新規皮膚老化抑制バイオマーカー探索(抑制薬のスクリーニング)

上記6つに関して、平成19年度に、産業への応用、技術移転、企業との共同研究等の事業化へ向けての考え方及び研究目標達成のための研究協力関係の確認を中心に、事業化のための研究開発は、平成20年度以降に実施される事業で行なうこととした。同時に、本事業に参画している共同研究企業及び事業化担当企業をコーディネータが訪問して、各社の上記6つに関する事業化への関心度を調べた。その結果、1については1社、3については1社、4については1社、5については3社、6については1社が、その事業化に興味を示した。さらに、5に関しては、成果報告会などを通じて公表した成果に基づき、これらタンパク質を抗癌剤の開発ターゲットとしたいと希望する企業が出てきている。

今後、これらの事業化については、個々の分科会毎に研究者と企業が共同研究開発体制を作っていくと共に、一部に関しては、横浜市「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に組み込まれて継続される予定である。

### ③その他特筆すべき成果

血液サンプルにはアルブミンなどプロテオーム解析を妨害する20種類前後のタンパク質が大量に含まれており、血液から如何にこれらの妨害タンパク質を除去できるかが課題となっていた。テーマ1「疾患関連タンパク質の検索・同定」に参加している共同研究企業の1社は、自社の中空糸膜を利用して妨害タンパク質を効率よく除去する分画デバイスを開発していたが、今回のテーマ1での研究開発において三次元LC/MS/MS法と組み合せて、多数の微量タンパク質の検出のために有効であることを見だし、現在製品化に向けて企業内での検討を行なっている。

### 3. 波及効果

「横浜市地域結集型共同研究事業」でプロテオミクスに関して共同研究を行った横浜市立大学木原生物学研究所の研究者は、平成18年度に経済産業省の地域新生コンソーシアム研究開発事業に木原財団を中核機関として「テーマ:バイオマーカーを利用した皮膚機能を迅速、簡便に診断する新規システムの開発」を申請し、採択された。また、平成18年度に当事業の可能性試験(テーマ:プロテオーム解析による泌尿器系疾患マーカーの探索)を行った北里大学理学部の研究者は、その内容をさらに拡げて平成19年度に経済産業省の地域新生コンソーシアム研究開発事業に木原財団を中核機関として「テーマ: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」を申請し、採択されたほか、経済産業省の地域イノベーション創出研究開発事業に「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」も採択されている。

さらに、本事業に研究リーダーとして参画している研究者などによる「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」が平成20年度に文部科学省の科学技術振興調整費(先端融合領域イノベーション創出拠点の形成)に採択され、地域におけるプロテオミクスの研究開発の促進が継続して図られることとなった。

横浜市立大学では、横浜市の中期計画の「市民の健康づくり支援プラン」を支持するために平成18

年10月に免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、癌などの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを開設し、本事業に参画している研究者が中核として参加している。この先端医科学研究センターで、平成19年度から2つの大テーマ(1. 戦略的中核プログラム「がんの征圧に向けた開発型研究」及び2. 創造的プログラム「生活習慣病や免疫・アレルギー疾患等の克服に向けた開発型研究」)の中で、9つの研究開発プロジェクト(その中に「プロテオミクスによるがんの新規バイオマーカーの開発」などが含まれている)を行うことが決定されている。

一方横浜市立大学は、平成16年8月に大手製薬企業21社の共同組織である「蛋白質構造解析コンソーシアム」と「(1)NMRを利用したタンパク質の構造解析技術の普及と向上、(2)創薬を目的とした共同研究事業の創出及び新薬の開発」を目的に包括的基本協定を締結し、現在、コンソーシアム加盟企業からの利用実績があり、研究開発活動の促進が図られている。また、平成19年度には、文部科学省の「先端研究施設共用イノベーション創出事業」に、当事業の研究統括である横浜市立大学研究者のNMR装置がテーマ「超高磁場高感度NMR装置利用による化合物のスクリーニング」として採択され、産学官の研究者による戦略的かつ効率的な研究開発や、研究機関や研究分野を越えた横断的な研究開発活動を推進することになった。さらには、「タンパク3000プロジェクト」に続く文部科学省の「ターゲットタンパク研究プログラム」に平成19年度に申請された「研究テーマ:クロマチン上での基本転写因子、転写制御因子、ヒストン修飾因子の構造生物」が、「基本的な生命の解明」の部門で採択された。

横浜市では、木原財団を事業主体として、鶴見区の理化学研究所横浜研究所と横浜市立大学連携大学院に隣接する地区に、横浜サイエンスフロンティア研究開発施設(仮称)(約6000平方メートル)を平成19年度より建設することを決定し、平成20年度の完成を目指して工事を進めている。この施設には、主としてバイオ関連の研究開発企業が入居する予定で、産学官連携の共同研究開発がさらに強化されることが期待されている。

## V 自己評価

### 1. 本事業での目標達成度に係る自己評価

#### (1) 事業目標について

本事業では、横浜市立大学で確立したプロテオミクスの成果、蓄積技術を活用して関連企業との共同研究を進め、疾患関連タンパク質の機能・構造を高速に解析していくためのプロテオミクスの研究開発を行い、新たな診断・医療・機能性食品・創薬などの事業創出に結びつけることを目標とした。共同研究の成果を早期に事業化に繋げるため科学技術コーディネータを配置すると共に、科学技術コーディネータを中心に、本事業に属し実際に研究を実施している大学・企業の研究者への面談実施、研究内容の把握に努めると共に、研究者会議、事業化研究会、交流セミナー、成果報告会の開催などにより産学官連携基盤の構築・強化を図り、事業目標は十分に達成されたと考えられる。

#### (2) 事業計画について

##### ① 事業計画の妥当性

本事業では、横浜市立大学で確立したプロテオミクスの成果、蓄積技術を活用して関連企業との共同研究を進め、疾患関連タンパク質の機能・構造を高速に解析していくための共同研究テーマ3課題を相互に連携させ、癌領域、神経形成関連、幹細胞分化などに関するプロテオミクスの研究開発を行い、新たな診断・医療・機能性食品・創薬などの事業創出に結びつけることを目標とした。

事業の運営に当たっては、中核機関である木原財団に科学技術コーディネータを2名(非常勤)と事業スタッフ4名(いずれも兼務)を配置した。また、3つの研究テーマには研究リーダーを配置し、共同研究事業の円滑な推進を図るために研究統括(研究リーダーと兼務)を定め、研究リーダー3名によるチームリーダー(TL)会議で研究開発方針の決定などが行われた。研究統括、研究リーダー及び科学技術コーディネータはよく連携して事業推進を行った。また、研究開発の内容の理解を共有化し共同研究及び事業化を円滑に進めるために、研究者及び共同研究企業と事業化担当企業の関係者が集まり開催された研究者会議では、活発な討議と協調体制が得られた。

平成19年7月に行われた成果報告会では約120名の参加者があり、講演及びポスターセッションにより当事業における研究開発の成果を広く知らしめることができた。

以上のことから、事業計画は妥当であった。

##### ② 資源配分(資金、人材等)の妥当性

大学での研究・産学連携に実績のある研究統括、地域企業などとの共同研究に豊富な経験をもつ科学技術コーディネータを配置することにより、研究開発の円滑な推進と地域企業との連携促進が図られた。

各研究テーマに対しては、研究内容の比重や課題の困難性やプライオリティなどを考慮して人材や資源の配分を行い、研究資金の効率的な配分に努めた。

可能性試験は3件行うことができ、また成果報告会の他に、地域負担で主として賄われたものとして「バイオジャパン」、「バイオEXPO」、「テクニカルショウよこはま」などにも出展でき、本都市エリアの成果などを広く知らしめることができた。

以上のことから研究開発の推進や企業との連携促進が図られるなど、研究資金の成果が得られており、資源配分は妥当であった。

##### ③ 事業体制

既に独立行政法人 科学技術振興機構の「横浜市地域結集型共同研究事業」の中核機関として産学官連携に経験の深い財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団を本事業の中核機関として選び、共同研究を進め、事業の運営に当たっては、木原財団に科学技術コーディネータを2名(非常勤)と事業スタッフ4名(いずれも兼務)を配置した。

また、3つの研究テーマには研究リーダーを配置し、共同研究事業の円滑な推進を図るために研究統括(研究リーダーと兼務)を定め、研究リーダー3名によるチームリーダー(TL)会議で研究開発方針の決定などが行われた。研究統括、研究リーダー及び科学技術コーディネータはよく連携して事業推進を行った。さらに、研究開発の内容の理解を共有化し共同研究及び事業化を円滑に進めるため



に、研究者及び共同研究企業と事業化担当企業の関係者が集まり開催された研究者会議では、活発な討議と協調体制が得られた。

以上の体制により、効果的・効率的な事業推進が行われた。

### (3) 事業成果について

#### ① 持続的な連携基盤の構築に関する取組

本事業の中核機関である木原財団は、ライフサイエンスの推進機関として産学官連携に努めてきた。平成17年7月から経済産業省の補助を得て、「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」事業を開始し、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」(事務局:財団法人 バイオインダストリー協会)との連携により、横浜市を中心とする神奈川地域のバイオ関連のベンチャー企業や中堅・中小企業などバイオビジネスの担い手のネットワークを強化し、産学や産産連携による革新的な研究開発や製品などを創出し、地域経済の活性化や人々の生活の質の向上に努めている。現在(平成20年3月)までに約300の企業と個人の研究者が会員となっており、大学発シーズ発表会、バイオビジネス・パートナーリング、国際バイオビジネス研究会などを主催して、産業化の有望な大学などのシーズの発表や産学及び会員同士の共同研究やビジネスなどを促進する活動を行なっている。また、コーディネータによる共同研究会支援活動や、弁護士や弁理士などの専門家をバイオアドバイザーとして派遣する支援活動なども行い、産学官連携基盤の強化に貢献している。また、毎年開催される「バイオジャパン」、「バイオEXPO」、「テクニカルショウよこはま」などにもブースを出展し、横浜市を中心とする県内のバイオ企業にプレゼンテーションなどの機会を与え、ビジネス創出に努めている。現在は「産業クラスター計画」の推進のため、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」を形成している「かずさ拠点」や「しずおか富士山麓拠点」との連携を目指して交渉を進めている。

本事業で得られた産学官連携基盤は、横浜市の「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に引き継がれ、横浜市のみでなく神奈川県全体を含んだバイオ企業のみでなく、関連する企業も含めた産学官連携事業として更なる拡がりが見られるものと期待される。

#### ② 研究開発の成果

本事業では特許出願9件と準備段階1件の全体で10件と、初期に目標としていた特許出願予定22件の約半分であった。これは、一部には横浜市立大学研究推進センターが管轄する特許出願に対する厳しい審査により、事業化が期待される研究成果がでるまで出願を控えるという先生方の考え方の変化により、出願数が減少したことによると思われる。これらの特許出願されたものは、横浜市立大学研究推進センターの適切な管理の下で、当事業関連企業やその他の企業へ技術移転されていく予定である。

事業化研究会に関しては6つの分科会が立ち上げられ、いずれも将来は新たな診断・医療・機能性食品・創薬などの事業創出に結びつけられる内容のものであった。

#### ③ 波及効果等

「横浜市地域結集型共同研究事業」でプロテオミクスに関して共同研究を行った横浜市立大学木原生物学研究所の研究者は、平成18年度に経済産業省の地域新生コンソーシアム研究開発事業に、木原財団を中核機関として「テーマ:バイオマーカーを利用した皮膚機能を迅速、簡便に診断する新規システムの開発」を申請し、採択された。また、平成18年度に当事業の可能性試験(テーマ:プロテオーム解析による泌尿器系疾患マーカーの探索)を行った北里大学理学部の研究者は、その内容をさらに拡げて平成19年度に経済産業省の地域新生コンソーシアム研究開発事業に木原財団を中核機関として「テーマ: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」を申請し、採択されたほか、本事業に参画している研究者などによる「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」が平成20年度に文部科学省の科学技術振興調整費(先端融合領域イノベーション創出拠点)に採択され、地域におけるプロテオミクスの研究開発の促進が継続して図られることとなった。

横浜市立大学では、横浜市の中期計画の「市民の健康づくり支援プラン」を支持するために、平成18年10月に免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、癌などの原因究明と、最先端の治療法、創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを開設し、本事業に参画している研究者が中核として参加している。この先端医科学研究センターで、平成19年度

から2つの大テーマ(1. 戦略的中核プログラム「がんの征圧に向けた開発型研究」及び2. 創造的プログラム「生活習慣病や免疫・アレルギー疾患等の克服に向けた開発型研究」)の中で、9つの研究開発プロジェクト(その中に「プロテオミクスによるがんの新規バイオマーカーの開発」などが含まれている)を行うことが決定されている。

特に、地域における科学技術振興、これまで京浜臨海部で展開されてきたプロテオミクスの研究開発に関しては、横浜市立大学を中心とした産学官連携の共同研究開発の取り組みが、本事業を行なうことによりさらに拡がりを見せてきた。

一方横浜市立大学は、平成16年8月に大手製薬企業21社の共同組織である「蛋白質構造解析コンソーシアム」と「(1)NMRを利用したタンパク質の構造解析技術の普及と向上、(2)創薬を目的とした共同研究事業の創出及び新薬の開発」を目的に包括的基本協定を締結し、現在、コンソーシアム加盟企業からの利用実績があり、研究開発活動の促進が図られている。また、平成19年度には、文部科学省の「先端研究施設共用イノベーション創出事業」に、当事業の研究統括である横浜市立大学研究者のNMR装置がテーマ「超高磁場高感度NMR装置利用による化合物のスクリーニング」として採択され、産学官の研究者による戦略的かつ効率的な研究開発や、研究機関や研究分野を越えた横断的な研究開発活動を推進することになった。さらには、「タンパク3000プロジェクト」に続く文部科学省の「ターゲットタンパク研究プログラム」に平成19年度に申請された「研究テーマ:クロマチン上での基本転写因子、転写制御因子、ヒストン修飾因子の構造生物」が、「基本的な生命の解明」の部門で採択された。

横浜市は、鶴見区に主にバイオ関連の企業が入居予定の横浜サイエンスフロンティア研究開発施設(仮称)(約6000平方メートル)を建設などの産学研究基盤の強化や、「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」等の施策における本事業の成果等を活用する。

## 2. 地域の取組

### (1) 自治体等の取組

#### ① 地方自治体の関連施策と効果

横浜市では、経済局(現・経済観光局)内にバイオの専門部署を設置し、「ライフサイエンス都市横浜」構想を推進している。平成18年度からの5か年間における重点政策を示す「横浜市中期計画」において、「ライフサイエンス都市横浜の推進」、「大学発ベンチャー創業促進」などを掲げ、研究拠点の整備、産業の集積等を図っている。また、国際的な研究開発拠点と位置付けている「横浜サイエンスフロンティア」(鶴見区末広町)において、平成12年度から17年度までに、理化学研究所の誘致、横浜市立大学鶴見キャンパス(連携大学院)の設置、インキュベーション施設であるリーディングベンチャープラザ及び産学協同研究センターの整備を行ってきた。さらに、現在、木原財団を事業主体として、「横浜サイエンスフロンティア研究開発施設(仮称)」の整備を進めている。

これらにより、バイオ関連の研究機関や企業の更なる集積を図り、本事業で得られた成果が、他の研究開発につながったり、事業化に向けた取り組みがなされるよう調整を図っている。

また、横浜市では、多様な産学官連携と研究成果が産業化に結びつく流れを創出する5つの先進的プロジェクトを推進しており、これらのプロジェクトにおいても、本事業の成果が活用できるよう調整を行っている。

併せて、木原財団が有する横浜・神奈川地域のバイオビジネスネットワークを活用し、産学官連携基盤の構築をより効果的に進めることとしている。

#### ② 民間団体の関連事業と効果

横浜市では、昭和63年度から平成5年度にかけて、高い成長が見込まれるバイオ産業の誘致・集積を図るため、金沢産業団地(金沢区福浦)の2区画に、バイオ関連企業の研究施設が集積する「金沢バイオパーク」を形成した。同所に立地する企業等により、「金沢バイオパーク連絡会」が組織され、立地企業間の相互連携、研究環境の保全整備、関係機関との情報交換等の取組みが行われている。

横浜市が推進する先進的プロジェクトの一つである先端計測機器等開発プロジェクトにおいて、これらの企業の中からも参画を得て、液体窒素タンクの残量監視装置の開発等、理研研究者のニーズに基づく市内中小企業の技術力を活用した先端機器開発が進められた。

また、木原財団が有する「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」には、研究者やバイオ関連企

業など約300の会員が属しており、これらを活用した、研究成果の発展や事業化促進などの取組みを図っている。

## (2) 関係府省との連携

本事業はプロテオミクス関連の研究であるが、これらの成果と連携して相乗的に効果に結びつくよう、経済産業省の「地域新生コンソーシアム研究開発事業」を数か年にわたり実施した。平成16～17年度に「疾患関連タンパク質ネットワークのハイスループット解析技術の開発」、平成18～19年度に「バイオマーカーを利用して皮膚機能を迅速、簡便に診断するシステムの開発」、平成19年度に「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」の各プロジェクトを実施し、産学が連携・協同した研究開発を進めてきた。

また、木原財団において、経済産業省の産業クラスター計画のもと、「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」事業を開始し、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」との連携により、横浜市を中心とする神奈川地域のバイオ関連の研究やビジネスとのネットワーク強化を進めている。

## VI 今後の取組

### 1. 産学官連携基盤の構築について

本事業により構築・強化された産学官連携基盤については、引き続き「横浜・神奈川バイオビジネスネットワーク」等の枠組みを通じ、「首都圏バイオ・ゲノムベンチャーネットワーク」を形成している「かずさ拠点」や「しずおか富士山麓拠点」との連携も含めた活用を図る。

また、これらの基盤は、平成20年度に採択された文部科学省の科学技術振興調整費(先端融合領域イノベーション創出拠点の形成)における「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」や、「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に組み込まれ、横浜・神奈川地域において、バイオ企業のみならず、関連分野の企業も含めた産学官連携事業として更なる拡がりが見られるよう取り組みを進めていく。

### 2. 研究開発について

本事業により得られた、疾患関連タンパク質の機能・構造を高速に解析していくためのプロテオミクスについては、「横浜市立大学先端医科学研究センター」の研究開発プロジェクトの中でさらに研究開発を進めていく。

また、平成20年度に採択された文部科学省の科学技術振興調整費(先端融合領域イノベーション創出拠点の形成)における「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」や、「横浜・神奈川バイオイノベーションクラスター構想」に組み込まれて、その主要な研究テーマの一つとして引き継がれ、本事業成果の更なる発展を目指す。