

●一般型

(平成17~19年度)

# 横浜臨海部エリア

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

●事業推進体制

- 研究統括……西村 善文(横浜市立大学大学院総合理学研究科 教授)
- 科学技術コーディネータ……角田 勝(元三菱化学(株)企画研究本部 部長)
- 技術アドバイザー……北井 淳夫((財)木原記念横浜生命科学振興財団 常務理事)

●核となる研究機関

- 横浜市立大学

財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団  
〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町1-7-29  
TEL. 045-508-7245

●参加研究機関

- 産…東洋鋼鈑(株)、SUS(株)、東レ(株)、(株)ファンケル、(株)セルフサイエンス、日立ソフトウェアエンジニアリング(株)
- 学…横浜市立大学
- 官…(財)木原記念横浜生命科学振興財団



Cooperation for Innovative Technology and  
Advanced Research in Evolutional Area (CITY AREA)

### 3. 化合物複合体の構造解析(疾患関連タンパク質および薬物候補化合物複合体の立体構造解析)

ヒト疾患関連候補核内cDNAを同定しcDNAライブラリーから発現系を作成する。無細胞タンパク質の合成法や大腸菌による大量発現法でヒト疾患関連候補タンパク質を大量調製する。調製したタンパク質のキャラクタリゼーションを質量分析で行う。また一部DNA結合タンパク質についてはDNA結合能と結合塩基配列特異性を2重鎖DNAチップ法で解析する。大量調製したタンパク質に関しては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当該タンパク質が結合する標的化合物(タンパク質、核酸、リガンド)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、化合物ライブラリーを用いてフロー型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で解析する。それら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。

### 研究開発のねらい

横浜市は産学連携施策を積極的に進めており、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を横浜臨海部の三方面に整備してきた。

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、横浜市立大学の3教授が確立した、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、がん、神経回路形成並びに臓器幹細胞分化制御などにかかわるタンパク質の機能・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・創薬に結びつけるための事業を展開する。

### 研究の内容

#### 1. 疾患関連タンパク質の検出・同定

診断に用いるタンパク質マーカーを見いだすためには、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は、卵巣がん、前立腺がん、アレルギー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。本事業では、疾患に伴って変動するタンパク質を50種類以上、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。そして、その中から5~10の診断マーカー候補タンパク質を同定する。一方、新規薬物の作用モードや急性あるいは長期の毒性試験に利用できるマーカーを同定し、創薬研究の効率と確実性の向上を図る。疾患関連タンパク質に作用する既存薬剤、そのアナログを系統的にスクリーニングし、新規薬剤を探索する事業の展開を図る。また、アレルギー疾患を診断する抗体を生産する事業の創成、新規アレルギー発現を抑制する抗体を生産する事業の創成も目指す。

#### 2. 疾患関連タンパク質の機能解析(疾患、細胞分化動態の関連するタンパク質のパリテーション)

がんなどの疾患の診断、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わりを評価するシステムを構築する。まず、患者由来の検体を直接評価するため、同定されたタンパク質に対する抗体を作製し、タンパク質の発現パターンを調べる。また、同定されたタンパク質の機能を解析し、疾患との関連を明確にする。一方、疾患モデル動物や細胞を用いて見いだされた候補分子について、疾患との係わりを評価する。高度に濃縮した組織幹細胞や、疾患モデル動物組織、細胞などを用いて、網羅的なプロテオーム解析を行うことにより、新たな診断マーカーや、分子標的タンパク質の候補を見いだす。

