

平成 17 年度 研究リソース開発 成果報告書

平成 18 年 3 月 3 日提出

| | | | |
|--|------------------------|------|-------------|
| ふりがな | やまもりてつお | 所属・職 | 基礎生物学研究所・教授 |
| 開発代表者名 | 山森哲雄 | | |
| 開発課題名 | 脳科学におけるプロテオミクス手法の開発と普及 | | |
| <p>開発経過及び成果(開発目標に対する成果を計画書に記載した内容に対応させて記載すること)</p> <p>概要:質量分析計を用いた蛋白質複合体解析の神経系への応用とプロテオミクスの手法を脳科学の解析に則して改良発展させる為、プロテオミクスの脳科学への適用技術の開発を進めた。</p> <p>具体的活動内容</p> <p>(1) 組織</p> <p>研究評価委員会(梶正幸:委員長、尾藤晴彦、高橋信弘、岩坪威)と研究組織委員会(公募により、以下の5人を選出)を確立し、プロテオミクスの脳科学プロパーな手法の開発と改良を目指した。具体的には、シナプス後部の受容体複合体(饗場篤:第4領域)、伝達物質の放出複合体(五十嵐道弘:第3領域)、細胞内シグナル伝達複合体(貝淵弘三:第4領域)や脳神経疾患原因分子(長谷川成人、高橋良輔:第5領域)を核として、脳科学に特化したプロテオミクスの手法を開発している。山森は、代表として、これらの開発活動を統括している。</p> <p>(2) 研究活動</p> <p>饗場は、野生型小脳とグルタミン酸受容体1型(mGluR1)ノックアウトマウス小脳からシナプス膜分画をプロテオミクス手法を用いて解析し、mGluR1と相互作用する分子を網羅的に同定している。五十嵐は、成長円錐に存在する蛋白質の網羅的同定を進め、これ迄に520種類の蛋白質を同定し、更に、20種類程の成長円錐を特徴付ける分子を絞り込んだ。更に、現在、この中5種類の蛋白質について、相互作用する蛋白質を網羅的に同定している。貝淵は、既知の統合失調症発症脆弱性因子の中で、ドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質のシグナル経路とは直接関係しておらず、また、一次構造の相同性からも生理的機能の推定が困難な分子をプロテオミクス手法を用いて解析している(31蛋白質の同定)。例えば、DISC1と呼ばれる因子について、それと特異的に相互作用すると考えられる因子を同定し、さらにその機能解析を行っている。長谷川は、アルツハイマー病関連分子であると考えられているタウ分子が患者剖検脳でどのような構造変化を起こしているかを、プロテアーゼ感受性の違いから解析している。また、パーキンソン原因遺伝子の一つであるαシヌクレインの患者脳内におけるコンフォーメーション(構造)変化の違いを解析している。高橋は、共同研究者の下濱と共に、アルツハイマー病患者脳、及び、尿などに於けるプロテオーム解析を行い、病因の解明とリアルタイム診断精度の改善をめざしている。また、ALSモデル動物脳におけるプロテオーム解析を行っている。</p> <p>(3) プロテオミクス教育講演会:研究者育成支援委員会と協力して、11月24、25日に岡崎カンファレンスセンターで、脳科学者を対象に、プロテオミクス教育講演会を開催した(参加者は推定で77名)。</p> | | | |

開発成果を踏まえた今後の展開

平成17年度の活動により、脳科学に於けるプロテオミクス技術の適用の問題点と課題が明らかになった。即ち、質量分析技術の急速な進歩により、極微量での蛋白質の同定が可能になってきている（プロテオミクスのハード面での著しい技術の進歩）。しかし、脳科学に特化して、これを適用しようとすると、幾つか克服すべき具体的問題があることが分かった（脳科学に特化したソフト技術の開発と普及の必要性）。平成18年度は、この点を踏まえて、以下の活動を行いたい

（1）研究組織委員会活動の推進

前頁の開発経過及び成果で述べた、研究組織委員による平成17年度の活動を継続し、更に、これを発展させる必要があると考えている。この活動は、本開発課題の中心となるものであるため、確実に推進したい。

（2）研究講演会

昨年は、若手育成委員会と協力して、プロテオミクス技術の最先端をフォローする教育講演会を開いたが、本年は、（1）で述べた各研究組織委員の研究内容を中心に研究発表会を行いたいと考えている。

（3）蛋白質の質量分析による蛋白質同定の班員への技術支援

これまで、必ずしもプロテオミクスの経験はなくても、神経生物学的意義のうえから、対象とする蛋白質の同定が重要と考えられるケースも多い。そこで、本年度、班員のなかから、個々のプロポーザルについて委員会もしくは総括班で優先順位を決めて、蛋白質の同定を委託しそのシーケンスの決定と蛋白質同定を行い研究支援することを提案したが、この実行には、幾つかの、実際的问题点があることが明らかになった。そこで、そうした問題点を研究組織委員の間で、具体的に検討した。これを受けて、12月24日に評価委員会を中心に今後の活動計画を議論し、平成18年度の活動として実現可能な具体案を提示する。

（4）他分野との情報交換活動

プロテオミクス技術は、それ自体で完結しているものではなく、他の分野との情報交換を積極的に行うなかで、その技術的可能性がより具体的に明らかになる面がある。できれば、他の関連諸分野との情報交換セミナーや研究会も行いたいと考えている。