

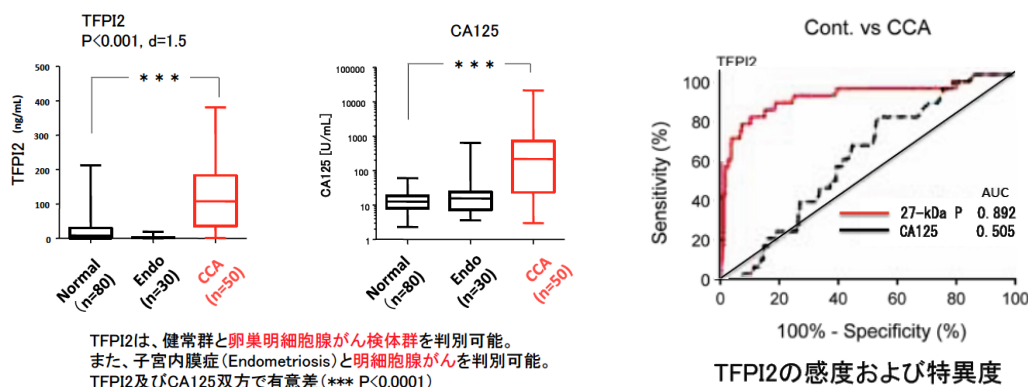
## 利用実績例

(1) 卵巣明細胞腺がんバイオマーカーの探索 Arakawa N et al. J. Proteome Res. 12, 4340-4350 (2013).

横浜市立大学の荒川憲昭助教、平野久特任教授らは、3種類の組織型の卵巣がん細胞を培養し、培地に分泌されるタンパク質を網羅的に LC-MS/MS で検出・同定しました。その結果、3種類の培養細胞において全部で 280 種類の分泌タンパク質を検出・同定することができました。このうち 58 種類のタンパク質は卵巣明細胞腺がんから特異的に分泌されたもので、その半数以上が細胞外分泌型もしくは細胞質膜局在型として分類されるタンパク質であることがわかりました。58 種類の中で、種々の組織にて広範囲な発現はみられない分泌型のタンパク質が 19 種類見いだされました。この 19 種類のタンパク質に関して、様々な卵巣がん細胞株及び患者組織における遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法によって調べた結果、9 種類の分泌タンパク質の遺伝子が明細胞腺がん患者組織において有意に発現上昇していることが明らかになりました。

同定された明細胞腺がん特異的な分泌タンパク質群には、がん細胞の抗がん剤耐性や転移浸潤能との関連性が知られているタンパク質がいくつか含まれていました。これらが明細胞腺がん細胞の抗がん剤耐性にも関与しているかどうか明らかにするために、明細胞腺がん細胞株に 4 種類のタンパク質に対する siRNA を導入してみました。すると、TFPI2 やセルロプラスミンの発現量を抑制した時に抗がん剤の一種シスプラチンに対する感受性が大きく上昇しました。また、マトリゲルチャンパーレートを用いた転移浸潤能試験を行った結果、TFPI2 やセルロプラスミンの siRNA を導入した細胞では、対照とした細胞に比べて、浸潤能が高まることが明らかになりました。従って、これらのタンパク質は、明細胞腺がん細胞の浸潤能に関連したタンパク質であると考えられました。

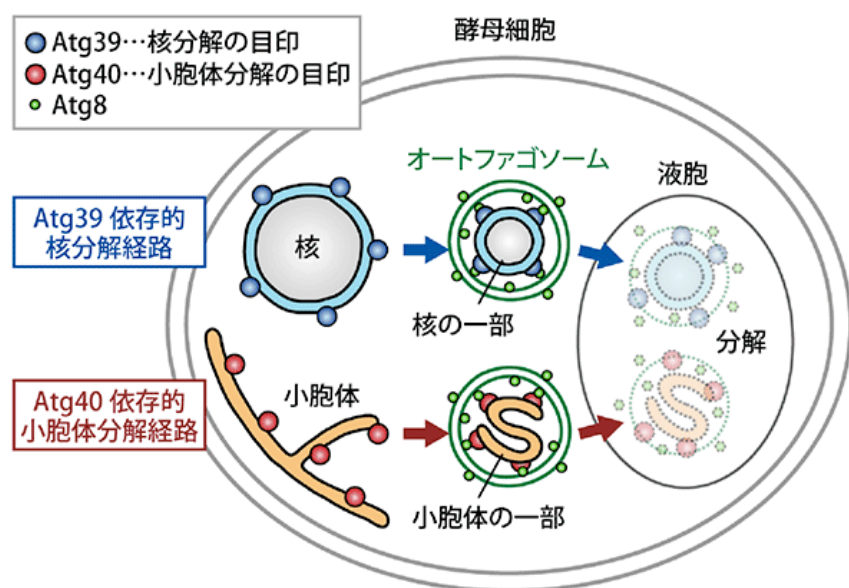
検出されたタンパク質が診断マーカーとして有用であるのかどうかについて多くの患者検体を用いて調べてみました。その結果、TFPI2 などは、感度、特異度、正診率が十分高く、効果量は 1.5 であることがわかりました。また、TFPI2 は、現在使われている卵巣がんのマーカーである CA125 でむずかしい健常群と卵巣明細胞腺がん群を判別することができました。また、CA125 ではできない、子宮内膜症と明細胞腺がんを判別可能な優れたマーカー候補タンパク質であることがわかりました。現在、このタンパク質を検出できる抗体キットが作製され、診断薬として利用するための臨床試験が行われています。あと 1~2 年で診断マーカーとして実用化される見通しです。プロテオーム解析で見いだされたタンパク質が診断マーカーとして実用化された例はまだ日本にはありません。TFPI2 が診断マーカーとして実用化されれば、わが国最初の事例となります。また、わずか 8 年ほどで診断マーカーが開発されたこととなります。これは画期的なことです。



(2) オートファジーによるオルガネラの選択的分解機構の解明 Mochida K et al. Nature 522, 359-362 (2015).

オートファジーは、細胞小器官、病原体などを含め細胞内の成分を分解するプロセスです。まず、隔離膜が細胞質成分を取り囲み、最終的に隔離膜の端が閉じてオートファゴソームとよばれる脂質二重膜が形成されます。これがリソソームと融合し、オートファゴソームの内膜と細胞質成分は分解され、一重膜のオートリソソームとなります。オートファジーは、かつては非選択的分解のみに係わる系であると考えられていましたが、近年、選択的な分解にも係わり、タンパク質、小胞体、核、ミトコンドリア、ペロキシソームなどが基質になることがわかってきました。

東京工業大学の大隅良典栄誉教授らは、オートファゴソームの内包物をうまく消化できない酵母変異株を作製し、1993年にはじめてオートファジー関連(ATG)遺伝子群の単離に成功しました。現在までに、酵母では、40種類近くのATG遺伝子が単離され、オートファジーの機構と役割が次々と明らかにされています。ごく最近、同大学の中戸川仁准教授や持田啓佑氏は、オートファジー受容体がほとんどすべて、ATGタンパク質であるAtg8に結合することから、Atg8に結合するタンパク質を免疫沈降法を用いて精製し、LC-MS/MSを用いて精製された多数のタンパク質を網羅的に解析しました。多くのタンパク質は、すでにAtg結合タンパク質として知られているものですが、精製されたタンパク質の中に機能がよくわからない2種類のタンパク質が含まれていました。Atg39、Atg40と命名されたこれらのタンパク質は、配列の類似性はありませんでしたが、相互作用モチーフとみられる配列を持っていました。また、膜貫通領域と予測される領域も含まれていました。他にもこれらのタンパク質がオートファジー受容体であることを示唆するデータが得られました。そこで、Atg39あるいはAtg40を欠損した株を作製し、Atg39とAtg40の機能を解析したところ、Atg39は、オートファジー受容体として、核内部の成分を含む核膜由来の二重膜の小胞を、また、Atg40は、細胞質の小胞体をオートファゴソームに選択的に積み込む機能を持っていることが明らかになりました。オートファジーによるオルガネラの選択的分解機構解明の糸口が見えてきたと言えます。



速報:東京工業大学の[大隅良典栄誉教授](#)が2016年のノーベル医学・生理学賞受賞者に選ばれました。