

## NEWS Release

ウシオ電機株式会社

〒100-8150 東京都千代田区丸の内1-6-5 (丸の内北口ビルディング)

Tel:03-5657-1017 Fax:03-5657-1020

www.ushio.co.jp

北里大学  
KITASATO UNIVERSITY

株式会社プロトセラ

Protosera

2019年4月11日

北里大学

株式会社プロトセラ

**北里大学とプロトセラ、網羅的受容体探索において技術提携**

—広範囲な疾患領域でのリガンド/受容体データベースの構築と受容体拮抗薬の開発—

北里大学(本部:東京都、学長 伊藤 智夫)とウシオ電機株式会社(本社:東京都、執行役員社長 内藤 宏治)の連結子会社である株式会社プロトセラ(本社:大阪府、代表取締役社長 田中 憲次、以下プロトセラ)は、多数の新規受容体医薬品候補の創出を目的に、2月1日付で技術提携契約を締結しましたのでお知らせします。

受容体医薬品は、分子標的医薬品の中で最も治療効果と安全性に優れ、世界の医薬品市場の60%(30兆円)を占めています。北里大学とプロトセラは、北里大学が探索し生理作用を発見したペプチドを用いて、プロトセラが特許を保有する膜タンパク質ライブラリ(MPL)技術によって、血圧降下作用等の生理活性を示すサリューシン- $\beta$ の受容体がATP合成酵素 $\beta$ 鎖であることを明らかにし、2018年12月に論文を発表\*しました。

プロトセラの技術の有用性と効率性が証明されたため、北里大学が所有する有用ペプチドライブラリーを使用して、網羅的に受容体を探索し、リガンド/受容体データベースの構築と受容体拮抗薬の開発を実施します。生物学的製剤(抗体)治療、遺伝子治療、細胞医療、再生医療、免疫阻害薬治療開発に見られる創薬手法の高度化は、今日の創薬標的発見の困難さを示しています。広範囲な疾患領域で構築されるリガンド/受容体データベースが、将来の適切な治療(Precision medicine)に貢献することが期待されます。

※論文名:

Identification of the salusin- $\beta$  receptor using proteoliposomes embedded with endogenous membrane proteins [日本語: 内在性膜タンパク質包埋プロテオリポソームを利用したサリューシン- $\beta$ 受容体の同定] Scientific Reports; volume 8, Article number: 17865 (2018)

参考 URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-35740-6>**【研究の概要】**

臨床的に有用な生理活性ペプチドホルモンやペプチド性バイオマーカーの同定は容易ではなく、近年はヒト循環血中からの新規生理活性因子はほとんど発見されていません。しかしながらこのたび、北里大学理学部附属疾患プロテオミクス・センターおよび医学部内分泌代謝内科学が共同開発した『ヒト血漿ペプチドーム技術』[1]により、ヒト循環血中から18000種類以上の内在性ペプチドが構造決定されました。

得られたペプチドの配列と翻訳後修飾情報から、バイオインフォマティクス解析により既知の生理活性ペプチドに類似の構造を有するペプチドを選別し、培養細胞や摘出臓器を用いた細胞・組織学的検討に疾患モデル動物を用いた薬理的検討を加えて、新規有用ペプチドとして受容体探索用リガンドに供します。

これらのペプチドをリガンドとして、プロトセラの特許技術である『Membrane Protein Library<sup>®</sup> (MPL) 法』[2]と『BLOTCHIP<sup>®</sup>-MS 法』[3]を組み合わせることで、受容体を高濃度に発現する臓器を特定し、そこから従来は大変困難だった未知の受容体を探索・同定、両者の相互作用を検証します。

こうして広範囲な疾患領域で発見されたペプチドリガンドと受容体の組合せを下記【研究の成果】のように逐次データベース化し、公開します。さらに受容体医薬品候補(作動性もしくは拮抗性の抗体、アプタマー、ペプチド、化学合成品等)の創製と活性評価、作用機序評価、疾患モデル動物を用いた薬理学的評価を行い、高い治療効果と安全性に優れた受容体医薬品を開発します。

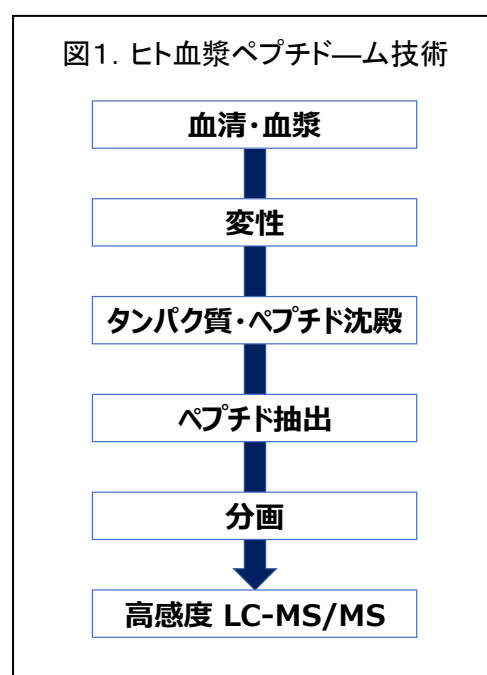
## 【研究の成果】

	ペプチド(L)	受容体(R)	活性の有無、活性測定系等	発現ヒト臓器	臨床応用
1	Salusin b	ATP b chain	血圧降下作用、除脈作用、副交感神経刺激活性、動脈硬化促進作用、抗利尿ホルモン分泌刺激作用等	心臓、大動脈、肺、筋肉	受容体拮抗薬: 抗動脈硬化薬・抗炎症薬
2	K0001	探索中	動脈硬化促進作用、IL-1 $\beta$ ・MCP-1・IL-6 誘導(NF-kB 誘導)作用、adiponectin 誘導作用	副腎、肺、他探索中	受容体拮抗薬: 抗動脈硬化薬・抗炎症薬
3	K0002	探索中	IL-1 $\beta$ ・MCP-1・TNF- $\alpha$ 誘導(NF-kB 誘導)作用	探索中	受容体拮抗薬: 抗動脈硬化薬・抗炎症薬
4	K0003	探索中	MCP-1・iNOS・TNF- $\alpha$ 誘導(NF-kB 誘導)作用	探索中	受容体拮抗薬: 抗動脈硬化薬・抗炎症薬
5	K0004	探索中	摂食抑制作用(末梢投与)	中枢神経、膵、小腸、大腸、腎、副腎、平滑筋	受容体作動薬: 抗肥満薬
6	K0005	探索中	摂食抑制作用(脳室内投与)	探索中	受容体作動薬: 抗肥満薬
7	K0006	探索中	心収縮抑制作用、降圧作用	探索中	受容体拮抗薬: 心不全治療薬

## 【用語解説】

### [1]ヒト血漿ペプチドーム技術

近年はヒト循環血中の新規生理活性ペプチドもほとんど発見されなくなりました。これは血中に大量に存在する大分子量蛋白を除去してはるか低濃度の循環血中のペプチド因子を分離・精製、構造決定する技術的な困難が克服できなかったことに起因します。北里大学理学部附属疾患プロテオミクス・センターでは独自に開発した(1)血中超微量ペプチドの高効率抽出・精製技術と(2)高感度・高精度質量分析技術を組み合わせ、数滴の血液から多数のヒト循環血中ネイティブペプチドを~pMに至る探索感度で翻訳後修飾を含めて構造決定しました。この新規技術により同定されるヒト血漿中のネイティブペプチドの総体は「ゲノム」「プロテオーム」に相当する重要な大規模研究の対象となると考えられます。



参考文献:

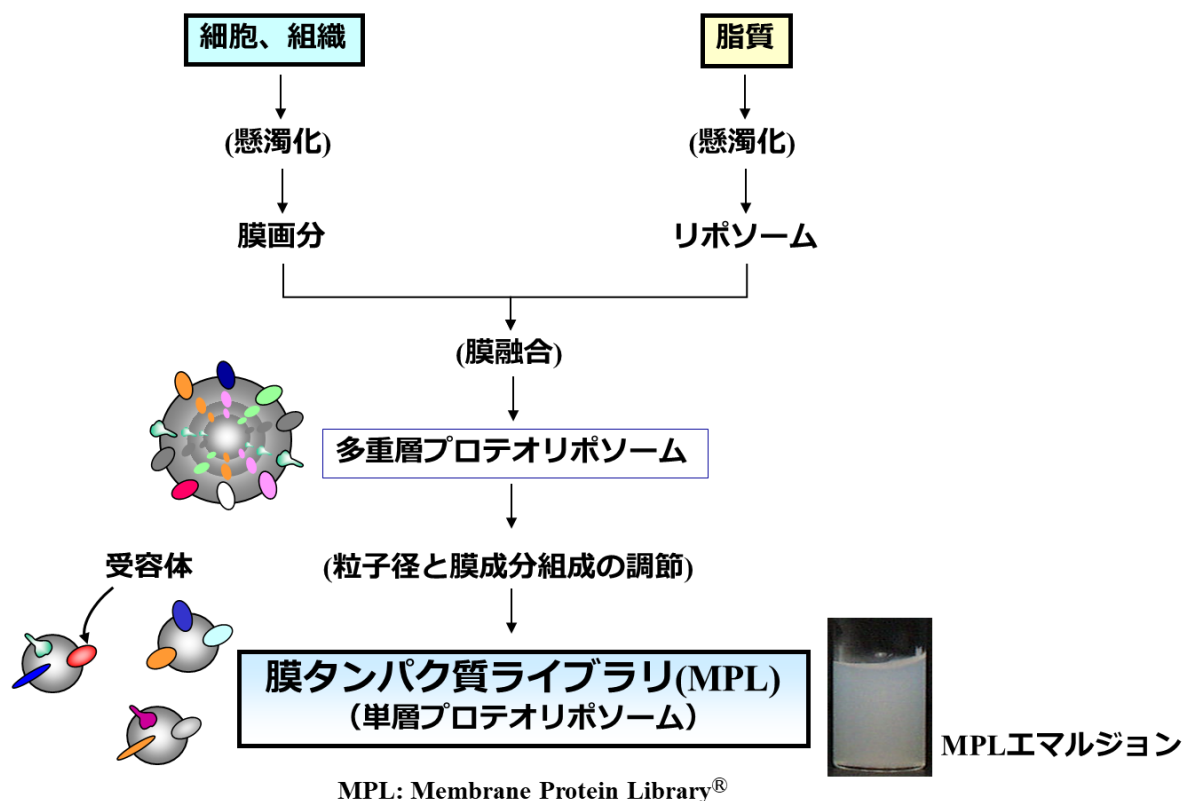
1. Kawashima, Y., Fukutomi, T., Tomonaga, T., Takahashi, H., Nomura, F., Maeda, T., **Kodera Y.** High-yield peptide-extraction method for the discovery of subnanomolar biomarkers from small serum samples. *J Proteome Res* 9, 1694-705. (2010)
2. Kawashima Y., Takahashi, N., Satoh, M., Saito, T., Kado, S., Nomura, F., Matsumoto, H., **Kodera Y.** Enhanced recovery of lyophilized peptides in shotgun proteomics by using an LC-ESI-MS compatible surfactant. *Proteomics* 13, 751-5 (2013)
3. Saito T, Kawashima Y, Minamida S, Matsumoto K, Araki K, Matsui T, Satoh M, Nomura F, Iwamura M, Maeda T, Baba S, **Kodera Y**: Establishment and application of a high-quality comparative analysis strategy for the discovery and small-scale validation of low-abundance biomarker peptides in serum based on an optimized novel peptide extraction method. *J Electrophoresis*, 57:1-7 (2013).
4. 特許4571228号[発明の名称]体液試料における、低分子量タンパク質及びペプチドの濃縮方法 [発明者]小寺義男, 前田 忠計, 川島 祐介[出願人]北里研究所, 2010年8月8日
5. 米国特許8399260号[発明の名称]体液試料における低分子量タンパク質及びペプチドの濃縮法 [発明者]小寺義男, 前田 忠計, 川島 祐介[出願人]北里研究所, 2013年3月19日.

[2]Membrane Protein Library®(MPL)法

細胞膜に存在する受容体は水に溶けないため、従来のタンパク質の精製、同定、性状分析といった解析技術が有効に働きませんでした。

プロトセラは受容体とその構造特性に関わらず人工リポソームのリン脂質二重層に再構成し、リガンド結合能を保持したまま膜タンパク質ライブラリ(Membrane Protein Library®, MPL)と呼ばれるエマルジョン溶液に転換する技術を確認し、培養細胞から組織や臓器に存在するあらゆる受容体を大量かつ安定的に供給できるようになりました(図2)。このMPL法にBLOTCHIP®-MS法を組み合わせた複合技術により、未知のリガンドと未知の受容体を包括的に探索・同定、さらに両者間の相互作用を解析することが可能になりました。

図2 膜タンパク質ライブラリ(MPL)の調製



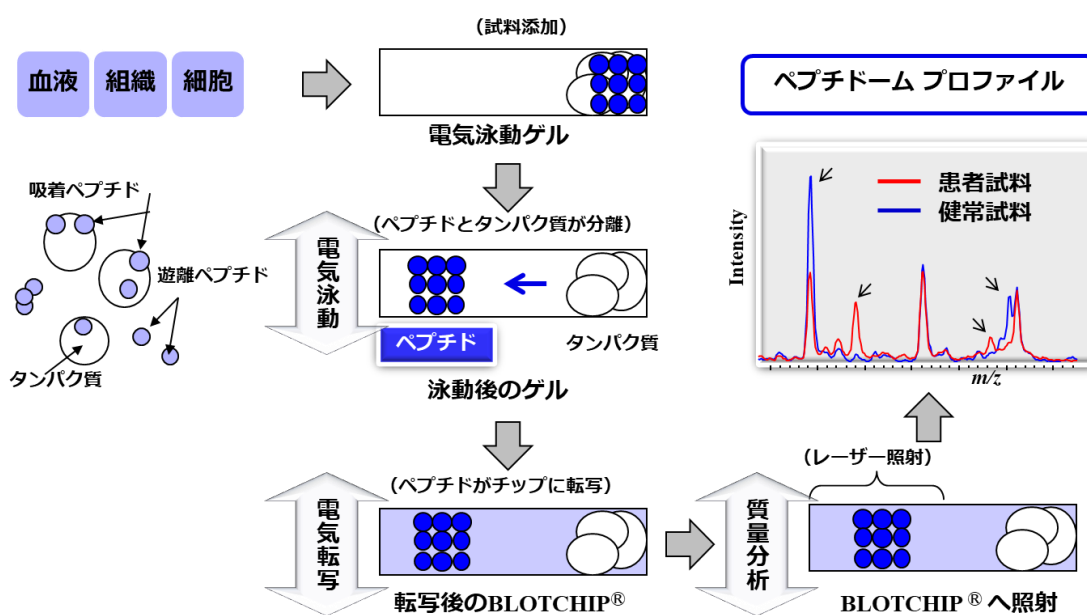
参考文献:

1. Masayoshi Shichiri, Daisuke Nonaka, Lyang-Ja Lee and Kenji Tanaka "Identification of the salusin- $\beta$  receptor using proteoliposomes embedded with endogenous membrane proteins" Scientific Reports 8, 17865 (2018)
2. 田中 憲次「Membrane Protein Library™ とBLOTCHIP®-MS法を用いた免疫炎症疾患・癌領域の新規有用ペプチドとその受容体の探索と同定」『がん免疫療法の新展開-祝本庶佑ノーベル賞受賞記念特集号-』 Medical Science Digest 45, 52-56 (2019)

[3]BLOTCHIP®-MS法

従来の血液からあらかじめタンパク質を除去する解析方法では、タンパク質に結合したペプチドも除去されるため、ペプチドの全量を正確に測定することができませんでした。一切の前処理を必要としないBLOTCHIP®-MS法によって初めて生体試料中のペプチドの全量を定量できるようになりました。また、BLOTCHIP®-MS法は解析中の煩雑で長時間かかる操作を不要にした結果、多量の試料を短時間で測定できるようになり、従来のペプチドーム解析技術のボトルネックが解消されました(図3)。

図3 BLOTCHIP®-MS法



参考文献:

1. Tanaka, K., Tsugawa, N., Kim, Y.-O., Sanuki, N., Takeda, U., and Lee, L.-J. "A new rapid and comprehensive peptidome analysis by one-step direct transfer technology for 1-D electrophoresis/MALDI mass spectrometry." Biochem. Biophys. Res. Commun. 379, 110-4. (2009)
2. Uchiyama, K., Naito, Y., Yagi, N., Mizushima, K., Higashimura, Y., Hirai, Y., Okayama, T., Yoshida, N., Katada, K., Kamada, K., Handa, O., Ishikawa, T., Takagi, T., Konishi, H., Nonaka, D., Asada, K., Lee, L.-J., Tanaka, K., Kuriu, Y., Nakanishi, M., Otsuji, E., and Itoh, Y. "Peptidomic analysis via one-step direct transfer technology for colorectal cancer biomarker discovery." J. Proteomics. Bioinform. S5, 005 (2015)

3. 田中憲次「バイオマーカー開発とバイオマーカー検査機器の臨床応用」体外診断用医薬品開発ノウハウ, R&D支援センター, p1-20 (2017)
4. Kazuhiko Uchiyama, Yuji Naito, Nobuaki Yagi, Katsura Mizushima, Yasuki Higashimura, Yasuko Hirai, Osamu Dohi, Tetsuya Okayama, Naohisa Yoshida, Kazuhiro Katada, Kazuhiro Kamada, Osamu Handa, Takeshi Ishikawa, Tomohisa Takagi, Hideyuki Konishi, Daisuke Nonaka, Kyoichi Asada, Lyang-Ja Lee, Kenji Tanaka, Yoshiaki Kuriu, Masayoshi Nakanishi, Eigo Otsuji, Yoshito Itoh "Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five-serum peptides identified by BLOTCHIP®-MS analysis." Journal of Gastroenterology, 53, 1179-1185, (2018)

\* \* \*

■北里大学(本部:東京都)

1962年、予防医学の基礎を築いた学祖 北里柴三郎の設立した北里研究所を母体として開学。現在は、医学部、薬学部、看護学部、医療衛生学部の医療系学部のほか、獣医学部、海洋生命科学部、理学部と、7つの大学院、1つの附置研究所、5つの附属病院等、2つの専門学校などを有する生命科学の総合大学として、実学の精神に基づき、社会に貢献する教育・医療・研究に取り組んでいます。

<https://www.kitasato-u.ac.jp/>

■株式会社プロトセラ(本社:大阪府大阪市)

ウシオ電機株式会社の連結子会社。独自開発のBLOTCHIP®-MS法で探索された新規ペプチドバイオマーカーを『ProtoKey®疾患リスク検査キット』として提供し、疾患の予防と早期発見に貢献します。またMPL法とBLOTCHIP®-MS法を組合わせたペプチドリガンド/受容体結合解析法で探索された新規ペプチドリガンドと新規受容体を『受容体関連医薬品』として提供し、安全性と効力の双方に優れる治療に貢献します。

<http://www.protosera.co.jp/>

■ウシオ電機株式会社(本社:東京都、東証6925)

1964年設立。紫外から可視、赤外域にわたるランプやレーザー、LEDなどの各種光源および、それらを組み込んだ光学・映像装置を製造販売しています。半導体、フラットパネルディスプレイ、電子部品製造などのエレクトロニクス分野や、デジタルプロジェクターや照明などのビジュアルイメージング分野で高シェア製品を数多く有しており、近年は医療や環境などのライフサイエンス分野にも事業展開しています。

<https://www.ushio.co.jp>

本件に関するご質問に関しましては、下記までお問い合わせください。

**【研究内容、技術に関するお問合せ】**

北里大学 医学部 内分泌代謝内科学

主任教授 七里 眞義

TEL. 042-778-8809 / Fax. 042-778-8706 / E-mail: [shichiri@kitasato-u.ac.jp](mailto:shichiri@kitasato-u.ac.jp)

株式会社プロトセラ

膜タンパク質&リガンド解析センター

代表取締役社長 田中 憲次

TEL. 06-6415-9620 / FAX. 06-6415-9621 / E-mail: [info@protosera.co.jp](mailto:info@protosera.co.jp)

**【ライセンスアウトに関するお問合せ】**

株式会社プロトセラ

膜タンパク質&リガンド解析センター

代表取締役社長 田中 憲次

TEL. 06-6415-9620 / FAX. 06-6415-9621 / E-mail: [info@protosera.co.jp](mailto:info@protosera.co.jp)

**【リリースに関するお問合せ】**

ウシオ電機株式会社

コーポレートコミュニケーション課

TEL. 03-5657-1017 / FAX. 03-5657-1020 / E-mail: [contact@ushio.co.jp](mailto:contact@ushio.co.jp)

以 上