

図7 健常者とSLE患者内で観察された抗アルドラーゼA抗体量の比較解析

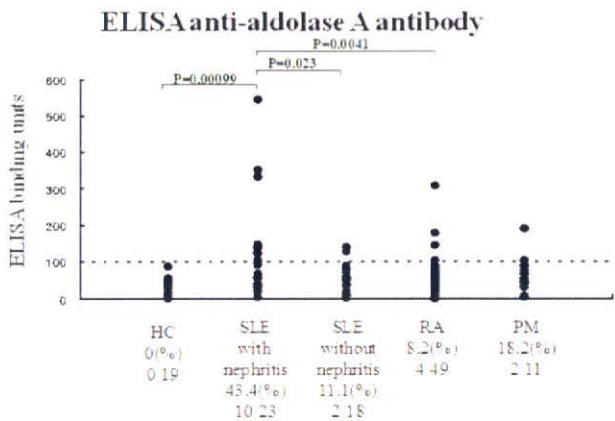


図8 腎炎を併発したSLE患者の血清中に観察される抗アルドラーゼA抗体

(4) 抗アルドラーゼA抗体エピトープの確認

すでにRAでは抗アルドラーゼA抗体がマーカーとなりうること、また抗アルドラーゼA抗体の認識部位はアルドラーゼAのN末端アミノ酸側(第1位~第38位)に存在することが報告されている。そこで、SLEのマーカーとなりうる抗アルドラーゼA抗体に対するエピトープとなりうる領域についてアルドラーゼAの組換えタンパク質と患者血清でウェスタンブロット法により血清の反応性を確認した。

正常なアルドラーゼA(全長アルドラーゼA)は、363個のアミノ酸より構成される。そこで、アルドラーゼAについて全長の組み換えタンパク質、及び第274位~第363位のアミノ酸領域、第184位~第363位のアミノ酸領域、第94位~第363位のアミノ酸領域の各C末端側のアミノ酸領域を欠損させた3種類の欠損変異体(deletion

mutant)、アルドラーゼA C-del 1~3を人工的に作製した(図9参照)。SLE患者血清中の抗アルドラーゼA抗体に対するエピトープ領域を、全長アルドラーゼA及び3種類の欠損変異体を抗原としてウェスタンブロット法により確認した。

SLE患者では全長アルドラーゼA、アルドラーゼA C-del 1及びC-del 2でバンドが認められたのに対し、アルドラーゼA C-del 3ではバンド反応が認められなかった。すなわち、SLE患者に認められる抗アルドラーゼ抗体のエピトープとなりうる領域は、アルドラーゼAのアミノ酸配列のうち、第94位~第183位の領域に含まれることが考えられた(図9参照)。

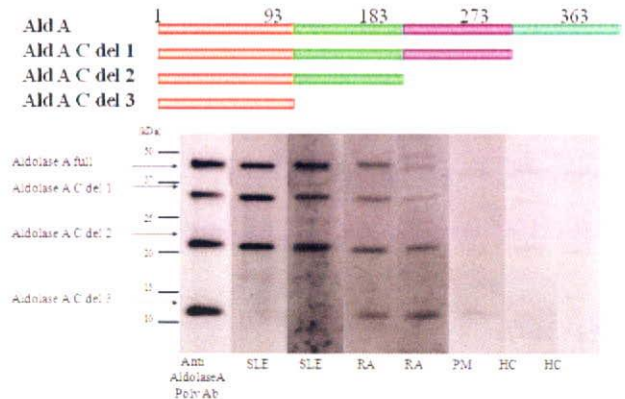


図9 抗アルドラーゼA抗体のエピトープマッピング結果

一方、疾患コントロールとしてRA患者についても同様の検討を行った。その結果、全長アルドラーゼA及びアルドラーゼA C-del 1~3のすべてにおいてバンドが認められた。すなわち、RA患者に認められる抗アルドラーゼ抗体のエピトープとなりうる領域は、アルドラーゼAのアミノ酸配列のうち、第1位~第93位の領域に含まれることが考えられた(図9参照)。このことより、SLE患者に認められる抗アルドラーゼ抗体に対するエピトープは、RA患者に認められる抗アルドラーゼ抗体に対するエピトープとは異なることが確認された。

上記により、アルドラーゼAに関し、SLE患者とRA患者では、異なる自己抗体を有することが示唆された。したがって、SLE患者の場合は、RA

患者とは異なるエピトープを認識する抗アルドラーゼ A 抗体であることが確認された。(堤)

D-3. 循環器疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

高血圧、心循環器系疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

血液試料の解析については、血清、血漿のいずれの試料を分析すべきかという問題が第1期の当初より懸案であったため、本年度は血漿試料を用いて前処理方法の検討を行った。これは、血液中のたんぱく質の状態を正確に反映するのは血漿であり、血清は凝固系の活性化に基づくプロテアーゼの活性化、標的たんぱく質の切断後の状態を観測していると考えられるためである。ペプチド解析の結果から判断できるように、血漿試料においては各種カラム担体への吸着、洗浄、濃縮過程で凝固系を中心としたプロテアーゼが部分的ではあるが活性化され、フィブリノーゲン由来ペプチドなど凝固系たんぱく質に由来するペプチド断片が多数観測される結果となった。また、2次元電気移動後のスポットの同定においても、同一たんぱく質に由来する前駆体、活性化たんぱく質やそれらの部分たんぱく質などが観測され、同一たんぱく質に由来するスポット数が増加する結果が得られた。以上の結果より、ペプチド解析のみならずプロテオーム解析においても、血漿試料を使用する場合は凝固系を中心とした血中プロテアーゼの阻害や活性化阻害が必須であることが確認された。分離、分析を妨害をしない範囲でインヒビター類の添加は可能であるが、完全な阻害は事実上困難であるため、血漿試料のプロテオーム解析には血清試料以上に厳密な前処理条件の設定が必要と考えられた。

血液のペプチドーム解析には血漿試料の使用が必要であるが、上記の理由によりたんぱく質と一元化した解析を現段階で行うことは難しく、新鮮血漿試料の逆相系担体による抽出法、あるいは限外濾過によるたんぱく質画分とペプチド画分の迅速分離法を取らざるを得ないと考えられる。これらの点については、来年度も更に継続検討する予定である。

アフィニティー担体への非特異的吸着については、現在は主に血漿試料を直接分離しているた

め顕著と考えられ、組み合わせを工夫して吸着条件や洗浄条件を制御することにより、低濃度たんぱく質の解析が実施可能となる見込みである。これらを総合し、系統的な一連の分離システムを来年度中に作成したい。実際、ヘパリンをはじめとする幾つかのアフィニティー担体では低濃度たんぱく質の濃縮効果が非常に大きいことも確認されており、非特異的吸着などの問題が軽減できれば手法としては有用と考えられる。

心血管系細胞のペプチドーム、プロテオーム解析においては、annotateされていない、あるいは annotate されていても正確な情報が少ないたんぱく質やそれに由来するペプチドが見出されている。今後培養細胞系に生理的変動、病態生理的障害を加えて、特異的に産生、分泌、放出されるたんぱく質やペプチドなどの探索を行う予定である。血液試料についても、簡便な濃縮後に質量分析法で標的候補の一斉検出、定量を可能とするシステムを構築することにより、一度に多数の候補の有用性を検討できるシステムを作成したい。また、非心筋細胞、平滑筋細胞以外の細胞についても、解析対象を拡大する予定である。

第1期研究で収集した心臓組織試料については未だ比較解析の情報が十分得られていないため、DIGE法での定量比較結果が出揃った段階で今後の方針を決定したい。(寒川、南野)

D-4. 認知症等の精神・神経疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

パーキンソン病など神経変性疾患については近年の分子遺伝学的解析から家族性疾患を中心にいくつもの病因遺伝子が同定された。数多くの孤発性については病因の特定は未だなされていないが、家族性の成果を発展させることで対症療法の高度化だけでなく根本的治療法開発も展望できるとの期待が高まっている。成因に関しては国内外における研究から、蛋白質の構造変化、凝集、蓄積と神経細胞死・神経変性との関連が示されており conformation 病の概念確立とともに、アポトーシスに加えて神経細胞機能不全も神経変性の主因として位置づけられるようになってきた。

一方で、遺伝子の網羅的な解析(ゲノミクス)、

遺伝子発現の網羅的な解析（トランスクリプトミクス）、蛋白の網羅的な解析（プロテオミクス）などの研究手法の進歩が著しい。新たなバイオマーカーの同定や創薬に結びつける本研究の研究手法であるプロテオーム解析を行う場合でも、これらオーミクスを組み合わせた手法が大きな成果を上げるものと考えられている。

すでにこれまでの研究で髄液を用いることで、直接的に中枢神経の病態を反映している蛋白群をとらえることが判明しており、この技術を生かす為には、元々蛋白量が少ない髄液で、しかも臨床的に許容できる 2ml 以下の初期量での測定法を確立する必要がある。

そこで、今年度は、初期量 10ml で解析可能であった測定系を、初期量 2 ml まで微量化するための検討を行った。結果的には、抗体カラムの使用、EDTA を使用しないなどの改良で、初期量 2ml からでも cICAT 法の必要解析量である 50 μ g を超える蛋白量を得ることに成功した。

さらに、蛋白量の回収を高める方法や血清蛋白質を効率的に除去する方法を開発することで、より多くの中枢神経関連蛋白を網羅的に解析する技術を開発することが今後の課題である。また、解析法として cICAT 法以外に iTRAQ 法との比較検討も今後の検討課題である。

LAMP2 は chaperone 介在型オートファージの重要な構成因子であり、Hsc70、Hsp90 も chaperone 介在型オートファージにおいて重要な役割を果たす。chaperone 介在型オートファージはパーキンソン病発症原因蛋白質の一つである α -シヌクレインの分解制御に関わることから、UCH-L1 の酸化修飾が α -シヌクレインの蓄積を引き起こしパーキンソン病発症に結びつく可能性が考えられる。酸化修飾は孤発性神経変性疾患の危険因子と考えられており、今回の成果は孤発性パーキンソン病の発症機序解明にも貢献すると思われる。髄液中の酸化型 UCH-L1 の検出は推進すべき重要な課題と位置づけられる。

(高坂)

D-5. 疾患関連たんぱく質の解析技術の向上と確立

(1) 測定時間に関しては、QSTAR-XL が 1 検体あたり 50 時間を要するのに対し、ABI4700 では 1 検体あたりの測定平均時間は 72 時間と約 1 日多く時間を要した。しかし、当施設には、ABI4700 および測定プレートに試料を Matrix 展開する装置である Probot が複数台あり、これらを同時稼働することにより測定時間の問題はクリア可能である。

(2) iTRAQ法で得られたデータは、ProQUANTおよびProteinPilot™ (共にABJ社製解析ソフトウェア) で解析可能であるが、ProQUANTはQSTAR-XLシステムで構成される統合ソリューションの一部としての解析ソフトであり、Analyst®と連動して解析をするので、ABI4700 で測定した試料の解析は不可能である。そこで今回は、QSTAR-XLおよびABI4700 で測定した両データはProteinPilot™を用いて解析した。

(3) QSTAR-XLおよびABI4700 で測定したデータをABJ社製質量分析ソフトウェアProteinPilot™を用いて解析すると、4 検体それぞれQSTAR-XLでは 152, 131, 140 および 151 種、ABI4700 では 110, 104, 110 および 109 種のタンパク質の同定が可能であった。また、QSTAR-XLおよびABI4700 いずれにも共通に得られたタンパク質はそれぞれ 97, 88, 95 および 97 種であり、QSTAR-XLのみで得られたタンパク質は 55, 43, 45 および 54 種、ABI4700 のみで得られたタンパク質は 13, 16, 15 および 12 種であった (表 1.)。

表 1. iTRAQ 法の試料を QSTAR-XL および ABI4700 で測定した時の同定タンパク質数

	EVJTR01	EVJTR02	EVJTR03	EVJTR04	4 検体合計 (重複は除く)
ABI4700	110	104	110	109	362
QSTARXL	152	131	140	151	210
Both	97	88	95	97	115

(4) 尚、上記で得られた同定タンパク質の数は、1 検体毎に得られたタンパク質数であり、測定した 4 検体のうち重複しているタンパクを除いて解析したところ、QSTAR-XL で得られたタンパク質

は21種あり、ABI4700 で得られたタンパク質は162種であった(図1)。



図1 iTRAD 標識資料の QATAR-XL と ABI4700 で測定した時の同定タンパク数 (n=4)

(5) また、図1に示すように重複を除いた QSTAR-XL および ABI4700 共通のタンパク質は115種(表2)、QSTAR-XL のみで得られたタンパク質は95種(表3)、ABI4700 のみで得られたタンパク質は47種(表4)であった。

表2. QSTAR-XL および ABI4700 共通で見られた同定タンパク質

1	cent00001	41	P00760A2P_HUMAN	79	P10841COT_HUMAN
2	cent00002	42	P00760A2P_HUMAN	80	P10841COT_HUMAN
3	cent00003	43	P00760A2P_HUMAN	81	P10841COT_HUMAN
4	cent00004	44	P00760A2P_HUMAN	82	P10841COT_HUMAN
5	cent00005	45	P00760A2P_HUMAN	83	P10841COT_HUMAN
6	cent00006	46	P00760A2P_HUMAN	84	P10841COT_HUMAN
7	cent00007	47	P00760A2P_HUMAN	85	P10841COT_HUMAN
8	cent00008	48	P00760A2P_HUMAN	86	P10841COT_HUMAN
9	cent00009	49	P00760A2P_HUMAN	87	P10841COT_HUMAN
10	cent00010	50	P00760A2P_HUMAN	88	P10841COT_HUMAN
11	cent00011	51	P00760A2P_HUMAN	89	P10841COT_HUMAN
12	cent00012	52	P00760A2P_HUMAN	90	P10841COT_HUMAN
13	cent00013	53	P00760A2P_HUMAN	91	P10841COT_HUMAN
14	cent00014	54	P00760A2P_HUMAN	92	P10841COT_HUMAN
15	cent00015	55	P00760A2P_HUMAN	93	P10841COT_HUMAN
16	cent00016	56	P00760A2P_HUMAN	94	P10841COT_HUMAN
17	cent00017	57	P00760A2P_HUMAN	95	P10841COT_HUMAN
18	cent00018	58	P00760A2P_HUMAN	96	P10841COT_HUMAN
19	cent00019	59	P00760A2P_HUMAN	97	P10841COT_HUMAN
20	cent00020	60	P00760A2P_HUMAN	98	P10841COT_HUMAN
21	cent00021	61	P00760A2P_HUMAN	99	P10841COT_HUMAN
22	cent00022	62	P00760A2P_HUMAN	100	P10841COT_HUMAN
23	cent00023	63	P00760A2P_HUMAN	101	P10841COT_HUMAN
24	cent00024	64	P00760A2P_HUMAN	102	P10841COT_HUMAN
25	cent00025	65	P00760A2P_HUMAN	103	P10841COT_HUMAN
26	cent00026	66	P00760A2P_HUMAN	104	P10841COT_HUMAN
27	cent00027	67	P00760A2P_HUMAN	105	P10841COT_HUMAN
28	cent00028	68	P00760A2P_HUMAN	106	P10841COT_HUMAN
29	cent00029	69	P00760A2P_HUMAN	107	P10841COT_HUMAN
30	cent00030	70	P00760A2P_HUMAN	108	P10841COT_HUMAN
31	cent00031	71	P00760A2P_HUMAN	109	P10841COT_HUMAN
32	cent00032	72	P00760A2P_HUMAN	110	P10841COT_HUMAN
33	cent00033	73	P00760A2P_HUMAN	111	P10841COT_HUMAN
34	cent00034	74	P00760A2P_HUMAN	112	P10841COT_HUMAN
35	cent00035	75	P00760A2P_HUMAN	113	P10841COT_HUMAN
36	cent00036	76	P00760A2P_HUMAN	114	P10841COT_HUMAN
37	cent00037	77	P00760A2P_HUMAN	115	P10841COT_HUMAN
38	cent00038	78	P00760A2P_HUMAN	116	P10841COT_HUMAN
39	cent00039	79	P00760A2P_HUMAN	117	P10841COT_HUMAN
40	cent00040	80	P00760A2P_HUMAN	118	P10841COT_HUMAN
41	cent00041	81	P00760A2P_HUMAN	119	P10841COT_HUMAN
42	cent00042	82	P00760A2P_HUMAN	120	P10841COT_HUMAN
43	cent00043	83	P00760A2P_HUMAN	121	P10841COT_HUMAN
44	cent00044	84	P00760A2P_HUMAN	122	P10841COT_HUMAN
45	cent00045	85	P00760A2P_HUMAN	123	P10841COT_HUMAN
46	cent00046	86	P00760A2P_HUMAN	124	P10841COT_HUMAN
47	cent00047	87	P00760A2P_HUMAN	125	P10841COT_HUMAN
48	cent00048	88	P00760A2P_HUMAN	126	P10841COT_HUMAN
49	cent00049	89	P00760A2P_HUMAN	127	P10841COT_HUMAN
50	cent00050	90	P00760A2P_HUMAN	128	P10841COT_HUMAN
51	cent00051	91	P00760A2P_HUMAN	129	P10841COT_HUMAN
52	cent00052	92	P00760A2P_HUMAN	130	P10841COT_HUMAN
53	cent00053	93	P00760A2P_HUMAN	131	P10841COT_HUMAN
54	cent00054	94	P00760A2P_HUMAN	132	P10841COT_HUMAN
55	cent00055	95	P00760A2P_HUMAN	133	P10841COT_HUMAN
56	cent00056	96	P00760A2P_HUMAN	134	P10841COT_HUMAN
57	cent00057	97	P00760A2P_HUMAN	135	P10841COT_HUMAN
58	cent00058	98	P00760A2P_HUMAN	136	P10841COT_HUMAN
59	cent00059	99	P00760A2P_HUMAN	137	P10841COT_HUMAN
60	cent00060	100	P00760A2P_HUMAN	138	P10841COT_HUMAN
61	cent00061	101	P00760A2P_HUMAN	139	P10841COT_HUMAN
62	cent00062	102	P00760A2P_HUMAN	140	P10841COT_HUMAN
63	cent00063	103	P00760A2P_HUMAN	141	P10841COT_HUMAN
64	cent00064	104	P00760A2P_HUMAN	142	P10841COT_HUMAN
65	cent00065	105	P00760A2P_HUMAN	143	P10841COT_HUMAN
66	cent00066	106	P00760A2P_HUMAN	144	P10841COT_HUMAN
67	cent00067	107	P00760A2P_HUMAN	145	P10841COT_HUMAN
68	cent00068	108	P00760A2P_HUMAN	146	P10841COT_HUMAN
69	cent00069	109	P00760A2P_HUMAN	147	P10841COT_HUMAN
70	cent00070	110	P00760A2P_HUMAN	148	P10841COT_HUMAN
71	cent00071	111	P00760A2P_HUMAN	149	P10841COT_HUMAN
72	cent00072	112	P00760A2P_HUMAN	150	P10841COT_HUMAN
73	cent00073	113	P00760A2P_HUMAN	151	P10841COT_HUMAN
74	cent00074	114	P00760A2P_HUMAN	152	P10841COT_HUMAN
75	cent00075	115	P00760A2P_HUMAN	153	P10841COT_HUMAN
76	cent00076	116	P00760A2P_HUMAN	154	P10841COT_HUMAN
77	cent00077	117	P00760A2P_HUMAN	155	P10841COT_HUMAN
78	cent00078	118	P00760A2P_HUMAN	156	P10841COT_HUMAN
79	cent00079	119	P00760A2P_HUMAN	157	P10841COT_HUMAN
80	cent00080	120	P00760A2P_HUMAN	158	P10841COT_HUMAN
81	cent00081	121	P00760A2P_HUMAN	159	P10841COT_HUMAN
82	cent00082	122	P00760A2P_HUMAN	160	P10841COT_HUMAN
83	cent00083	123	P00760A2P_HUMAN	161	P10841COT_HUMAN
84	cent00084	124	P00760A2P_HUMAN	162	P10841COT_HUMAN
85	cent00085	125	P00760A2P_HUMAN	163	P10841COT_HUMAN
86	cent00086	126	P00760A2P_HUMAN	164	P10841COT_HUMAN
87	cent00087	127	P00760A2P_HUMAN	165	P10841COT_HUMAN
88	cent00088	128	P00760A2P_HUMAN	166	P10841COT_HUMAN
89	cent00089	129	P00760A2P_HUMAN	167	P10841COT_HUMAN
90	cent00090	130	P00760A2P_HUMAN	168	P10841COT_HUMAN
91	cent00091	131	P00760A2P_HUMAN	169	P10841COT_HUMAN
92	cent00092	132	P00760A2P_HUMAN	170	P10841COT_HUMAN
93	cent00093	133	P00760A2P_HUMAN	171	P10841COT_HUMAN
94	cent00094	134	P00760A2P_HUMAN	172	P10841COT_HUMAN
95	cent00095	135	P00760A2P_HUMAN	173	P10841COT_HUMAN
96	cent00096	136	P00760A2P_HUMAN	174	P10841COT_HUMAN
97	cent00097	137	P00760A2P_HUMAN	175	P10841COT_HUMAN
98	cent00098	138	P00760A2P_HUMAN	176	P10841COT_HUMAN
99	cent00099	139	P00760A2P_HUMAN	177	P10841COT_HUMAN
100	cent00100	140	P00760A2P_HUMAN	178	P10841COT_HUMAN
101	cent00101	141	P00760A2P_HUMAN	179	P10841COT_HUMAN
102	cent00102	142	P00760A2P_HUMAN	180	P10841COT_HUMAN
103	cent00103	143	P00760A2P_HUMAN	181	P10841COT_HUMAN
104	cent00104	144	P00760A2P_HUMAN	182	P10841COT_HUMAN
105	cent00105	145	P00760A2P_HUMAN	183	P10841COT_HUMAN
106	cent00106	146	P00760A2P_HUMAN	184	P10841COT_HUMAN
107	cent00107	147	P00760A2P_HUMAN	185	P10841COT_HUMAN
108	cent00108	148	P00760A2P_HUMAN	186	P10841COT_HUMAN
109	cent00109	149	P00760A2P_HUMAN	187	P10841COT_HUMAN
110	cent00110	150	P00760A2P_HUMAN	188	P10841COT_HUMAN
111	cent00111	151	P00760A2P_HUMAN	189	P10841COT_HUMAN
112	cent00112	152	P00760A2P_HUMAN	190	P10841COT_HUMAN
113	cent00113	153	P00760A2P_HUMAN	191	P10841COT_HUMAN
114	cent00114	154	P00760A2P_HUMAN	192	P10841COT_HUMAN
115	cent00115	155	P00760A2P_HUMAN	193	P10841COT_HUMAN
116	cent00116	156	P00760A2P_HUMAN	194	P10841COT_HUMAN
117	cent00117	157	P00760A2P_HUMAN	195	P10841COT_HUMAN
118	cent00118	158	P00760A2P_HUMAN	196	P10841COT_HUMAN
119	cent00119	159	P00760A2P_HUMAN	197	P10841COT_HUMAN
120	cent00120	160	P00760A2P_HUMAN	198	P10841COT_HUMAN
121	cent00121	161	P00760A2P_HUMAN	199	P10841COT_HUMAN
122	cent00122	162	P00760A2P_HUMAN	200	P10841COT_HUMAN

表3. QSTAR-XL のみで見られた同定タンパク質

1	cent00001	21	P00760A2P_HUMAN	62	P01281LUC_HUMAN
2	cent00002	22	P00760A2P_HUMAN	63	P01281LUC_HUMAN
3	cent00003	23	P00760A2P_HUMAN	64	P01281LUC_HUMAN
4	cent00004	24	P00760A2P_HUMAN	65	P01281LUC_HUMAN
5	cent00005	25	P00760A2P_HUMAN	66	P01281LUC_HUMAN
6	cent00006	26	P00760A2P_HUMAN	67	P01281LUC_HUMAN
7	cent00007	27	P00760A2P_HUMAN	68	P01281LUC_HUMAN
8	cent00008	28	P00760A2P_HUMAN	69	P01281LUC_HUMAN
9	cent00009	29	P00760A2P_HUMAN	70	P01281LUC_HUMAN
10	cent00010	30	P00760A2P_HUMAN	71	P01281LUC_HUMAN
11	cent00011	31	P00760A2P_HUMAN	72	P01281LUC_HUMAN
12	cent00012	32	P00760A2P_HUMAN	73	P01281LUC_HUMAN
13	cent00013	33	P00760A2P_HUMAN	74	P01281LUC_HUMAN
14	cent00014	34	P00760A2P_HUMAN	75	P01281LUC_HUMAN
15	cent00015	35	P00760A2P_HUMAN	76	P01281LUC_HUMAN
16	cent00016	36	P00760A2P_HUMAN	77	P01281LUC_HUMAN
17	cent00017	37	P00760A2P_HUMAN	78	P01281LUC_HUMAN
18	cent00018	38	P00760A2P_HUMAN	79	P01281LUC_HUMAN
19	cent00019	39	P00760A2P_HUMAN	80	P01281LUC_HUMAN
20	cent00020	40	P00760A2P_HUMAN	81	P01281LUC_HUMAN
21	cent00021	41	P00760A2P_HUMAN	82	P01281LUC_HUMAN
22	cent00022	42	P00760A2P_HUMAN	83	P01281LUC_HUMAN
23	cent00023	43	P00760A2P_HUMAN	84	P01281LUC_HUMAN
24	cent00024	44	P00760A2P_HUMAN	85	P01281LUC_HUMAN
25	cent00025	45	P00760A2P_HUMAN	86	P01281LUC_HUMAN
26	cent00026	46	P00760A2P_HUMAN	87	P01281LUC_HUMAN
27	cent00027	47	P00760A2P_HUMAN	88	P01281LUC_HUMAN
28	cent00028	48	P00760A2P_HUMAN	89	P01281LUC_HUMAN
29	cent00029	49	P00760A2P_HUMAN	90	P01281LUC_HUMAN
30	cent00030	50	P00760A2P_HUMAN	91	P01281LUC_HUMAN
31	cent00031	51	P00760A2P_HUMAN	92	P01281LUC_HUMAN
32	cent00032	52	P00760A2P_HUMAN	93	P01281LUC_HUMAN
33	cent00033	53	P00760A2P_HUMAN	94	P01281LUC_HUMAN
34	cent00034	54	P00760A2P_HUMAN	95	P01281LUC_HUMAN
35	cent00035	55	P00760A2P_HUMAN	96	P01281LUC_HUMAN
36	cent00036	56	P00760A2P_HUMAN	97	P01281LUC_HUMAN
37	cent00037	57	P00760A2P_HUMAN	98	P01281LUC_HUMAN
38	cent00038	58	P00760A2P_HUMAN	99	P01281LUC_HUMAN
39	cent00039	59	P00760A2P_HUMAN	100	P01281LUC_HUMAN
40	cent00040	60	P00760A2P_HUMAN	101	P01281LUC_HUMAN
41	cent00041	61	P00760A2P_HUMAN	102	P01281LUC_HUMAN
42	cent00042	62	P00760A2P_HUMAN	103	P01281LUC_HUMAN
43	cent00043	63	P00760A2P_HUMAN	104	P01281LUC_HUMAN
44	cent00044	64	P00760A2P_HUMAN	105	P01281LUC_HUMAN
45	cent00045	65	P00760A2P_HUMAN	106	P01281LUC_HUMAN
46	cent00046	66	P00760A2P_HUMAN	107	P01281LUC_HUMAN
47	cent00047	67	P00760A2P_HUMAN	108	P01281LUC_HUMAN
48	cent00048	68	P00760A2P_HUMAN	109	P01281LUC_HUMAN
49	cent00049	69	P00760A2P_HUMAN	110	P01281LUC_HUMAN
50	cent00050	70	P00760A2P_HUMAN	111	P01281LUC_HUMAN
51	cent00051	71	P00760A2P_HUMAN	112	P01281LUC_HUMAN
52	cent00052	72	P00760A2P_HUMAN	113	P01281LUC_HUMAN
53	cent00053	73	P00760A2P_HUMAN	114	P01281LUC_HUMAN
54	cent00054	74	P00760A2P_HUMAN	115	P01281LUC_HUMAN
55	cent00055	75	P00760A2P_HUMAN	116	P01281

えることができるかどうか調べた。血漿タンパク質を3,000近く検出・同定できる中空糸膜カラムとナノ2D-LC-ESI-Q/TOF MSを用いた方法によってタンパク質の検出を試みた。しかし、目的とするタンパク質を検出することはできなかった。今後、組織から漏出するごく微量の疾患関連タンパク質を濃縮する方法や、Multiple Reaction Monitoring (MRM)などを利用した新しい方法を開発する必要があると考えられた。

(平野)

D-8. 疾患関連創薬バイオマーカー探索研究

ショットガンプロテオミクスにおいては、たんぱく質がトリプシン処理された膨大なペプチドデータとなるため、同位体標識等することにより、小数のサンプル比較を精密に行うことが解析の主体であった。一方、多数検体の処理を必要とする臨床検体の解析はショットガンプロテオミクスにおいては不得手な領域であった。

国立がんセンター研究所化学療法部で開発したLC-MSデータ解析システム2DICAL法は検体を標識する必要がなく、血漿(血清)や組織などの臨床検体の解析が可能である。1台のLCMSで月間約100症例が解析可能であり、統計学的に十分な症例数の解析が必要な臨床プロテオーム研究に適している。

またTandem mass spectrometry (MS/MS)が必要なcICAT法やiTRAQ法では、Q-Star Eliteのような最新機種を使用する必要があるが、2DICAL法はMSで検出するため、一世代古い機種であるQ-Star XLでも十分な感度が得られ、プロテオームリサーチセンターで整備された施設が活用できる。プロテオームリサーチセンターにこの手法を導入することで新規バイオマーカーの開発が促進されることが期待される。

(山田)

E. 結論

E-1. 抗体プロテオミクス技術の最適化

E-2. 全身性エリテマトーデス(SLE)の新規自己抗体に関する研究

本年度、最適化を試みた抗体プロテオミクス技術により、新規乳がんマーカー候補として21種類の蛋白質の同定と同時に、僅か2週間という短期間で見出した全ての抗原に対する抗体(ファージ発現型抗体)を作製しうることを明らかとした。本方法は、プロテオミクスで見出される多数の候補蛋白質の効率の絞り込みにも有用な基盤技術になりうるものと考えられる。

また本研究では、SLEの新規自己抗体として抗アルドラーゼA抗体の同定に成功した。抗アルドラーゼA抗体を測定してSLEについて検査を行うと、従来の検査方法に比べて、より感度及び特異性の高い検査方法を行うことができると考えられる。また、アルドラーゼAは、腎障害を示すSLE患者にて高い陽性率を示したことから、腎障害を伴うSLEのマーカーとなり得るものである。(堤)

E-3. 循環器疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

高血圧、心循環器系疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

質量分析計の高速な進歩により、プロテオーム、ペプチドーム解析もさらに進化した状態へ移行できると考えられるが、血液試料の有意な定量解析を低濃度たんぱく質まで実施するためには、適切かつ再現的な前処理方法の確立が最も重要な課題である。血液中に含まれるプロテアーゼやその不活性前駆体の取り扱い、たんぱく質やペプチドの極めて大きい濃度差に対する解決策は容易には提出できないが、個別の問題点を克服しつつ、系統的に低濃度たんぱく質やペプチドまでも解析可能な手法の開発を目指したい。

心血管系細胞を出発点とする血中バイオマーカー探索も、上記のような問題点が完全には克服できない現状を考えると、迂遠ではあるが有効手法と考えられ、有望なマーカー候補が見出された場合は抗体などの測定系を作り、動物モデルや臨床試料の測定へと進める予定である。

第2期の研究体制もほぼ固まり、創薬プロテオームファクトリー施設から無償貸与される質量

分析計も搬入、使用可能となるため、これらを活用して試料の前処理から解析までの一連の手法を確立して行きたい。(寒川、南野)

E-4. 認知症等の精神・神経疾患に関連する微量たんぱく質解析技術の研究

精神・神経疾患のプロテオーム解析を行うにあたって、髄液の有用性を最大限活用できるように、微量タンパク測定系の開発を行った。これによって、200種近くの蛋白質が髄液初期量2mlからでも同定できる系を確立できた。また、UCH-L1の酸化修飾体がオートファジー系機能に影響を及ぼす可能性を示した。(高坂)

E-5. 疾患関連たんぱく質の解析技術の向上と確立

検討1. 当施設におけるABI4700を用いてiTRAQ法で処理した試料の測定はQSTAR-XLとの併用により、さらに多くのタンパク質の同定が可能であり、1枚の測定の限度回数は2回までである。

検討2. 今回、疾患特有のタンパク質の発現等はみられたが測定は1検体のみで行ったため、今後は例数を増やした検討が必要であると考えられる。(下田)

E-6. iTRAQ法に関する微量たんぱく質解析技術の研究

新方法の確立によってiTRAQ法がさらに高効率・高感度化を達成することができた。またこれをリン酸化修飾に応用するための基盤技術も開発中である。(中山)

E-7. 創薬バイオマーカー探索研究基盤の確立とその活用

1) MSで検出・同定されるタンパク質は、機種が異なると必ずしもすべて同一ではない。従って、より網羅的にタンパク質を解析するためには複数の機種を用いる必要がある。

2) 血漿中の高濃度タンパク質を中空糸膜カラムか、抗体アフィニティーカラムによって低減すれば、多数の微量タンパク質をMSで検出・同定することができる。後者は前者より、同定されるタ

ンパク質数は少ないが、簡便である。

3) iTRAQ/MS/MS等を用いて検出された卵巣明細胞腺癌関連タンパク質のバリデーションを行った。ANX4のようなタンパク質は、診断マーカーとして、また創薬ターゲットとして利用できる可能性がある。

4) 癌組織や培養細胞で見いだされたバイオマーカー候補タンパク質を血漿中で検出するのは容易でない。新しい分析技術の開発が必要である。(平野)

E-8. 疾患関連創薬バイオマーカー探索研究

切除不能肺がん患者におけるゲムシタビンによる血液毒性の予測バイオマーカーとして血中ハプトグロビン値が有用なマーカーであることを示した。(山田)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1 論文発表

1. Yoshikawa M., Mukai Y., Okada Y., Yoshioka Y., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Okada N., Doi T., Nakagawa S. : Ligand independent assembly of purified soluble human Magic Roundabout (Robo4), a tumor endothelial specific marker., *Protein. Expr. Purif.*, 61(1):78-82, 2008.
2. Kamada H., Fugmann T., Neri D., Roesli C. : Improved protein sequence coverage by on resin deglycosylation and cysteine modification for biomarker discovery. , *Proteomics.*, in press.
3. Nagano K., Imai S., Mukai Y., Nakagawa S., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Rapid isolation of intrabody candidates by using an optimized non-immune phage antibody library., *Pharmazie.*, in press.

4. Iwahori K, Osaki T, Serada S, Fujimoto M, Suzuki H, Kishi Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujii Y, Yamaguchi K, Hirashima T, Matsui K, Tachibana I, Nakamura Y, Kawase I, Naka T. Megakaryocyte potentiating factor as a tumor marker of malignant pleural mesothelioma: Evaluation in comparison with mesothelin. *Lung Cancer*. 2008 Oct;62(1):45-54.
5. Takahashi T, Naka T, Fujimoto M, Serada S, Horino J, Terabe F, Hirota S, Miyoshi E, Hirai T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Sawa Y, Nishida T. Aberrant Expression of Glycosylation in Juvenile Gastrointestinal Stromal Tumors. *Proteomics clinical applications* 2008 Sep;(2):9: 1246-1254
6. Bolmont T, Haiss F, Eicke D, Radde R, Mathis CA, Klunk WE, Kohsaka S, Jucker M, Calhoun ME. : Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance. *J. Neurosci*. 28 (2008) 4283-4292
7. Irino Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S, Ohsawa K. : Akt activation is involved in P2Y12 receptor- mediated chemotaxis of microglia. *J. Neurosci. Res*. 86 (2008) 1511-1519
8. Hashimoto M, Ishii K, Nakamura Y, Watabe K, Kohsaka S, Akazawa C. : Neuroprotective effect of Sonic hedgehog up-regulated in Schwann cells following sciatic nerve injury. *J. Neurochem*. 107(2008) 918-927
9. Namba T, Maekawa M, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S. : The alzheimer' s disease drug memantine increases the number of radical glia-like progenitor cells in adult hippocampus. *Glia*(2009) in press
10. Kabuta T, Setsuie R, Mitsui T, Kinugawa A, Sakurai M, Aoki S, Uchida K, Wada K. : Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1. *Hum. Mol. Genet*. 17(2008) 1482-1496
11. Kabuta T, Furuta A, Aoki S, Furuta K, Wada K. : Aberrant interaction between Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. *J. Biol. Chem*. 283(2008) 23731-23738
12. Kabuta T, Wada K. : Insights into links between familial and sporadic Parkinson's disease: Physical relationship between UCH-L1 variants and chaperone-mediated autophagy. *Autophagy* 4(2008) 827-829
13. Tomiyama H, Mizuta I, Li Y, Funayama M, Yoshiho H, Li L, Murata M, Yamamoto M, Kubo S, Mizuno Y, Toda T, Hattori N. : LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease. *J. Hum. Genet* 53(2008) 1012-1015
14. Kobayashi A, Arima K, Ogawa O, Murata M, Fukuda T, Kitamoto T. : Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta. Neuropathol*. 116(2008) 561-566
15. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T. : Treatment of neuromyelitis optica: Current debate. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 1(2008) 43-52
16. Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N, Murata M. : Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinine formation. *Neurosci. Res*. 60(2008) 106-113
17. Matsuoka, S., Oike, Y., Onoyama, I., Iwama, A., Arai, F., Takubo, K., Mashimo, Y., Oguro, H., Nitta, E., Ito, K., Miyamoto,

- K., Yoshiwara, H., Hosokawa, K., Nakamura, Y., Gomei, Y., Iwasaki, H., Hayashi, Y., Matsuzaki, Y., Nakayama, K., Ikeda, Y., Hata, A., Chiba, S., Nakayama, K. I., Suda, T.: Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL. *Genes Dev.*, 22: 986-991 (2008).
18. Inoue, S., Kinoshita, T., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Doi, M., Shimazaki, K.: Blue light-induced autophosphorylation of phototropin is a primary step for signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 105: 5626-5631 (2008).
19. Mukai, A., Mizuno, E., Kobayashi, K., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Kitamura, N., Komada, M.: Dynamic regulation of ubiquitylation and deubiquitylation at the central spindle during cytokinesis. *J. Cell Sci.*, 121: 1325-1333 (2008).
20. Song, M. S., Song, S. J., Kim, S. J., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Lim, D. S.: Skp2 regulates the antiproliferative function of the tumor suppressor RASSF1A via ubiquitin-mediated degradation at the G1-S transition. *Oncogene*, 27: 3176-3185 (2008).
21. Shigematsu, N., Fukuda, T., Yamamoto, T., Nishioku, T., Yamaguchi, T., Himeno, M., Nakayama, K. I., Tsukuba, T., Kadowaki, T., Okamoto, K., Higuchi, S., Yamamoto, K.: Association of cathepsin E deficiency with the increased territorial aggressive response of mice. *J. Neurochem.*, 105: 1394-1404 (2008).
22. Chen, Q., Xie, W., Kuhn, D. J., Voorhees, P. M., Lopez-Girona, A., Mendy, D., Corral, L. G., Krenitsky, V. P., Xu, W., Moutouh-de Parseval, L., Webb, D. R., Mercurio, F., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Orlowski, R. Z.: Targeting the p27 E3 ligase SCF^{Skp2} results in p27- and Skp2-mediated cell-cycle arrest and activation of autophagy. *Blood*, 111: 4690-4699 (2008).
23. Shirane, M., Ogawa, M., Motoyama, J., Nakayama, K. I.: Regulation of apoptosis and neurite extension by FKBP38 is required for neural tube formation in the mouse. *Genes Cells*, 13: 635-651 (2008).
24. Agarwal, A., Bumm, T. G., Corbin, A. S., O'Hare, T., Loriaux, M., VanDyke, J., Willis, S. G., Deininger, J., Nakayama, K. I., Druker, B. J., Deininger, M. W.: Absence of SKP2 expression attenuates BCR-ABL-induced myeloproliferative disease. *Blood*, 112: 1960-1970 (2008).
25. Matsumoto, A., Kawamoto, T., Mutoh, F., Isse, T., Oyama, T., Kitagawa, K., Nakayama, K. I., Ichiba, M.: Effects of 5-week ethanol feeding on the liver of aldehyde dehydrogenase 2 knockout mice. *Pharmacogenet. Genomics*, 18: 847-852 (2008).
26. Sakae, N., Yamasaki, N., Kitaichi, K., Fukuda, T., Yamada, M., Yoshikawa, H., Hiranita, T., Tatsumi, Y., Kira, J., Yamamoto, T., Miyakawa, T., Nakayama, K. I.: Mice lacking the schizophrenia-associated protein FEZ1 manifest hyperactivity and enhanced responsiveness to psychostimulants. *Hum. Mol. Genet.*, 17: 3191-3203 (2008).
27. Ishikawa, Y., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Nakayama, K.: Notch-dependent cell cycle arrest and apoptosis in mouse embryonic fibroblasts lacking Fbxw7. *Oncogene*, 27: 6164-6174 (2008).
28. Ohsaki, K., Oishi, K., Kozono, Y., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Ishida, N.: The role of β -TrCP1 and β -TrCP2 in

- circadian rhythm generation by mediating degradation of clock protein PER2. *J. Biochem.*, 144: 609-618 (2008).
29. Kanei-Ishii, C., Nomura, T., Takagi, T., Watanabe, N., Nakayama, K. I., Ishii, S.: Fbxw7 acts as an E3 ubiquitin ligase that targets c-Myb for nemo-like kinase (NLK)-induced degradation. *J. Biol. Chem.*, 283: 30540-30548 (2008).
 30. Miranda-Carboni, G. A., Krum, S. A., Yee, K., Nava, M., Deng, Q. E., Pervin, S., Collado-Hidalgo, A., Galic, Z., Zack, J. A., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Lane, T. F.: A functional link between Wnt signaling and SKP2-independent p27 turnover in mammary tumors. *Genes Dev.*, 22: 3121-3134 (2008).
 31. Tamamori-Adachi, M., Takagi, H., Hashimoto, K., Goto, K., Hidaka, T., Koshimizu, U., Yamada, K., Goto, I., Maejima, Y., Isobe, M., Nakayama, K. I., Inomata, N., Kitajima, S.: Cardiomyocyte proliferation and protection against post-myocardial infarction heart failure by cyclin D1 and Skp2 ubiquitin ligase. *Cardiovasc. Res.*, 80: 181-190 (2008).
 32. Minhajuddin, M., Bijli, K. M., Fazal, F., Sassano, A., Nakayama, K. I., Hay, N., Plataniias, L. C., Rahman, A.: Protein kinase C δ and PI3-kinase/Akt activate mammalian target of rapamycin to modulate NF- κ B activation and ICAM-1 expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 284: 4052-4061 (2009).
 33. Mitra, P., Ghule, P. N., van der Deen, M., Medina, R., Xie, R. L., Holmes, W. F., Ye, X., Nakayama, K. I., Harper, J. W., Stein, J. L., Stein, G. S., van Wijnen, A. J.: CDK inhibitors selectively diminish cell cycle controlled activation of the histone H4 gene promoter by p220(NPAT) and HiNF-P. *J. Cell Physiol.*, 219: 438-448 (2009).
 34. Tsukuba, T., Yanagawa, M., Okamoto, K., Okamoto, Y., Yasuda, Y., Nakayama, K. I., Kadowaki, T., Yamamoto, K.: Impaired chemotaxis and cell adhesion due to decrease in several cell-surface receptors in cathepsin E-deficient macrophages. *J. Biochem.*, in press. (2009).
 35. Lu, Y., Adegoke, O. A., Nepveu, A., Nakayama, K. I., Bedard, N., Cheng, D., Peng, J., Wing, S. S.: USP19 deubiquitinating enzyme supports cell proliferation by stabilizing KPC1, a ubiquitin ligase for p27Kip1. *Mol. Cell Biol.*, 29: 547-558 (2009).
 36. Nishiyama, M., Oshikawa, K., Tsukada, Y., Nakagawa, T., Iemura, S., Natsume, T., Fan, Y., Kikuchi, A., Skoultchi, A. I., Nakayama, K. I.: CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nat. Cell Biol.*, 11: 172-182 (2009).
 37. Minhajuddin, M., Bijli, K. M., Fazal, F., Sassano, A., Nakayama, K. I., Hay, N., Plataniias, L. C., Rahman, A.: Protein kinase C- δ and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt activate mammalian target of rapamycin to modulate NF- κ B activation and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 284: 4052-4061 (2009).
 38. Endo, A., Matsumoto, M., Inada, T., Yamamoto, A., Nakayama, K. I., Kitamura, N., Komada, M.: Nucleolar structure and function are regulated by the deubiquitylating enzyme USP36. *J. Cell Sci.*, 122: 678-686 (2009).

39. Susaki, E., Nakayama, K., Yamasaki, L., Nakayama, K. I.: Common and specific roles of the related CDK inhibitors p27 and p57 revealed by a knock-in mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, in press. (2009).
40. Itoh, A., Kurisaki, A., Yamanaka, Y., Hirano, H., Fukuda, H., Sugino, H., Asashima, M. Proteomic analysis of membrane proteins expressed specifically in pluripoten stem cells. *Proteomics* 9, 126-137, 2009.
41. Kato, Y., Arakawa, N., Mashuishi, Y., Kawasaki, H. and Hirano H. Mutagenesis of longer inserts by the ligation of two PCR fragments amplified with a mutation primer. *J. Biosci. Bioeng.* 107, 95-97, 2009.
42. Kobiyama, K., Takeshita, F., Ishii, K. J., Koyama, S., Aoshi, T., Akira, S., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A., Yamanaka, Y., Hirano, H., Suzuki, K. and Okuda, K. A signaling polypeptide derived from an innate immune adaptor molecule can be harnessed as a new class of vaccine adjuvant. *J. Immunol.* 182, 1593-1601. 2009.
43. Kawasaki, H., Okayama, A., Iwafune, Y., Yahagi, S., Arakawa, N. and Hirano, H. Multiplex detection and identification of proteins on a PVDF membrane blocked with a synthetic polymer-based reagent. *Electrophoresis* 29, 4377-4380, 2008.
44. Nakamura, K. and Hirano, H. Japan HUP0 for promotion of global collaborations in human proteomics. *Mol. Cell. Proteomics* 7, 2486-2487, 2008.
45. 平野 久 タンパク質のアミノ酸配列と翻訳後修飾の分析, やさしい原理からはいろタンパク質化学実験法, 長谷俊治, 高尾敏文, 高木淳一編, 化学同人, 京都, 印刷中.
46. 平野 久 医学略語辞典, 橋本信也監修, 中央法規, 東京, 印刷中.
47. 平野 久 分子細胞生物学辞典第2版, 村松正實編集代表, 東京化学同人, 東京, p. 1201, 2008.
48. 平野 久 タンパク質の翻訳後修飾, タンパク質の事典, 猪飼 篤, 伏見 譲, ト部 格, 上野川修一, 中村春木, 浜窪隆雄編, 朝倉書店, 東京, pp. 621-627, 2008.
49. Matsubara J, Ono M, Negishi A, Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Furuta K, Sugiyama E, Saito Y, Kaniwa N, Sawada J, Honda K, Sakuma T, Chiba T, Saijo N, Hirohashi S, Yamada T. Identification of a predictive biomarker for hematological toxicities of gemcitabine. *J Clin Oncol.* In press.
50. Negishi A, Ono M, Handa Y, Kato H, Yamashita K, Honda K, Shitashige M, Satow R, Sakuma T, Kuwabara H, Omura K, Hirohashi S, Yamada T. Large-scale quantitative clinical proteomics by label-free liquid chromatography and mass spectrometry. *Cancer Sci.* In press.
51. Shitashige M, Satow R, Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Regulation of Wnt signaling by the nuclear pore complex. *Gastroenterology.* 2008Jun;134(7):1961-71
52. Yamaguchi U, Nakayama R, Honda K, Ichikawa H, Hasegawa T, Shitashige M, Ono M, Shoji A, Sakuma T, Kuwabara H, Shimada Y, Sasako M, Shimoda T, Kawai A, Hirohashi S, Yamada T. Distinct gene-expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4100-8.
53. Kikuchi S, Honda K, Tsuda H, Hiraoka N, Imoto I, Kosuge T, Umaki T, Onozato K,

- Shitashige K, Yamaguchi U, Ono M, Tsuchida A, Aoki T, Inazawa J, Hirohashi S, Yamada T.
Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas.
Clin Cancer Res. 2008 Sep 1;14(17):5348-56.
54. Shitashige M, Hirohashi S, Yamada T.
Wnt signaling inside the nucleus.
Cancer Sci. 2008 Apr;99(4):631-7.
55. 尾野雅哉、佐藤礼子、下重美紀、本田一文、山田哲司
癌診断治療のバイオマーカー
Cancer Frontier 2008 10:14-20.
56. 8: 佐藤礼子、下重美紀、本田一文、山田哲司
プロテオミクスによる治療標的分子の探索
鶴尾隆[編] がんの分子標的治療 南山堂 2008.
- G-2 学会発表
1. 山下琢矢, 宇都口直樹, 鈴木 亮, 長野一也, 角田慎一, 堤 康央, 丸山一雄 : フェージ表面提示法を用いた抗腫瘍組織血管抗体の創製., 遺伝子・デリバリー研究会 第8回シンポジウム., 大阪, 2008年5月.
2. Shin-ichi Tsunoda, Kazuya Nagano, Tomoaki Yoshikawa, Yasuo Yoshioka, Shinsaku Nakagawa, Yasuhiro Abe, Haruhiko Kamada, Yasuo Tsutsumi : Antibody-based proteomics for efficient discovery and validation of tumor biomarkers., 第67回日本癌学会学術総会, 東京, 2008年10月.
3. 岡村賢孝, 今井 直, 長野一也, 吉田康伸, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤 康央 : 抗体プロテオミクスによる乳がんマーカーの探索., ファーマバイオフォーラム 2008, 東京, 2008年11月.
4. 吉田康伸, 今井 直, 長野一也, 岡村賢孝, 阿部康弘, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤 康央 : 抗体プロテオミクスによるがんリンパ節転移マーカーの探索., 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 2008年12月.
5. 岡村賢孝, 今井 直, 長野一也, 吉田康伸, 阿部康弘, 角田慎一, 堤 康央 : 抗体プロテオミクスによる乳癌バイオマーカーの探索., 日本薬学会第129年回, 京都, 2009年3月.
6. Imai S., Tsunoda S., Yoshida Y., Nakagawa S., Fukuoka J., Tsutsumi Y. : A novel system for efficiently screening tumor-related proteins using antibody proteomics, HUP0 7th Annual World Congress Amsterdam 2008, Amsterdam, 16 - 20 August, 2008.
7. Yoshida Y., Imai S., Yoshikawa T., Kamada H., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Proteomic profiling of human lymphatic endothelial cells for analyzing lymphangiogenesis, HUP0 7th Annual World Congress Amsterdam 2008, Amsterdam, 16 - 20 August, 2008.
8. Nagano K., Yoshikawa T., Sugita T., Nabeshi H., Imai S., Suzuki K., Fukuoka J., Nakagawa S., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Tsutsumi Y. : Relationship between regulatory T cell infiltration and progression of different tumors assessed by high-density tissue microarray., 7th Joint Conference of the International Society for Interferon and Cytokine Research and International Cytokine Society., Canada, 12-16 October, 2008.
9. S. Serada, P. He, T. Takahashi, K. Iwahori, Y. Souma, A. Kim, T. Naka. Identification of alpha-enolase autoantibody as a novel biomarker in non-small cell lung cancer. 20th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics Geneva,

- Switzerland 21-24 October 2008
10. K. Iwahori, S. Serada, T. Takahashi, Y. Souma, M. Kim, Y. Kishi, I. Kawase, T. Naka. A comparative analysis of megakaryocyte potentiating factor and mesothelin as serum markers for the detection of malignant pleural mesothelioma. 20th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics Geneva, Switzerland 21-24 October 2008
 11. T. Takahashi, T. Naka, M. Fujimoto, S. Serada, Y. Souma, E. Miyoshi, S. Hirota, T. Nishida. Aberrant expression of glycosylation in juvenile gastrointestinal stromal tumours. 20th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics Geneva, Switzerland 21-24 October 2008
 12. 堤 康央：医薬品開発におけるバイオマーカー ～探索研究から臨床開発まで～. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究推進事業 第11回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ, 静岡, 2008年11月.
 13. 角田慎一：癌治療最適化のための細胞内薬物ターゲティング技術の研究, 第10回創薬ビジョンシンポジウム, 東京, 2008年12月.
 14. 長野一也, 今井 直, 中川晋作, 角田慎一, 堤 康央：疾患プロテオミクスからバイオマーカーの創出へー抗体プロテオミクス技術の確立とがん関連マーカーの探索ー., 日本薬学会第129年回大学院生シンポジウム, 京都, 2009年3月.
 15. 南野直人：ペプチドミクスに基づくバイオマーカーや生理活性ペプチドの発見. 日本プロテオーム機構第6回大会 JHUP02008 (平成20年7月, 大阪)
 16. 佐々木一樹, 里見佳典, 山口秀樹, 中里雅光, 高尾敏文, 南野直人:ペプチドミクスに基づく生理活性ペプチド探索. 日本プロテオーム機構第6回大会 JHUP02008 (平成20年7月, 大阪)
 17. N. Minamino, K. Sasaki, H. Yamaguchi, Y. Satomi, T. Takao, M. Nakazato: Peptidomics- based identification and biological characterization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. International Symposium on Biologically Active Peptides: Peptide Diversity (H20年9月, 仙台)
 18. 石井邦弥, 橋本学, 中村泰子, 高坂新一, 赤澤智宏: BDNFを介したソニックヘッジホッグによる損傷神経修復. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7.9, 2008
 19. 難波隆志, 前川素子, 鈴木恵里, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: NMDA受容体阻害剤の成体海馬神経細胞新生に対する影響. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7.10, 2008
 20. 大澤圭子, 中村泰子, 入野康宏, 鈴木恵里, 佐柳友規, 井上和秀, 高坂新一: ATP受容体P2Y12を介したインテグリン β 1活性化によるミクログリア突起伸長調節. 第51回日本神経科学大会, 富山, 9.12, 2008
 21. 株田智弘, 節家理恵子, 三井丈史1, 衣川亜衣子, 櫻井省花子, 青木俊介, 内田健康, 和田圭司: カルボニル化UCH-L1とパーキンソン病関連変異型I93M UCH-L1に共通した異常な分子的性質. 第31回日本神経科学大会, 東京, 7.9, 2008
 22. Kabuta, T., Furuta, A., Aoki, S., Furuta, K., Wada, K: Aberrant interaction between familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. 第51回日本神経化学会大会, 富山, 9.11, 2008
 23. Nakayama, K. I.: Epigenetic control of p53 function by CHD8 through recruitment of histone H1. The Third International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest Under Stress. (Invited speaker) Onna, Okinawa, Japan. 4/9 (2008).
 24. Ishikawa, Y., Onoyama, I., Okuyama, R.,

- Nakayama, K. I., Nakayama, K. :
Differential specificity of substrate accumulation in ubiquitin ligase SCF^{Fbxw7} deficient fibroblasts and keratinocytes. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". Cold Spring Harbor, NY. 5/15 (2008).
25. Susaki, E., Nakayama, K., Nakayama, K. I. : A p27-p57 knock-in mouse model uncovers common and specific roles of p27 and p57. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". Cold Spring Harbor, NY. 5/16 (2008).
26. Nishiyama, M., Tsukada, Y.-i., Oshikawa, K., Nakagawa, T., Nakayama, K. I. : Epigenetic control of p53 function by CHD8 through recruitment of histone H1. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". Cold Spring Harbor, NY. 5/16 (2008).
27. Matsumoto, A., Onoyama, I., Matsuoka, S., Oike, Y., Suda, T., Nakayama, K. I. : Fbxw7 is essential for G0 maintenance and functions of the stem cells. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". Cold Spring Harbor, NY. 5/16 (2008).
28. Matsumoto, M., Oyamada, K., Nakayama, K. I. : A global map of mitotic phosphoproteome uncovers unexpected signaling pathways in mitosis. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". Cold Spring Harbor, NY. 5/16 (2008).
29. Nakayama, K. I., Onoyama, I., Tsunematsu, R., Matsumoto, A., Nakayama, K. : Conditional inactivation of Fbxw7 results in a defect in cell cycle exit and tumorigenesis. Cold Spring Harbor Symposium "The Cell Cycle". (Invited speaker) Cold Spring Harbor, NY. 5/18 (2008).
30. 中山敬一：細胞周期とアポトーシスを結ぶ p53 制御の新機構：CHD8/ヒストン H1 によるエピジェネティックコントロール. 第 72 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム. (シンポジウム) 岐阜. 5/24 (2008).
31. 白根道子, 中山敬一: Protrudin ノックアウトマウスにおける痙性麻痺とスフィンゴ脂質結合による神経グリア相互作用への関与. 第 60 回日本細胞生物学会大会. (ミニシンポジウム) 横浜. 6/29 (2008).
32. 中山敬一, 白根道子: プロトルーディンは Rab11-GDP に結合し、特定の方向へ向かう膜輸送により神経突起形成を起こす. 第 60 回日本細胞生物学会大会. (ワークショップ) 横浜. 6/30 (2008).
33. 中山敬一: 細胞周期と癌. 第 19 回日本消化器癌発生学会総会. (教育講演) 別府. 8/29 (2008).
34. 中山敬一: ノックアウトマウスを用いた細胞周期研究: 癌の本質を探る. 第 22 回モロシヌス研究会. (招待講演) 東京. 9/12 (2008).
35. Nakayama, K. I. : Cell cycle control during T-cell development. Japan-German Immunology Seminar "International Conference on Immune Regulation in Health and Disease". (Invited speaker) Fukuoka. 11/5 (2008).
36. Nakayama, K. I. : Two ubiquitin ligases control cell cycle in stem, progenitor, and differentiated cells. The 2nd Global COE International Symposium joint with the 18th Hot Spring Harbor Symposium of Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University "Stem Cells and Regenerative Medicine". (Invited speaker) Fukuoka. 11/9 (2008).
37. Nakayama, K. I. : Two F-box proteins Skp2 and Fbxw7 control cell cycle exit and re-entry. ZOMES V: The Fifth International Symposium on the COP9 signalosome,

- Proteasome, and eIF3: At the interface between signaling & proteolysis. (Invited speaker) Yokohama. 11/12 (2008).
38. 松本有樹修, 洲崎悦生, 小野山一郎, 中山敬一: 細胞周期ブレーキ因子 p57 は小脳形成に必須の役割を担う: p57 コンディショナルノックアウトマウスからの知見. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/9 (2008).
 39. 山田真生, 田中正和, 中山啓子, 中山敬一, 藤澤順一, 三輪正直: DNA 損傷による中心体増幅を起こす経路の特定. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/9 (2008).
 40. 細田将太郎, 白根道子, 中山敬一: Protrudin の効果的な突起伸長作用には VAMP-associated protein (VAP) が必要である. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/10 (2008).
 41. 雑賀徹, 多田敬典, 岡野栄之, 中山敬一: 新規ユビキチン化酵素複合体 Fbxo45-PAM は神経発達に重要な役割を果たす. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/10 (2008).
 42. 山田政典, 小野山一郎, 恒松良祐, 中山敬一: ユビキチン-プロテアソーム系によるサイクリン D1 の分解における SCF 複合体の機能解析. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/10 (2008).
 43. 石川善則, 奥山隆平, 小野山一郎, 青山慧, 中山敬一, 中山啓子: ユビキチンリガーゼ SCF は表皮角化細胞において増殖と分化を抑制する. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/10 (2008).
 44. 押川清孝, 中川直, 松本雅記, 中山敬一: ユビキチンリガーゼ欠損マウスを用いたユビキチン化標的タンパク質同定法の構築. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/11 (2008).
 45. 遠藤彬則, 山本章嗣, 松本雅記, 中山敬一, 稲田利文, 喜多村直実, 駒田雅之: 脱ユビキチン化酵素 USP36 による核小体機能の制御. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/11 (2008).
 46. 青山慧, 石川善則, 小野山一郎, 中山敬一, 中山啓子: ユビキチンリガーゼ SCF/Fbxw7 は B リンパ球の分化・生存の制御因子である. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/11 (2008).
 47. 洲崎悦生, 中山啓子, 中山敬一: ノックインマウスを用いた p27 と p57 の機能的類似性と特異性の検討. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/11 (2008).
 48. 弓本佳苗, 松本雅記, 中山敬一: 定量的プロテオミクスを用いた細胞周期を制御するユビキチンリガーゼ基質の網羅的同定. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/11 (2008).
 49. 石田典子, 家村俊一郎, 夏目徹, 中山敬一, 中山啓子: 新規 RING-finger タンパク質は NAP1L1 のユビキチン化を介して細胞増殖を制御する. 第 31 回日本分子生物学会年会. (一般口頭発表) 神戸. 12/11 (2008).
 50. 中山敬一, 弓本佳苗, 押川清孝, 松本雅記: プロテオミクスが拓く細胞周期研究の新天地: リン酸化とユビキチン化に関する網羅的解析. 第 31 回日本分子生物学会年会. (シンポジウム) 神戸. 12/11 (2008).
 51. 筑波隆幸, 柳川三千代, 門脇知子, 岡本美子, 岡元邦彰, 中山敬一, 山本健二: カテプシン E 欠損はオートファージの低下とそれに伴うミトコンドリア機能異常と酸化ストレスを引き起こす. 第 31 回日本分子生物学会年会. 神戸. 12/12 (2008).
 52. 白根道子, 細田将太郎, 中山敬一: Protrudin の脂質統合を介した神経機能制御への関与: Protrudin ノックアウトマウスからの知見. 第 31 回日本分子生物学会年会. (シンポジウム) 神戸. 12/12 (2008).
 53. 中山敬一: ユビキチン化による細胞周期のコントロールと胸腺腫瘍. 第 28 回日本胸腺研究会. (特別講演) 福岡. 2/14 (2009).

54. Matsumoto, A., Susaki, E., Onoyama, I., Nakayama, K. I.: Cell cycle inhibitor p57 is essential for neural development. 3rd Global-COE International Symposium: Stem Cells and Regenerative Medicine. (Invited speaker) Singapore. 2/16 (2009).
55. Nishiyama, M., Nakayama, K. I.: Epigenetic control of p53 function by CHD8 through recruitment of histone H1. 3rd Global-COE International Symposium: Stem Cells and Regenerative Medicine. (Invited speaker) Singapore. 2/16 (2009).
56. 中山敬一: クロマチンリモデリングによるアポトーシスの回避機構. 平成20年度生理学研究所研究会: 細胞死研究の多面的、包括的理解に向けて. (招待講演) 岡崎. 3/17 (2009).
(以上 中山)
57. 平野 久 プロテオミクスによる疾患関連タンパク質の解析 富士フィルム講演会 (2月, 小田原) 2009.
58. 平野 久 プロテオミクス研究の変遷, 将来への課題 バイオテクノロジー研究開発動向に関する調査委員会講演会 (2月, 経済産業省, 東京) 2009.
59. 平野 久, 倉田洋一, Islam, N., 森 司 プロテオーム解析による食品安全性評価 日本農芸化学会講演会 (3月, 福岡国際会議場, 福岡) 2009.
60. Arakawa, N., Masuishi, Y., Kawasaki, H., Miyagi, E., Hirahara, F. and Hirano, H. Proteomic analysis for identification of therapeutic targets of ovarian clear cell carcinoma. The joint 2nd Pacific Rim International Conference on Protein Science and 4th Asian-Oceania Human Proteome Organization (6月, Cairns) (Cairns, Australia) 94, 2008.
61. Arakawa, N., Masuishi, Y., Yamanaka, Y., Kawasaki, H., Miyagi, E., Hirahara, F. and Hirano, H. New potential therapeutic targets for ovarian clear cell carcinoma. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (8月, 北海道大学学術交流会館, 北海道) 169, 2008.
62. 古野正朗, 藪上春香, 丸山光一, 山中結子, 平野 久, 林崎良英 細胞の分化過程における転写後調節の解析 第10回RNA学会年会 (7月, 札幌コンベンションセンター, 札幌) 2008.
63. 古野正朗, 藪上春香, 丸山光一, 山中結子, 平野 久, 林崎良英 細胞の分化過程における転写後調節の解析 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 771, 2008.
64. 平野 久 蛋白質の翻訳後修飾. 大阪大学蛋白質研究所セミナー (1月, ホテル阪急エキスポパーク, 吹田) 2008.
65. 平野 久 nanoLC-MS/MSによるバイオマーカー, 創薬ターゲットの探索 日本薬学会第128年会 (3月, パシフィコ横浜, 横浜) 150, 2008.
66. 平野 久 プロテオーム研究の動向 第8回日本蛋白質科学会年会 (6月, タワーホール船堀, 東京) 33, 2008.
67. 平野 久, 荒川憲昭, 増石有佑, 田矢志織, 山中結子, 宮城悦子, 平原史樹 ゲノムからプロテオームへ 第98回総会日本病理学会 (11月, 松山) 日本病理学会誌 97(2), 20, 2008.
68. 平野 久 プロテオーム研究の動向, 特に疾患プロテオミクスを中心として アステラス製薬講演会 (9月, つくば) 2008.
69. 平野 久 バイオマーカー/創薬ターゲット探索のプロテオミクス メディカル・プロテオスコープ講演会 (3月, 東京) 2008.
70. 平野 久 翻訳後修飾異常と疾患 アプライドバイオシステムズセミナー (11月, 東京,

- 大阪) 2008.
71. 平野 久 蛋白質複合体の翻訳後修飾とその機能解析 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会(12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 2008.
 72. Hirano, H. Proteomic approach to discover biomarkers and therapeutic targets. The 13th Joint Biophysics Conference (5月, Nantou, Taiwan) 20, 2008.
 73. Hirano, H., Arakawa, N., Kawasakli, H., Masuishi, Y., Takahashi, E., Yahagi, S., Yamanaka, Y., Miyagi, E. and Hirahara, F. Identification and validation of ovarian cancer-associated proteins. The joint 2nd Pacific Rim International Conference on Protein Science and 4th Asian-Oceania Human Proteome Organization (6月, Cairns) 72, 2008.
 74. Hirano, H. Proteomics for co- and post-translational modifications of the yeast 26S proteasome. 2008 Taiwan-Japan Proteomics Symposium (12月, Taipei) 83, 2008.
 75. 石出真有美, 林 晋平, 山中結子, 村山真紀, 浅見忠男, 篠崎一雄, 平野 久, 平山隆志 新規ABA関連遺伝子座の探索とABA関連因子の機能解析の試み 第50回植物生理学会年会(3月, 名古屋大学, 名古屋) 2009.
 76. 泉奈津子, 山下暁朗, 鹿島 勤, 勝畑有紀子, 村松玲子, 倉田理恵, 平野 久, 大野茂男 SMG-1:Upf1: eRF1:eRF3(SURF)複合体はナンセンスmRNAの翻訳終結複合体としてmRNA上で形成される 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会(12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 778, 2008.
 77. Kamita, M., Kamp, R. M. and Hirano, H. N-Terminal acetylation of ribosomal proteins of *Saccharomyces cerevisiae* and its function. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (8月, 北海道大学学術交流会館, 北海道) 132, 2008.
 78. 加藤 悠, 川崎博史, 平野 久 Bud32p 複合体は出芽酵母二倍体において出芽マーカーの局在決定に関与している. 第8回日本蛋白質科学会(6月, タワーホール船堀, 東京) 90, 2008.
 79. Kawasaki, H., Arakawa, N. and Hirano, H. Protein identification and quantification using a proteome database of liquid chromatography-mass spectrometric data. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (8月, 北海道大学学術交流会館, 札幌) 119, 2008.
 80. 風巻玲子, 中村浩規, 山中結子, 平山隆志, 平野 久 シロイヌナズナカルス再分化におけるタンパク質リン酸化の変動. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会(12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 535, 2008.
 81. Kurata, Y., Mori, T., Yamanaka, Y. and Hirano, H. GH transgenic salmon proteomics. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (8月, 北海道大学学術交流会館, 札幌) 122, 2008.
 82. Li, X., Chi, X., Tan, J. Z., Sun, B., Yuan, H. and Hirano, H. Differential proteome analysis of salt stress responses in mulberry by two-dimensional electrophoresis. The 6th China International Silk Conference and the 2nd International Textile Forum (9月, 蘇州) 58-62, 2007.
 83. 増石有佑, 荒川憲昭, 川崎博史, 宮城悦子, 平原史樹, 平野 久 卵巣明細胞腺癌特異的なアネキシンIV遺伝子の発現に関わる転写制御因子の同定. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会(12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 300, 2008.

84. 南里智洋, 小菅友里, 杉山さとみ, 小島尚, 平野 久, 犬尾千聡, 高増哲也, 栗原和幸, 板垣康治 キウイアレルゲンの解析と医療への展開, 日本社会薬学会 第27年会 (9月, 昭和大学薬学部, 東京) 2008.
85. Nanri, T., Sugiyama, S., Kosuge, Y., Itagaki, Y. and Hirano, H. Epitope analysis of kiwi fruit allergen actinidin. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis, (8月, 北海道大学学術交流会館, 札幌) 174, 2008.
86. 野村文子, 荒川憲昭, 山中結子, 勝山真人, 川崎博史, 平野 久 レドックスプロテオミクスによる血管型NADPHオキシダーゼの標的タンパク質の探索. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 536, 2008.
87. 志村直樹, 川崎博史, 成戸卓也, 今川智之, 森 雅亮, 横田俊平, 平野 久 川崎病のプロテオーム解析. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (12月, 神戸ポートアイランド, 神戸) 828, 2008.
88. Shinya, T., Osada, T., Desaki, Y., Hatamoto, M., Yamanaka, Y., Hirano, H. and Shibuya, N. Use of biotinylated ligands for the characterization of plant receptors. XVI Congress of the Federation of European Societies of Plant Biology (8月, Tampere, Finland) 2008.
89. 高橋枝里, 岡村匡史, 井狩高平, 平野 久, 安田和基, 鏑木康志 LEA/Sendai ラット血清のプロテオーム解析. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会 (5月, 東京国際フォーラム, 東京) 129, 2008.
90. Takahashi, E., Okamura, T., Ikari, K., Hirano, H., Yasuda, K. and Kaburagi, Y. Proteomic analysis of serum from diabetic LEA/Sendai rats. The 17th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis (8月, 北海道大学学術交流会館, 札幌) 173, 2008.
91. E. Chikui, Y. Nakanishi, Y. Narita, Y. Miyakita, S. Shibui, A. Maeshima, T. Yamada, Y. Kanail, N. Saito and S. Hirohashi
Clinicopathologic significance of dysadherin and E-cadherin expression in meningiomas: immunohistochemical analysis of 61 cases
9th European Congress of Neuropathology, Athens, Greece, 8-10 May 2008
92. Tesshi Yamada
Cancer Proteomics for the Identification of Biomarkers and Therapy Targets
The joint 4th Asia-Oceania Human Proteome Organization (4th AOHUPO)/2nd Pacific-Rim International Conference on Protein Science (2nd PRICPS) symposium
Cairns Convention Center, June 22-26, 2008
93. Tesshi Yamada
From Cancer Genetics to Functional Proteomics
German-Japanese Workshop in Basic Cancer Research
DKFZ, Conference Center, Heidelberg, Germany, July 10-11, 2008
94. Tesshi Yamada
Proteomic Approaches to Biomarker and Therapy Target Discovery for Colorectal Cancer
36th Congress of the International Society of Oncology & BioMarkers (ISOBM2008)
October 5-9, 2008 Inter Continental TOKYO BAY (Tokyo)
95. Tesshi Yamada
Biomarkers of Pancreatic Cancer
Identified by Large-scale Proteomics
2008 Taiwan-Japan Proteomics Symposium

- December 3-5, 2008
International Conference Hall, Academia Sinica, Taipei, Taiwan
96. 根岸 綾子、尾野 雅哉、小村健、山田哲司
ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた舌扁平上皮癌のバイオマーカーの探索
第4回日本臨床プロテオーム研究会
平成20年(2008年)5月10日
大阪国際交流センター
97. 尾野 雅哉、根岸 綾子、松原淳一、村越雄介、本田一文、下重美紀、山田哲司
2DICALによる修飾タンパク質バイオマーカーの発見
第4回日本臨床プロテオーム研究会
平成20年(2008年)5月10日
大阪国際交流センター
98. 本田 一文、尾野 雅哉、山田哲司
膵がん血漿診断マーカーの多施設共同検証
第4回日本臨床プロテオーム研究会
平成20年(2008年)5月10日
大阪国際交流センター
99. 特別講演 山田哲司
ゲノム・プロテオーム研究から臨床応用へ
工藤翔二教授退官記念ならびに弦間昭彦教授就任祝賀会記念講演会
平成20年(2008年)5月24日(土)
100. 本田 一文、山田 哲司「がん浸潤・転移に対するアクチン結合たんぱく質アクチニン-4の生物学的機能」
第60回日本細胞生物学会大会
平成20年(2008年)6月
101. 本田一文、尾野雅哉、山田哲司
血漿早期膵がんマーカーの多施設共同検証
日本ヒトプロテオーム機構第6回大会
平成20年(2008年)7月29-30日
102. 松原淳一、尾野雅哉、古瀬純司、上野秀樹、奥坂拓志、古田 耕、杉山永見子、斎藤嘉朗、鹿庭なほ子、澤田純一、千葉 勉、西條長宏、広橋説雄、山田哲司
切除不能膵がんに対するゲムシタピン単剤療法の副作用・効果・予後の各予測マーカーの開発
日本ヒトプロテオーム機構第6回大会
平成20年(2008年)7月29-30日
103. 招待講演 山田哲司
バイオマーカー開発を目的とした大規模臨床プロテオーム解析
「プロテオミクスの最新技術」に関するプレカンファレンスワークショップ」平成20年(2008年)8月26日
104. 教育講演 山田哲司
大腸発がん機構のプロテオーム解析
第19回日本消化器癌発生学会総会
平成20年(2008年)8月28日
105. 山田哲司
ゲノム・プロテオームによる癌の診断と治療法の開発
聖マリアンナ医科大学 外科グランドラウンド
平成20年(2008年)9月3日
106. 山田哲司
大規模プロテオーム解析とその臨床応用
大学腫瘍病理学セミナー
平成20年(2008年)10月4日北海道
107. 山田哲司
プロテオミクス解析に基づく個別化
平成20年度厚生労働省がん研究助成金によるシンポジウムと市民公開講座
平成20年(2008年)10月18日
108. 山口洋、本田一文、山田哲司
胃原発消化管間質腫瘍の予後予測マーカーの有用性検討
第28回日本分子腫瘍マーカー研究会
平成20年(2008年)10月27日
109. Kazufumi Honda, Satoru Kikuchi, Hitoshi Tsuda, Nobuyoshi Hiraoka, Issei Imoto, Johji Inazawa, Setsuo Hirohashi, Tesshi Yamada「Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas」

第 67 回日本癌学会学術総会

平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日

110. Miki Shitashige, Reiko Satow, Takafumi Jigami, Kazufumi Honda, Setsuo Hirohashi, Tesshi Yamada 「Regulation of Wnt Signaling by the Nuclear Pore Complex」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
111. Ayako Negishi, Masaya Ono, Setsuo Hirohashi, Ken Omura, and Tesshi Yamada 「Quantitative proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue of squamous cell carcinoma of the tongue」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
112. Junichi Matsubara, Masaya Ono, Junji Furuse, Hideki Ueno, Takuji Okusaka, Nahoko Kaniwa, Junichi Sawada, Tsutomu Chiba, Teruhiko Yoshida, Nagahiro Saijo, Setsuo Hirohashi, and Tesshi Yamada 「Identification of a biomarker that predicts hematological adverse events associated with gemcitabine treatment」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
113. Tesshi Yamada 「Combined functional genomics and proteomics toward the identification of therapeutic targets for colorectal cancer」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
114. Umio Yamaguchi, Robert Nakayama, Kazufumi Honda, Hitoshi Ichikawa, Tadashi Hasegawa, Yasuhiro Shimada, Mitsuru Sasako, Tadakazu Shimoda, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, and Tesshi Yamada 「Distinct Gene-expression-defined Classes of Gastrointestinal Stromal Tumor」

第 67 回日本癌学会学術総会

平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日

115. Sohei Yamamoto, Hitoshi Tsuda, Kazuhumi Honda, Masashi Takano, Tesshi Yamada, Osamu Matsubara 「The actinin-4 may be an oncogene in 19q13 region in human ovarian cancers」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
116. Murakoshi Y, Ono M, Sasazuki S, Negishi A, Honda K, Tsuchida A, Tsugane S, Hirohashi S, Yamada T. 「Large-scale plasma proteomics of colorectal cancer」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日
117. Reiko Satow, Miki Shitashige, Kazufumi Honda, Setsuo Hirohashi, Tesshi Yamada 「Combined functional genomic survey of therapeutic targets for hepatocellular carcinoma」
第 67 回日本癌学会学術総会
平成 20 年 (2008 年) 10 月 27 日

G-3 参考論文

1. He P, Naka T, Serada S, Fujimoto M, Tanaka T, Hashimoto S, Shima Y, Yamadori T, Suzuki H, Hirashima T, Matsui K, Shiono H, Okumura M, Nishida T, Tachibana I, Norioka N, Norioka S, Kawase I. Proteomics-based identification of α -enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer. *Cancer Science* 2007 Aug;98(8):1234-40
2. Serada S, Fujimoto M, Takahashi T, He P, Hayashi A, Tanaka T, Hagihara K, Yamadori T, Mochizuki M, Norioka N, Norioka S, Kawase I, Naka T. Proteomic analysis of autoantigens associated with systemic lupus erythematosus: anti-aldolase A antibody as a potential marker of lupus nephritis. *Proteomics clinical*