

### 5. プロテオーム解析と疾患解析

戸田年総

ドラフトの段階とはいえ、ヒトの全ゲノムDNAの解読が終了し、塩基配列情報がウェブ上で公開されたことにより、次はゲノム情報を活用し、生命の仕組みや疾患のメカニズムを解明するための情報科学（バイオインフォマティクス）の時代に移ろうとしている。しかし、ここで重要なことは、ゲノム情報は個体の遺伝的背景を規定する情報に過ぎず、実際の個体の生命活動や疾患は、特定の遺伝子群が特定の条件で発現し、タンパク質が機能分子として有機的に活動することを通じて具現化されるものである。このため疾患の解明には、トランスクリプトームやプロテオームの解析が不可欠である。

#### はじめに

ヒトゲノム計画がほぼ終了し、ゲノム情報の解析が進む中で、遺伝子と疾患の関係がしだいに明らかになってきている。疾患の多くは、遺伝的背景に生活習慣や生活環境の影響が加わって発症するものである。このうち単一の遺伝子に起因し、保因者における発症率がきわめて高い疾患が遺伝病であり、複数の遺伝子多型に基づき、発症には生活習慣や生活環境の要因が大きく作用する疾患が生活習慣病である。現在すでいくつかの疾患では、遺伝子検査によって将来の発症を予測することができるようになってきている。しかしその

#### [キーワード&略語]

プロテオーム, プロテインディファレンシャルディスプレイ, データベース, プロテオームインフォマティクス, ウェルナー症候群, スタスミン  
ssp : standard spot protein  
PDL : population doubling level  
CHAPS : 3-([3-cholamidopropyl] dimethyl ammonio)-1-propanesulfonate  
SB-10 : sulfobetain-10

一方で、ウェルナー症候群のDNAヘリカーゼホモログ遺伝子の例にみられるように、原因遺伝子が特定されても発症の制御や治療には直接結びつく情報が得られない場合もあることがわかってきた<sup>1)</sup>。このような疾患においては、原因遺伝子によってコードされるタンパク質の機能や、協働的に働く他分子との相互作用、細胞内における局在性、原因遺伝子産物の量的/質的異常によって引き起こされる二次的な影響などのタンパク質レベルの情報を収集することが重要である。言いかえると、病因の特定においては遺伝子レベルの解析が大きな力を発揮するのに対し、発症のメカニズムや病態の解明にはタンパク質レベルの解析が不可欠であるということである。このような状況を背景に、1995年にプロテオーム解析が登場した。現在プロテオーム解析は、基礎研究の領域を脱してはいないが、今後は疾患の病態解析などの臨床医学分野にも応用が可能な研究手法である<sup>2)3)</sup>。

#### 1 プロテオーム解析とは何か

「ゲノム」が、個々の生物種が保有する全遺伝子の1

#### Proteomics and pathological investigation

Tosifusa Toda : Department of Gene Regulation and Protein Function, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (東京都老人総合研究所遺伝子情報部門)

セットを意味する言葉であるのに対し、「プロテオーム」は、特定の細胞や組織中で翻訳される全タンパク質の1セットを意味する<sup>4)</sup>。また、特定の細胞や組織中で転写されるmRNAの1セットを意味する「トランスクリプトーム」という概念も生み出されている<sup>5)</sup>。最近、遺伝子発現はトランスクリプトームの解析だけで十分であるとする研究者も少なくないが、mRNAのコピー数とタンパク質の発現量との間の相関性は必ずしも高くはない<sup>6)</sup>。そのため、細胞機能と遺伝子発現との関係を解析する場合には、個々のタンパク質量を直接定量する必要がある。ポストゲノム研究としてプロテオーム研究が注目されている理由の1つは、プロテオーム解析によって、個々のタンパク質の発現動態を定量的に分析できる点にある。また、翻訳後の修飾動態を分析できる点もプロテオーム解析の利点である<sup>7)</sup>。

一般に「疾患のプロテオーム解析」という場合、患部の組織や細胞のタンパク質をプロファイリングし、正常な組織や細胞のプロファイルと比較（プロテインディファレンシャルディスプレイ）し、疾患に固有の変化を抽出する作業を指すが、さらに関連するデータベースを探し出して情報を集め、疾患の原因とされたタンパク質の生理機能や疾患病態とのかかわりを分析することも、広義のプロテオーム解析に含まれる。

## 2 プロテオーム解析の方法論

プロテオーム解析は、①タンパク質を抽出し分離する段階、②分離されたタンパク質の構造を分析し同定する段階、③同定結果に基づいて引き出された情報の分析を行い、生理的あるいは病理的な意義を推論する段階からなる。

このうちタンパク質の抽出は、プロテオーム解析の成否を決める最も重要な過程の1つである。血清タンパク質や細胞の可溶性画分のプロテオーム解析は比較的容易であるが、マトリックスタンパク質や膜タンパク質などは、チオ尿素などの変性剤やCHAPS, SB-10などの界面活性剤を用いて可溶化する必要がある。網羅的なタンパク質分離法としては、一次元目に固定化pH勾配等電点電気泳動を行う二次元電気泳動が最も優れている。ハイスループット（高速化高効率）化を実現するために、電気泳動後の操作を自動化する試みも行われている<sup>8)</sup>。分解能の点では二次元電気泳動にはるかに及ばないが、オンラインで質量分析に直結で

きるキャピラリー電気泳動は、ハイスループット化が容易であることから、将来有望な手法の1つである<sup>9)</sup>。タンパク質間相互作用の分析法として注目されているプラズモン共鳴分析法も、オンラインで質量分析が行える優れた方法である<sup>10)</sup>。二次元電気泳動によって分離展開されたタンパク質スポットを定量的に分析するときは、スポットの濃淡をスキャナーもしくはCCDカメラで読み取り、画像処理を行う<sup>11)</sup>。タンパク質の同定には、抗体による免疫化学的分析、ペプチドシーケンサーによる一次構造分析、質量分析計によるペプチドマスフィンガープリント分析<sup>12)</sup>などが利用される。

## 3 プロテオームインフォマティクス

### 1) プロテオーム解析によって得られる情報

従来のタンパク質研究は、目的とするタンパク質を個別に精製し分析するものであったため、得られる情報量は限られていた。これに対しプロテオーム解析は、二次元電気泳動で分離される数百～数千個のタンパク質スポットを網羅的に分析することが可能な方法論であるため、一度に大量の情報が得られる。このためプロテオーム解析においては、情報をデータベース化してゲノム情報や疾患情報にリンクし、キーワード検索やスポットのマッチングによって必要なときに必要な情報が引き出せるようにしておくためのコンピュータ技術が必要になった<sup>13)</sup>。プロテオーム解析によって得られる情報は、特定の組織細胞において、一定の条件下で発現するタンパク質のプロファイルである。このプロファイルには、個々のタンパク質の相対的な発現量（存在量）、等電点、分子量、および同定されたものについてはタンパク質の名前とリンク情報などが含まれる。データベース検索で同定ができなかった未知のタンパク質の場合には、部分的なアミノ酸配列情報や、質量分析によって得られたマスマップ情報などが生情報として収められる。このほか、細胞の分化や老化、不死化などともなう変化、サイトカインや酸化ストレスなどの刺激に対する応答性などのタンパク質動態に関するデータも、重要なプロテオーム情報である。ちなみにわれわれが行っている「細胞老化におけるタンパク質の変化」のプロテオーム解析では、約500個のタンパク質スポットにおいて加齢ともなう増加や減少が認められたので、これらを増減のパターンごとに分類し、データベース化した。このデータベース

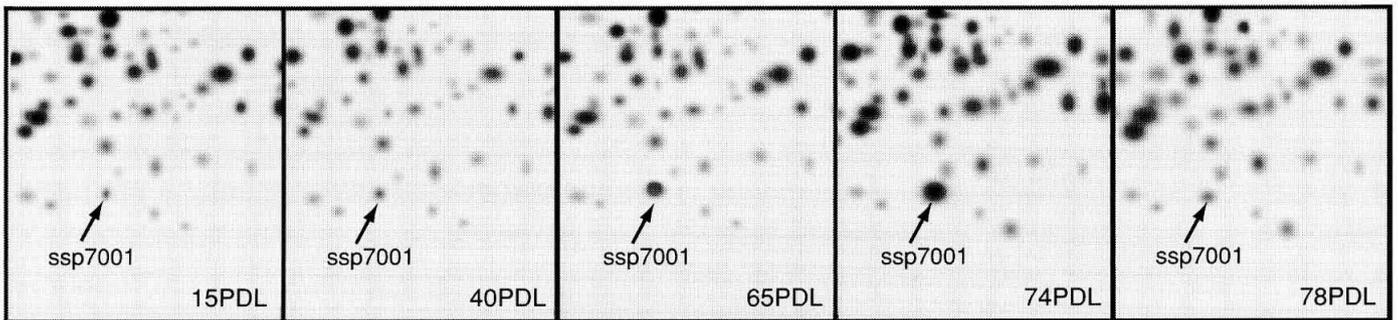
は一般に情報公開すると同時に、われわれ自身もウェルナー症候群患者細胞のプロテオーム解析<sup>14)</sup>や、細胞不死化のプロテオーム解析<sup>15)</sup>を実施するときに利用し、細胞老化の後期に一過性の上昇を示す脱リン酸化型スタスミンのスポット (ssp7001) が、ウェルナー症候群患者由来の皮膚線維芽細胞においては培養開始の早い段階で高値を示すことや、細胞の不死化過程においては逆に減少することを見出している (図1)。このほか、現在インターネット上で情報公開されているヒトプロテオームデータベースのURLを表1にまとめた。

## 2) プロテオームデータベースの作成と管理

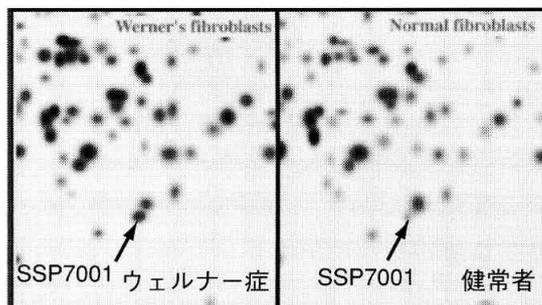
プロテオームデータベースの作成は、二次元電気泳動によって得られた全タンパク質を一挙に分析し、大量の情報を一度に収集管理する方式と、個別の課題研究で得られた情報を積み上げ、徐々に内容を充実させていく方式のいずれかで行われる。前者は、後に実施される研究プロジェクトの準備のために、基盤となる

タンパク質発現動態情報をあらかじめ収集しておくことが必要なときに有効な方式であるのに対し、後者は、多くの研究グループが個別に分散して保有している情報を1つのデータベースにまとめて集中管理し、相互に検索できる形にしておきたい場合に有効な方式である。このとき、データの登録はゲノムデータベースのように、インターネット上の受付窓口を通じて、個人が直接行える形が望ましい。ただしゲノム情報は動物種ごとに固有のものであるので、すべての情報を1つにまとめることが可能であるのに対し、プロテオームは細胞の分化状態や活動状態によって変化するものであり、なおかつ二次元電気泳動のプロファイルをもとにしているため、組織や細胞ごとにつくる必要がある点、ゲノム情報よりデータベース化を難しくしている。現段階で実現が可能な方式は、すでにそれぞれの動物種や組織種、細胞種ごとにプロテオーム情報を保有している研究施設が、一定の約束事の下で個別

A) ヒト胎児肺由来正常二倍体線維芽細胞の分裂加齢にともなう変化



B) ウェルナー症患者と健常者の皮膚線維芽細胞 (初代培養)



C) Bリンパ芽球の不死化前後

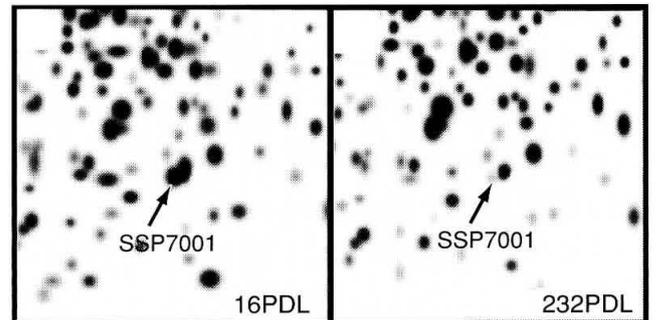


図1 細胞老化, 早老性遺伝子疾患, 細胞不死化におけるスタスミン (ssp7001) の動態

A) ヒト胎児肺由来正常二倍体線維芽細胞の分裂加齢にともなう変化 (PDL: 継代数)。この細胞株の分裂寿命は約80PDLである。70PDLを超えたところで細胞周期の急激な延長がみられると同時に、スタスミン (ssp7001) に一過性の上昇が認められる。B) ウェルナー症候群患者と健常者の皮膚線維芽細胞 (初代培養細胞) の比較。継代による変化を避けるため、いずれも10PDL以内の初代培養細胞を用いた。ウェルナー症候群患者由来の細胞のプロテオームプロファイルは個体差が大きく、必ずしも全例で同じ動きをするタンパク質スポットは少ないが、スタスミン (ssp7001) は明らかな減少傾向を示した。C) EBウイルス転換ヒト末梢血Bリンパ芽球の不死化前後の比較。EBウイルス転換ヒト末梢血Bリンパ芽球の多くは不死化はせず、160PDLの分裂寿命を保持していた。不死化した3例でその前後におけるプロテオームプロファイルと比較した結果、不死化細胞ではスタスミン (ssp7001) の減少が認められた

表1 ウェブサイト上で公開されているヒトプロテオームデータベース

		ウェブサイト
組織	肝臓	<a href="http://www.expasy.ch/ch2d/">http://www.expasy.ch/ch2d/</a>
	心筋	<a href="http://userpage.chemie.fu-berlin.de/~pleiss/dhzb.html">http://userpage.chemie.fu-berlin.de/~pleiss/dhzb.html</a> <a href="http://www.harefield.nthames.nhs.uk/nhli/protein/">http://www.harefield.nthames.nhs.uk/nhli/protein/</a> <a href="http://www.mdc-berlin.de/~emu/heart/">http://www.mdc-berlin.de/~emu/heart/</a> <a href="http://www.ludwig.edu.au/jpsl/jpslhome.html">http://www.ludwig.edu.au/jpsl/jpslhome.html</a>
細胞	胎盤	<a href="http://www.expasy.ch/ch2d/">http://www.expasy.ch/ch2d/</a>
	赤血球	<a href="http://www.lecb.ncifcrf.gov/phosphoDB/">http://www.lecb.ncifcrf.gov/phosphoDB/</a>
	リンパ球	<a href="http://biobase.dk/cgi-bin/celis">http://biobase.dk/cgi-bin/celis</a>
	角化細胞	<a href="http://proteome.tmig.or.jp/2D/">http://proteome.tmig.or.jp/2D/</a>
	線維芽細胞	<a href="http://biobase.dk/cgi-bin/celis">http://biobase.dk/cgi-bin/celis</a>
	血管内皮細胞	<a href="http://www.harefield.nthames.nhs.uk/nhli/protein/">http://www.harefield.nthames.nhs.uk/nhli/protein/</a>
体液	大腸上皮細胞	<a href="http://www.expasy.ch/ch2d/">http://www.expasy.ch/ch2d/</a>
	胚性幹細胞	<a href="http://www.dur.ac.uk/~dbl0nh1/2DPAGE/">http://www.dur.ac.uk/~dbl0nh1/2DPAGE/</a>
	血漿	<a href="http://www.expasy.ch/ch2d/">http://www.expasy.ch/ch2d/</a>
	尿	<a href="http://biobase.dk/cgi-bin/celis">http://biobase.dk/cgi-bin/celis</a>
	脳脊髄液	<a href="http://www.expasy.ch/ch2d/">http://www.expasy.ch/ch2d/</a>

にデータベースウェブサイトを作成し、その上位に高度な検索機能をもった中央のジャンプステーションを設け、リンクが掛けられるような構造にしておくことである。これによって、利用者側から見たときにあたかも一カ所ですべての情報が集中管理されているかのように見える「サイバーな総合的プロテオームデータベースシステム」を構築することができる。

#### 4 疾患のプロテオーム解析

疾患のプロテオーム解析はようやく緒に就いた段階であるが、これまでに報告された主な研究を表2にまとめてみた。圧倒的に多いのが腫瘍組織や腫瘍細胞のプロテオーム解析である。現在のようなプロテオーム解析法が確立される以前から、二次元電気泳動法は腫瘍マーカーの検索法の1つとして利用されてきた歴史がある。これまでは、同定が律速となっていたため、大きな変化を示すタンパク質に絞って同定が行われ、腫瘍マーカーとしての意義が論じられていたが、プロテオーム解析法の進歩により、正常細胞との間で変化がみられるスポットを網羅的に同定し、データベース化しようという動きに変わっている。

腫瘍マーカーの検索や不死化機構の研究にもプロテオーム解析は有用である。田原ら<sup>30)</sup>は、ヒトの末梢血Bリンパ球をEVウイルスで形質転換すると芽球化し、増殖刺激を加えない通常の培養系でも増殖を繰り返すようになるが、多くの細胞はこの時点ではまだ不死化を起さず、約160代程度の最長分裂寿命を越えての無限

増殖はできないことを見出していたが、われわれはこの中から数%の頻度で出現する不死化細胞株を用いて不死化の前後のプロテオームを比較し、不死化にともない変化するタンパク質を検索した。その結果、すでに述べたように、細胞老化で一過性に上昇するスタスミンssp7001が不死化においては減少することを見出した。スタスミンは多くの癌組織で上昇が報告されているタンパク質であるが、B細胞においてもEVウイルス転換により芽球化された細胞では発現が上昇していることから、芽球化とその後起こる不死化においては異なる動きをするものとみられ、原発腫瘍細胞の中には完全な不死化には至っていないものも多いことを示唆している。

遺伝病に関してはゲノム解析だけで十分であるという考え方が根強いが、すでに述べたように、病因(原因遺伝子)の特定においてはゲノム解析がきわめて効果的であるものの、病態の解析においてはやはりプロテオーム解析の出番があるものと考えている。

ウェルナー症候群は初期には成長の遅れが見られ、20代に入ると白髪や皮膚の委縮が目立ちはじめ、20代の後半から30代にかけて糖尿病や、動脈硬化、骨粗鬆症、痴呆症などの早期老化症状が現れる常染色体劣性遺伝病である。この疾患は第8染色体短腕に存在する単一遺伝子の変異によって起こることがすでにわかっていたが、Yuら<sup>31)</sup>によってRecQタイプのDNAヘリカーゼホモログ遺伝子(ウェルナーヘリカーゼ)の変異によるものであることが決定された。変異は塩基置換、欠失、挿入、スプライシング異常と多岐にわた

表2 これまでに報告されている主な疾患のプロテオーム解析

疾患	文献	ウェブサイト	
癌	白血病, 骨髄腫	Voss, T. <sup>16)</sup>	なし
	大腸癌, 直腸結腸癌	Jungblut, P. R. et al. <sup>2)</sup>	なし
		McKerrow, J. H. et al. <sup>17)</sup>	なし
	乳癌	Rasmussen, R. K. et al. <sup>18)</sup>	<a href="http://www.ludwig.edu.au/jpsl/jpslhome.html">http://www.ludwig.edu.au/jpsl/jpslhome.html</a>
	前立腺癌	Ornstein D. K. et al. <sup>19)</sup>	なし
	膀胱癌	Celis, J. E. et al. <sup>20)</sup>	<a href="http://biobase.dk/cgi-bin/celis">http://biobase.dk/cgi-bin/celis</a>
	腫瘍マーカー	Alaiya, A. A. et al. <sup>21)</sup>	なし
		Jungblut, P. R. <sup>22)</sup>	なし
	不死化	Toda, T. <sup>15)</sup>	<a href="http://proteome.tmig.or.jp/2D/">http://proteome.tmig.or.jp/2D/</a>
	遺伝病	ウェルナー症候群	Toda, T. <sup>10)</sup>
老化, 老年病, 生活習慣病	細胞老化	Toda, T. <sup>23)</sup>	<a href="http://proteome.tmig.or.jp/2D/">http://proteome.tmig.or.jp/2D/</a>
	脳の老化	Tsugita, A. et al. <sup>24)</sup>	なし
	アルツハイマー病, パーキンソン病	Edgar, P. F. et al. <sup>25)</sup>	なし
	Rohlf, C. <sup>26)</sup>	なし	
心疾患	拡張性心筋症	Jungblut, P. R. et al. <sup>2)</sup>	なし
	Pleissner, K. -P. et al. (in press)	<a href="http://userpage.chemie.fu-berlin.de/~pleiss/dhzb.html">http://userpage.chemie.fu-berlin.de/~pleiss/dhzb.html</a>	
感染症	結核菌感染	Urquhart, B. L. et al. <sup>27)</sup>	なし
	スピロヘータ感染	Jungblut, P. R. et al. <sup>28)</sup>	<a href="http://www.mpiib-berlin.mpg.de/2D-PAGE">http://www.mpiib-berlin.mpg.de/2D-PAGE</a>
	ピロリ菌感染	Jungblut, P. R. et al. <sup>29)</sup>	<a href="http://www.mpiib-berlin.mpg.de/2D-PAGE">http://www.mpiib-berlin.mpg.de/2D-PAGE</a>

っているが、全例でタンパク質のトランケーションを起こし、核に移行できない不完全なタンパク質がつくられていることがわかっている。さらにその後の研究で、このタンパク質には3'→5'エキソヌクレアーゼ活性があり、酸化ストレスなどでダメージを受けたDNAの修復に関与していることも明らかになっている。

そもそも老化は、図2のようなメカニズムで起こるものと考えられ、生活習慣病や老年病は、老化の進行によって組織細胞の機能が低下し許容レベルを下回ったときに発症するものと考えられている。この仮説に立てば、ウェルナー症候群における遺伝子異常は、このうちDNA修復能の低下をもたらし、老化を加速しているものと考えられる。老化にともなうDNAダメージの蓄積はプロテオームに変化をもたらし、これが結果的に細胞機能を損ねていることが考えられることから、われわれは、患者と健常者の皮膚の線維芽細胞のプロテオームの比較を行った。線維芽細胞のプロテオームプロファイルは、細胞提供者の年齢や培養に移してから継代数によっても変化するので、できるだけ検体とコントロールの年齢をそろえ、培養の初期の細胞を用いて分析を行った。

その結果、ウェルナー症候群におけるプロテオームの変化は個体差が大きく、全例で同じ動きをするものは少なかったが、11個のタンパク質スポットにおいて

増加を、1スポットで減少を見つけた。このとき見つかったウェルナー症候群で増えているタンパク質の1つがスタスミン ssp7001 に一致した。スタスミンは細胞の増殖サイクルでリン酸化と脱リン酸化を繰り返すし、微小管 (microtubule) の解離再会合を調節していることから、細胞寿命の短縮へのスタスミンのかかわりを明らかにすることが、今後の研究課題である。

## おわりに

米国癌研究所 (NCI) がインターネット上で一般公開してきたPDD (Protein-Disease Database) が、最近突然閉鎖された。表向きの理由は「メインテナンスやアップデートができず、管理上の問題が発生したから」としているが、メンバーだけがアクセスできるサイトはいまだに維持されていることから、何らかの理由で情報公開を停止したものと考えられる。これは推測であるが、プロテオーム情報 (特に疾患マーカータンパク質に関する情報) に特許性が発生することを見越した処置だと思われる。メンバー限定の情報の場合「周知の事実」とはならないため、特許申請の障害にならないので、今後、ほかのプロテオームデータベースも追従することが考えられる。企業が行う研究の場合はやむをえないが、このような情報の非開示は基礎医学研究の進行の妨げとなるので、公的機関や国公立大学のプロテオーム情

報については原則開示にすべきである。やむをえず限定的な公開とする場合でも、非営利的な研究を行う研究者には無償で情報公開をしてもらいたいものである。

## 文献

- 1) Nehlin, J. O. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 908 : 167-179, 2000
- 2) Jungblut, P. R. et al. : Electrophoresis, 20 : 2100-2110, 1999
- 3) Chambers, G. et al. : J. Pathol., 192 : 280-288, 2000
- 4) Wilkins, M. R. et al. : Biotechnol. Genet. Eng. Rev., 13 : 19-50, 1996
- 5) Velculescu, V. E. et al. : Cell, 88 : 243-251, 1997

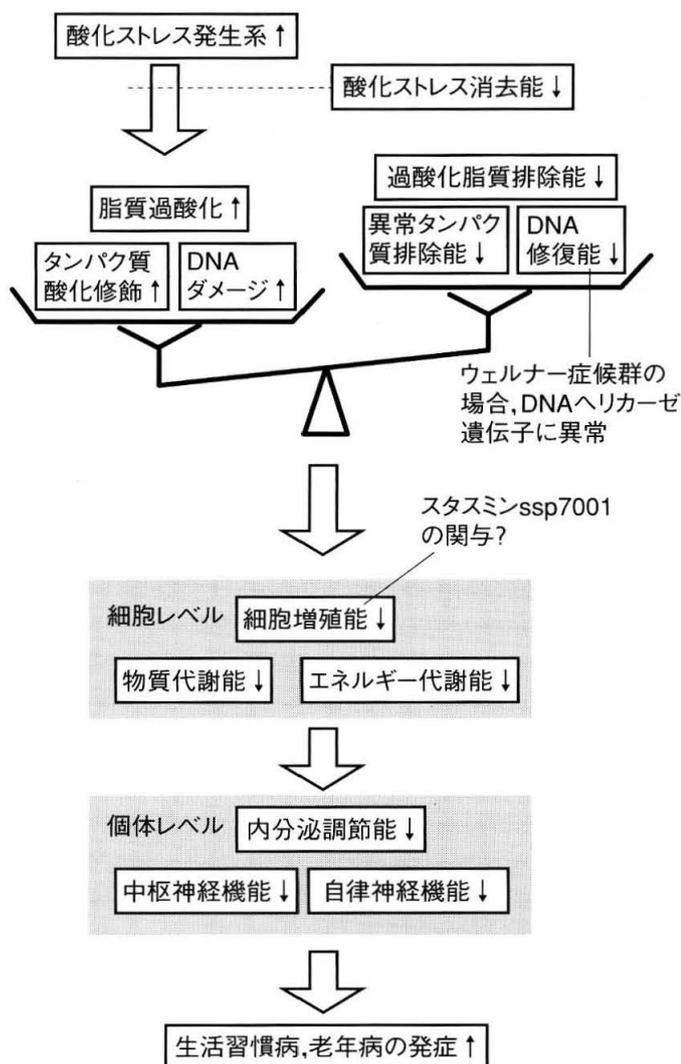


図2 老化のメカニズムとウェルナー症候群における早期老化病態の関係 (作業仮説)

生理的な老化は、酸化ストレスの発生が消去能を上回り、脂質やタンパク質、DNAの酸化が蓄積することによって細胞機能が低下する現象であると考えられる。寿命を規定する遺伝的背景はそれらの酸化修飾体を排除し、正常な細胞に戻す能力を決定していると考えられ、遺伝的な早期老化症候群は、そのような機能に関わる遺伝子の異常によるものと考えられる

- 6) Anderson, N. L. & Anderson, N. G. : Electrophoresis, 19 : 1853-1861, 1998
- 7) Yan, J. X. et al. : Electrophoresis, 20 : 749-754, 1999
- 8) Traini, M. et al. : Electrophoresis, 19 : 1941-1949, 1998
- 9) Li, J. et al. : Anal. Chem., 72 : 599-609, 2000
- 10) Nelson, R. W. et al. : Electrophoresis, 21 : 1155-1163, 2000
- 11) Toda, T. & Ohashi, M. : J. Chromatogr., 698 : 41-54, 1995
- 12) Gevaert, K. et al. : J. Biotechnol., 78 : 259-269, 2000
- 13) Appel, R. D. et al. : Electrophoresis, 17 : 540-546, 1996
- 14) Toda, T. et al. : Mech. Ageing Dev., 100 : 133-143, 1998
- 15) Toda, T. et al. : Electrophoresis, 21 : 1814-1822, 2000
- 16) Voss, T. : Int. J. Cancer., 91 : 180-186, 2001
- 17) McKerrow, J. H. et al. : Mol. Med., 6 : 450-460, 2000
- 18) Rasmussen, R. K. et al. : Electrophoresis, 18 : 588-598, 1997
- 19) Ornstein, D. K. et al. : Electrophoresis, 21 : 2235-2242, 2000
- 20) Celis, J. E. et al. : Electrophoresis, 21 : 2115-2121, 2000
- 21) Alaiya, A. A. et al. : Electrophoresis, 21 : 1210-1217, 2000
- 22) Jungblut, P. R. et al. : Cancer Res., 57 : 4111-4117, 1997
- 23) Toda, T. et al. : Electrophoresis, 19 : 344-248, 1998
- 24) Tsugita, A. et al. : Electrophoresis, 21 : 1853-1871, 2000
- 25) Edgar, P. F. et al. : Mol. Psychiatry, 4 : 173-178, 1999
- 26) Rohlf, C. : Electrophoresis, 21 : 1227-1234, 2000
- 27) Urquhart, B. L. et al. : Electrophoresis, 18 : 1384-1392, 1997
- 28) Jungblut, P. R. et al. : Electrophoresis, 20 : 3611-3622, 1999
- 29) Jungblut, P. R., et al. : Mol. Microbiol., 36 : 710-725, 2000
- 30) Tahara, H. et al. : Oncogene, 15 : 1911-1920, 1997
- 31) Yu, C. et al. : Science, 272 : 258-262, 1999

## <著者プロフィール>

戸田年総：1977年大阪大学大学院理学研究科終了、院生時代の'75年に O'Farrellによって発表された二次元電気泳動の魅力に取り憑かれ、以後東京都老人総合研究所に移るも、現在まで一環して二次元電気泳動/画像処理による老化関連タンパク質のプロファイリングを行っている。一時、二次元電気泳動を行う仲間が減って寂しい思いをしたが、O'Farrellから20年後の'95年にMALDI-TOF質量分析を取り込んでプロテオーム解析という名前で新装開店したことにより仲間が増えはじめて喜んでいる。