

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 定量的メタボロミクスとプロテオミクスの融合

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

小田 吉哉(エーザイ(株)バイオマーカー&パーソナライズドメディシン機能ユニット プレジデント)

主たる共同研究者

石濱 泰 (慶応義塾大学先端生命科学研究所 助教授) (平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月)

3. 研究実施概要

本研究では、細胞内の代謝産物を統合的あるいは網羅的に解析する基盤技術の確立に重点を置き、代謝産物群のプロファイリングによる細胞内の状態変化や病態の評価・分類を行うことを目指してきた。特に広く普及しており、ルーチン性に優れた HPLC や GC を主体とした分析手法の確立、そして比較解析を可能にするために信頼性が高い定量分析法の開発、エンドユーザーの利便性を考えながら、種々の装置に対応可能で、かつ差分解析を実行できるソフトウェアの作成と配布を行ってきた。特に予め想定した標的分子のみを測定する Targeted Metabolomics に加えて、標的を絞らない、幅広い分析が可能な Untargeted Metabolome 測定法開発を進め、感度向上が期待できるナノ LC/MS 部分、メタボロミクスだけでなくプロテオミクスにも応用可能なリン酸化物の分析に有用な EDTA 添加法、定量精度を上げるための安定同位体元素標識内部標準法の採用、そして前処理法に工夫を加えることで、陽イオン性代謝物、陰イオン性代謝物および脂質成分を測定可能とするシステムを確立した。この手法を作用メカニズムが明にされている抗がん剤について癌細胞を使ってメタボローム分析したところ、機知の作用機序に加えて、新たな作用メカニズムを示唆する結果を得た。そこで本システムをアルツハイマー病バイオマーカー探索に応用したところ、アルツハイマー病で変動するバイオマーカーを脳脊髄液、および血漿から見出すことに成功した。さらに学習能力や行動パターンの変化がわかる Environment Enrichment Mice を作製し、その脳成分を調べたところ、メタボロームとプロテオームで相関するデータを取得している。これと平行して種々の質量分析計から得られる生データを自由に扱うことができるソフトウェア、Mass++の開発と無償配布(ダウンロード)を行なっているが、特にソフトウェアのダウンロードは、1年2ヶ月で2000件を突破した。さらに JST-BIRD プロジェクトであり、メタボロームのデータベース化を進めている MassBank との連携を進め、ユーザーから MassBank へのデータ提供および MassBank のデータ閲覧に Mass++の機能を加えることで、Mass Bank の価値が高まり、ユーザーフレンドリーなデータベースとなっている。なお本研究で得られた成果をさらに活用するために、内閣府最先端研究開発支援プログラム田中耕一プロジェクトの一部として継続することが決まった。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究チームの目的は、細胞内の代謝産物を統合的あるいは網羅的に解析するメタボローム研究の基盤技術を確立し、その技術を代謝産物群のプロファイリングによる病態の解析に応用することである。ナノ LC/MS や EDTA 添加法などを用いた分析手法の開発、安定同位体元素標識内部標準法による高精度の定量分析法の開発、種々の質量分析計から得られる生データを自由に扱うことを可能にした Mass++の開発、並びにこれらの技術を用いたアルツハイマー病の新たなバイオマーカーの同定など、本領域の戦略目標に十分に合致した成果が得られた。また、Mass++と MassBank との連携により、MassBank の利便性を大きく向上させることができたことは想定外の成果として評価できる。論文(欧文原著論文5件)は十分ではないが、企業での研究成果を論文発表することが困難である状況は理解できる。一方、Mass++の無償配布により、公的資金による研究としての責任を十分に果たしている。特許(国内出願1件)に関しては、アルツハイマー病のバイオマーカーとして特許出願されている。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

メタボローム研究の基盤となる優れた成果がハードとソフトの両面から得られており、未熟な段階にあるメタボロ

ーム研究を先導する研究として高く評価でき、本領域の戦略目標に向けて大きな貢献をするものである。特に **Mass++** は、例のないソフトウェアであり、すでに2000件のダウンロードがなされていることなどから科学的・技術的インパクトは大きいと判断する。ダウンロードが海外で数多くなされていることから、国際的な注目度が高いことも特記すべき点である。

#### 4-3. 総合的評価

ナノ LC/MS を用いることにより、陽イオン性代謝物、陰イオン性代謝物、脂質代謝物を網羅的、定量的に解析する技術を確立し、同一サンプルからこれらの代謝物を簡便に分析する手法を確立できたことは、メタボローム研究の発展に大きく貢献するものとして世界的にも高く評価できる。EDTA 添加法、内部標準法などは普及可能な新しい方法であり、メタボローム解析にとって重要な成果である。また、アルツハイマー病で変動するバイオマーカーを脳脊髄液、血漿から見出した点は、本研究で開発された解析技術の実用性を示す応用例となる貴重な成果であり、今後の発展が期待できる。さらに、種々の質量分析計から得られる生データを自由に扱うことを可能にした **Mass++** の開発は独創性の高いものであり、無償配布によりその普及に努めていることと共に高く評価できる。しかし、研究成果の論文化と、定量的メタボロミクスとプロテオミクスの融合に関する具体的な成果に関しては今後の課題として残されている。