

疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療
基盤技術の創出

H25 年度
実績報告

平成25年度採択研究代表者

曾我 朋義

慶應義塾大学先端生命科学研究所
教授

代謝産物解析拠点の創成とがんの代謝に立脚した医療基盤技術開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「曾我」グループ

- ① 研究代表者: 曾我 朋義 (慶應義塾大学先端生命科学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・生体や細胞に存在する代謝産物の高感度な測定法の開発
 - ・代謝酵素を網羅的に定量するプロテオーム測定法の開発と応用
 - ・代謝産物データを出発点にした抗がん剤の標的探索
 - ・オンコメタボライトによるがんの画像診断法の開発

(2)「新聞」グループ

- ① 主たる共同研究者: 新聞 秀一 (国立がん研究センター研究所、研究員)
- ② 研究項目
 - ・組織や細胞内に局在する代謝産物の空間的なイメージング技術の開発と応用

(3)「谷内田」グループ

- ① 主たる共同研究者: 谷内田 真一 (国立がん研究センター研究所、ユニット長)
- ② 研究項目
 - ・代謝産物データを出発点にした抗がん剤の標的探索
 - ・オンコメタボライトによるがんの画像診断法の開発

(4)「佐賀」グループ

- ① 主たる共同研究者:佐賀 恒夫 (放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター、プログラムリーダー)
- ② 研究項目
 - ・オンコメタボライトによるがんの画像診断法の開発

(5)「伊地知」グループ

- ① 主たる共同研究者:伊地知 秀明 (東京大学医学部附属病院、助教)
- ② 研究項目
 - ・代謝産物データを出発点にした抗がん剤の標的探索
 - ・オンコメタボライトによるがんの画像診断法の開発

§ 2. 研究実施の概要

細胞は、外界からグルコースなどの栄養源を取り入れ、代謝反応によって増殖や活動に必要な化合物を産生する。代謝で最も多く産生される化合物はエネルギー分子である ATP であり、たんぱく質、核酸などの生体高分子の前駆体であるアミノ酸や核酸、脂質、糖質なども代謝によって産生される。最近の研究によって、がん細胞は、正常細胞とは異なった代謝経路を使って、ATP やアミノ酸や核酸を活発に産生していることが明らかになってきた。近年、このがん細胞が利用する特異的な代謝経路を阻害することによって、がんの増殖、浸潤、転移を抑制しようとする創薬開発が盛んに行われるようになった。また、がん細胞が代謝をシフトして積極的にグルコースを取り込むことを利用した FDG(フルオロデオキシグルコース)PET (陽電子放射断層撮影法) などのがんの診断技術も開発され臨床応用されている。

本研究課題では、以下の達成を目的とする。

- 1)がんの代謝を解明するため、生体内の代謝産物や代謝酵素の動的な変化の解析を可能にする代謝産物解析技術を開発する。
- 2)代謝解析技術およびバイオテクノロジーを駆使して、がん組織、モデル動物、培養細胞から、大腸のがん細胞で特異的に亢進する代謝産物、代謝経路およびその機序を見出す。次に、大腸がん細胞が増殖を行うために必要なエネルギー分子や代謝産物の供給経路を遮断することで大腸がんの増殖を抑制することを目指した創薬の基盤技術の開発を行う。
- 3)早期発見が難しい膵臓がんに対して、新規の PET 診断用の放射性プローブの合成などの基盤技術を開発する。膵臓がんの培養細胞およびモデルマウスの実験から、膵臓がんが特異的に取り込む代謝産物を探索し、その代謝産物の放射性 PET プローブを合成し、膵臓がんモデルマウスを用いて、性能を検討、評価する。

平成 25 年度は、がんの代謝を解明するための代謝産物解析技術の開発を行った。

- 1.キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計(CE-TOFMS)によるメタボローム測定技術は、イオン性代謝産物を一斉分析できる方法であるが、シース液を加えてエレクトロスプレー法を安定化している。しかし、シース液によって試料が 200 倍希釈されるため、感度が低下するという課題があった。そこで、シース液を使わないシースレス法、あるいは微量のシース液を用いた CE-TOFMS 法の検討を開始した。その結果、シースレス法でも、またシース液法の場合は、シースの液量が 20 分の 1 でもある程度、安定したエレクトロスプレーが可能になり、成分が検出できるようになった。
2. がん細胞のどこに代謝産物が局在しているかを可視化するためのイメージング質量分析技術の開発を行った。目的の代謝産物を選択的に測定知るため、イメージング質量分析法の MS/MS 法を検討し、大腸がんのモデルマウスのがん組織で高濃度に存在する幾つかの代謝産物の可視化に成功した。
- 3.エネルギー代謝経路の酵素を絶対定量する液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いたプロテオーム解析技術の検討を行い、解糖系、TCA 回路に存在する 40 種類の酵素の定量が可能になった。