

「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」
平成25年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

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 (研究機関別)

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
- ・大量に得られたメタボロームデータを自動的に解析するソフトを開発する
- ・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) 「新間」グループ (研究機関別)

① 主たる共同研究者: 新間 秀一 ((独)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 ((独)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 ((独)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、講師)

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

(6)「青木」グループ

① 主たる共同研究者:青木 正博(愛知県がんセンター 研究所 部長)

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

§ 2. 研究実施の概要

近年、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。このがん細胞が利用する特異的な代謝経路を利用して、創薬開発やがんの診断法の開発が盛んに行われている。本研究課題では、以下を目的とする。

- 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) 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。

平成 26 年度の研究成果を記した。

1. 代謝産物の高感度な測定法の開発

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の高感度化に取り組んでいるが、平成 26 年度は、シース液を使わないシースレス法でかつ電気分解による気泡の影響を受けないデバイスを新規に考案した。その結果、シース液法に比べて、53 種類の代謝物の平均で 3.8 倍感度が向上した。また三連四重極型質量分析計を用いることにより、特定の代謝産物に関しては、平均で 49 倍感度が向上した。

2. 代謝産物のイメージング技術の開発

引き続き、代謝産物の局在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。本年度は、野生型マウスならびに腺腫ポリープモデルにおいて、大腸がんでは優位に濃度上昇が認められた 5 化合物に加え、CDP-choline のプロダクトイオンスペクトルを用いた低バックグラウンドのイメージング像を得ることができた。

3. 代謝産物を定量するプロテオーム測定法の開発

がんとの関連が深いとされているエネルギー代謝経路に加え、アミノ酸や脂質の代謝経路に存在する酵素 137 種を対象として、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた定量解析技術を開発し、大腸がん組織の分析に応用した。

4. 代謝経路の変動を提示するソフトウェア開発

CE-TOFMS 用のソフトを改良し様々な装置のデータを処理できる仕組みを開発した。

5. 代謝産物を出発点にした抗がん剤の標的探索

大腸がん患者 275 例から採取された大腸がん組織と正常組織のメタボローム解析およびオミクス解析を行った。その結果、がん組織では解糖系、ペントースリン酸回路、脂肪酸合成経路などが亢進しており、反対に酸化的リン酸化反応、脂肪酸酸化などが抑制されていることが明らかになった。さらに、オミクス解析で得られたデータを解析し、実験で仮説を検証することで、大腸がんの代謝のリプログラミングの新たな制御機構を見出した。

6. オンコメタボライトによるがん画像診断法の開発

130 種類の低分子 PET プローブ候補を膵臓がん皮下腫瘍マウスに静脈注射後、マウスの皮下腫瘍に特異的に蓄積するかメタボローム解析によって検証した。その結果、6 種類の低分子が皮下腫瘍に特異的に蓄積し、有力な PET プローブ候補であることが判明した。