

「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」

H26 年度
実績報告書

平成 26 年度採択研究代表者

末松 誠

慶應義塾大学医学部医化学教室
教授

代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開

§ 1. 研究実施体制

(1) 「末松」グループ (研究機関別)

① 研究代表者: 末松誠 (慶應義塾大学医学部医化学教室・教授)

② 研究項目

研究項目① 天然有機化合物による新たな抗がん標的を介した新規抗がん剤の開発

研究項目② Met/Cys など含硫物質の代謝制御を介したがん治療システムの開発

研究項目③ 芳香族アミノ酸によるがん増殖の抑制作用

研究項目④ 宿主・寄生体連関における代謝調節技術の開発

(2) 「本田」グループ (研究機関別)

① 主たる共同研究者: 本田一文 (国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野教授)

② 研究項目

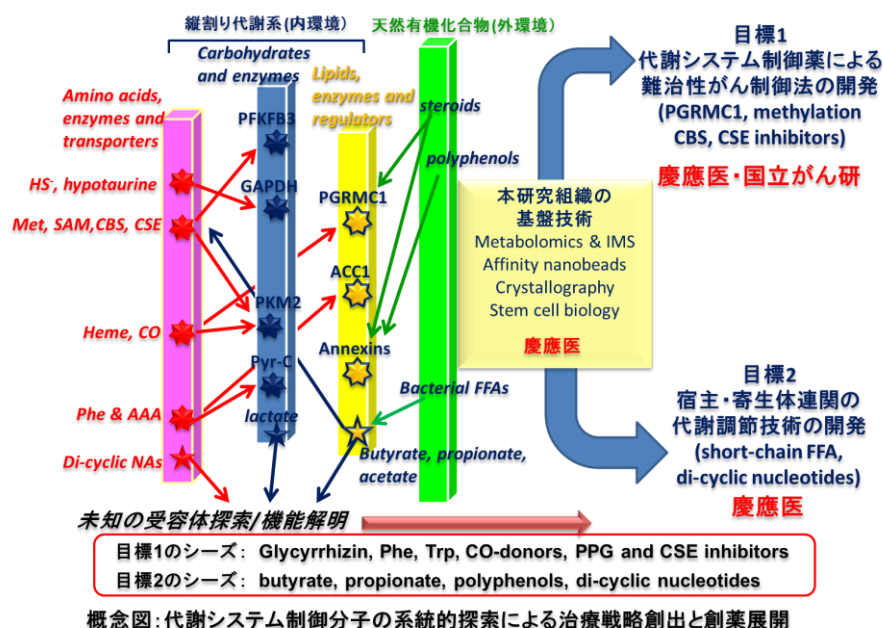
研究項目② Met/Cys など含硫物質の代謝制御を介したがん治療システムの開発

(肺がん、膵がんなどの難治がんに対する創薬・患者層別化バイオマーカーの開発)

§ 2. 研究実施の概要

代謝システムは内環境と外環境の境界を構成し、疾患で変動する特定の代謝物や代謝経路の変動が予想外の標的分子の機能を制御することにより生体調節に寄与することが明らかになりつつある。これまで我々は、(A) 糖・アミノ酸・脂質代謝系（で生成される低分子代謝物が、他の縦割り代謝系の律速酵素の活性制御を行う例、(B) 代謝系の分解産物や外環境から経口で摂取される天然有機化合物が、宿主の細胞膜上に存在する代謝物輸送タンパク質に作用して代謝システム制御を發揮する例、(C) 異なる性質を有する複数の細胞間での代謝物交換、あるいは同種の細胞間の機能的共役により恒常性が維持されている系で、共役に破綻が生じて病態が増悪する例、である。

本研究課題は、このような分子を代謝システム制御分子と定義し、その受容体候補探索の知見を活用し、細胞レベル・個体レベルでの生物学的意義を解明して創薬に展開することを目的とする。具体的な研究実施内容は図に示したように、(目標1) 代謝システム制御薬による難治性がん制御法の開発、(目標2) 宿主・寄生体連関の代謝調節技術の開発の2つの大きな目標を掲げ、実施項目を以下に示した。



- 研究項目① 天然有機化合物による新たな抗がん標的を介した新規抗がん剤の開発
- 研究項目② Met/Cys など含硫物質の代謝制御を介したがん治療システムの開発
- 研究項目③ 芳香族アミノ酸によるがん増殖の抑制作用
- 研究項目④ 宿主・寄生体連関における代謝調節技術の開発

上記の研究課題を達成するために、平成26年度は以下の4つの要素技術、(1) 臨床がん検体などのタンパク発現のプロファイリング可能な抗体基盤プロテオミクス解析システム (*Br J Cancer*. 112(4):704-13,2015)、(2) 代謝物の変換を追跡できる metabolomics 技術および、定量的に代謝物の組織内分布を高空間分解能でイメージングできる Imaging MS 技術 (*Nitric Oxide*. 46:102-13,2015)、(3) 低分子代謝物およびその近縁化合物の特異的受容体候補分子を細胞・組織から効率よく釣りあげることのできる affinity nanobeads 技術、(4) スクリーニングした候補化合物の非臨床の動物疾患モデル動物における検証 (*J Hepatol*. S0168-8278(15)00074-4,2015)の基盤体制を構築した。以上の、研究体制を基盤として代謝システム制御分子を標的としたより結合能の高い低分子化合物のスクリーニングなどを分担研究者との連携により推進していく予定である。