



質量顕微鏡で見えてきた「がんの代謝」



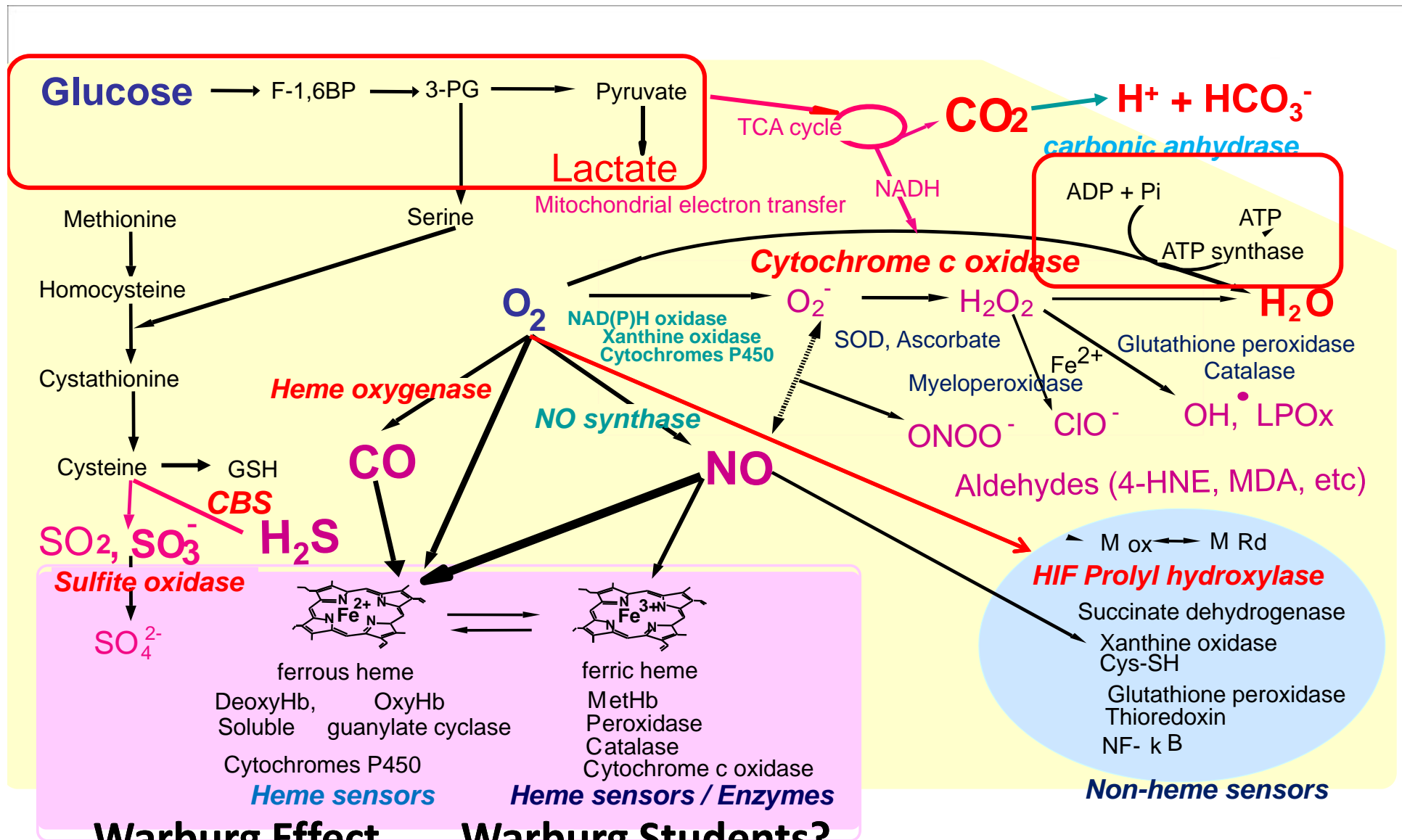
～世界最高水準の先端質量分析技術の応用～

慶應義塾大学医学部 医化学教室
科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業(ERATO)
「末松ガスバイオロジープロジェクト」研究総括

末松 誠

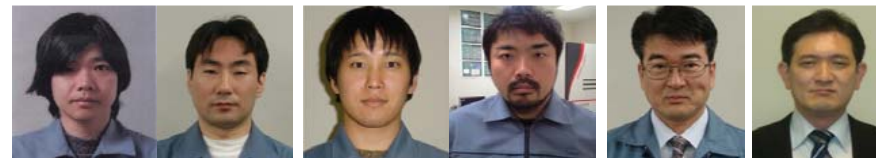


KEIO 150
Design the Future



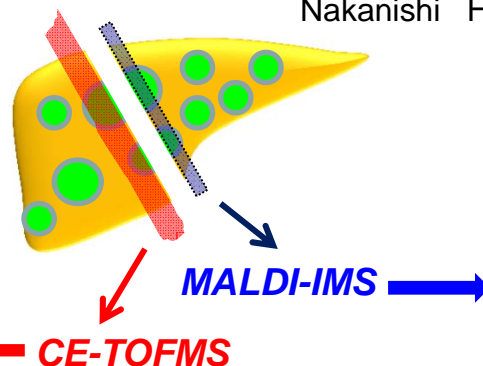
細胞は有機化合物(ブドウ糖)を燃やしてエネルギーを得る
 がんは酸素があってもブドウ糖を乳酸にしてエネルギーを得る
 ブドウ糖がなくなってもアミノ酸、脂質を巧みに利用し、代謝経路の
 「切り売り利用」をして「あざとい生存原理」を獲得している。

JST ERATOと島津製作所の連携による高空間分解能質量顕微鏡の開発と医学・医療への応用

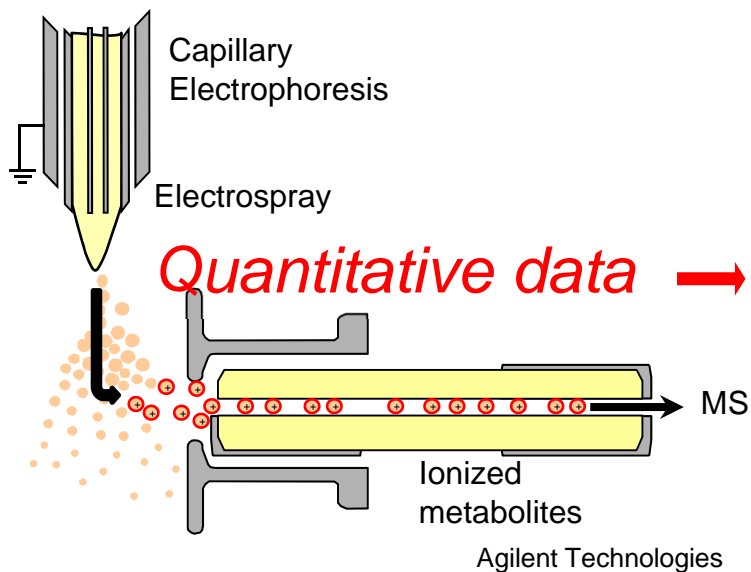


Nakanishi Harada Takeshita Aoki Kajiwara Ogawa

CE-TOFMS for quantifying signals



Complete Ionization by ESI

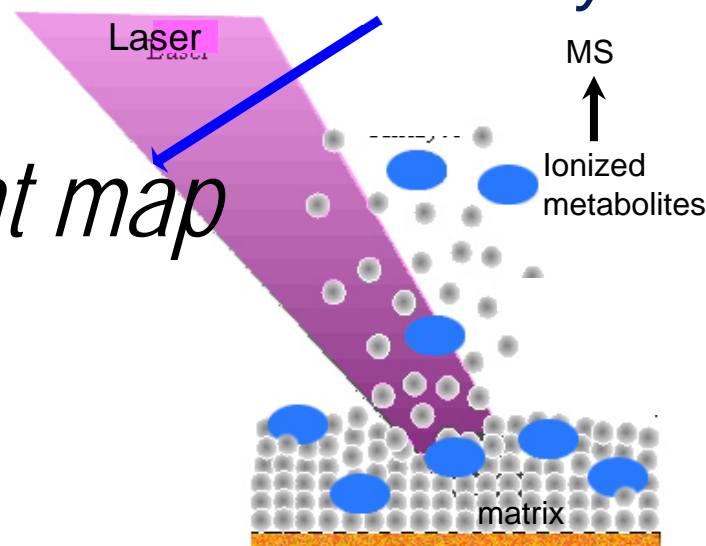


島津製作所: 世界最高レベルの5ミクロンの空間分解能
Fine spraying for matrix coating

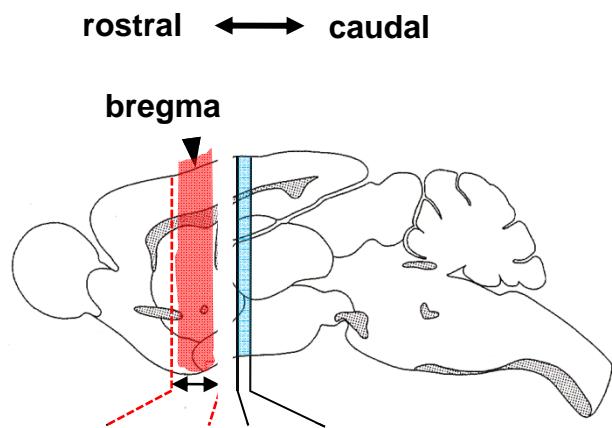
Soft Ionization by MALDI

Intensity map

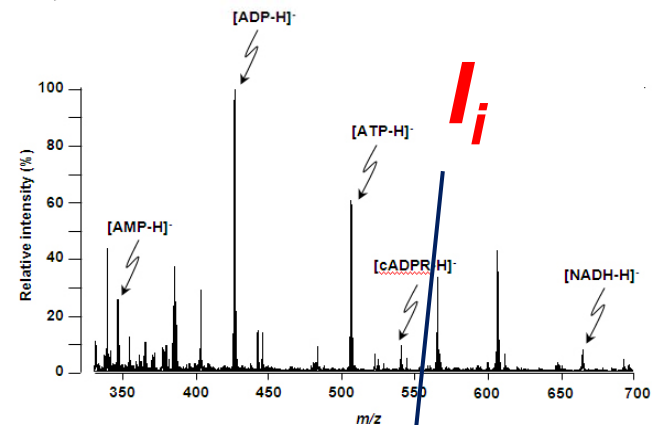
Content map



臨床に質量顕微鏡を応用するために必要な「定量化」「異なる個体間の比較」 MALDI技術とメタボローム技術の融合により非臨床の実験レベルで可能になった



$$C_i = \frac{I_i}{\bar{I}} C'$$



CE-MS
 C'

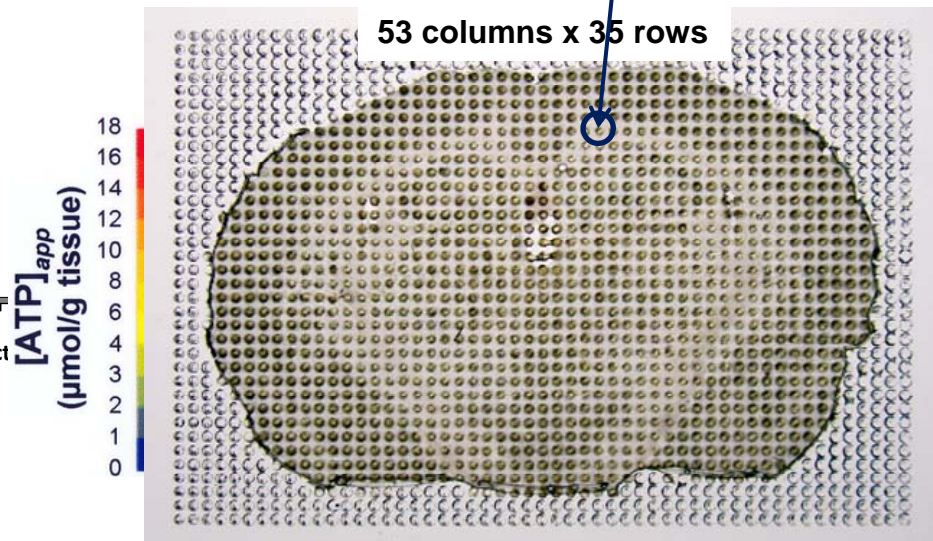
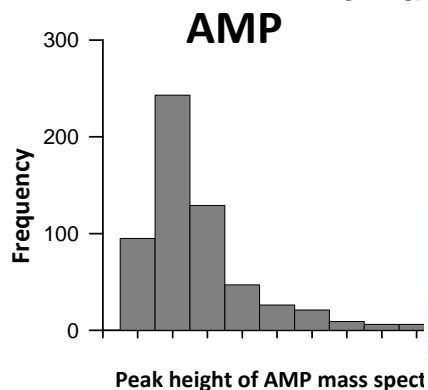
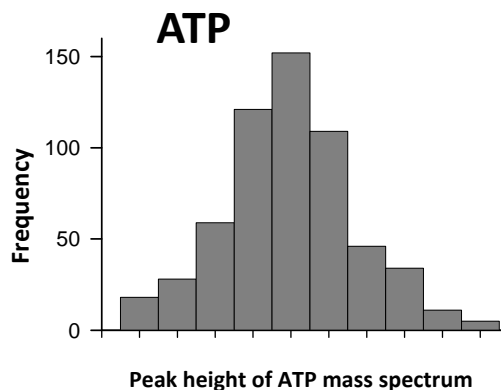
IMS
 I_i

\bar{I} = median

C' : the metabolite content of tissue from a contralateral hemisphere determined by the CE/ESI/MS

I_i : the maximum intensity among mass spectra in a specified range at the i^{th} spot

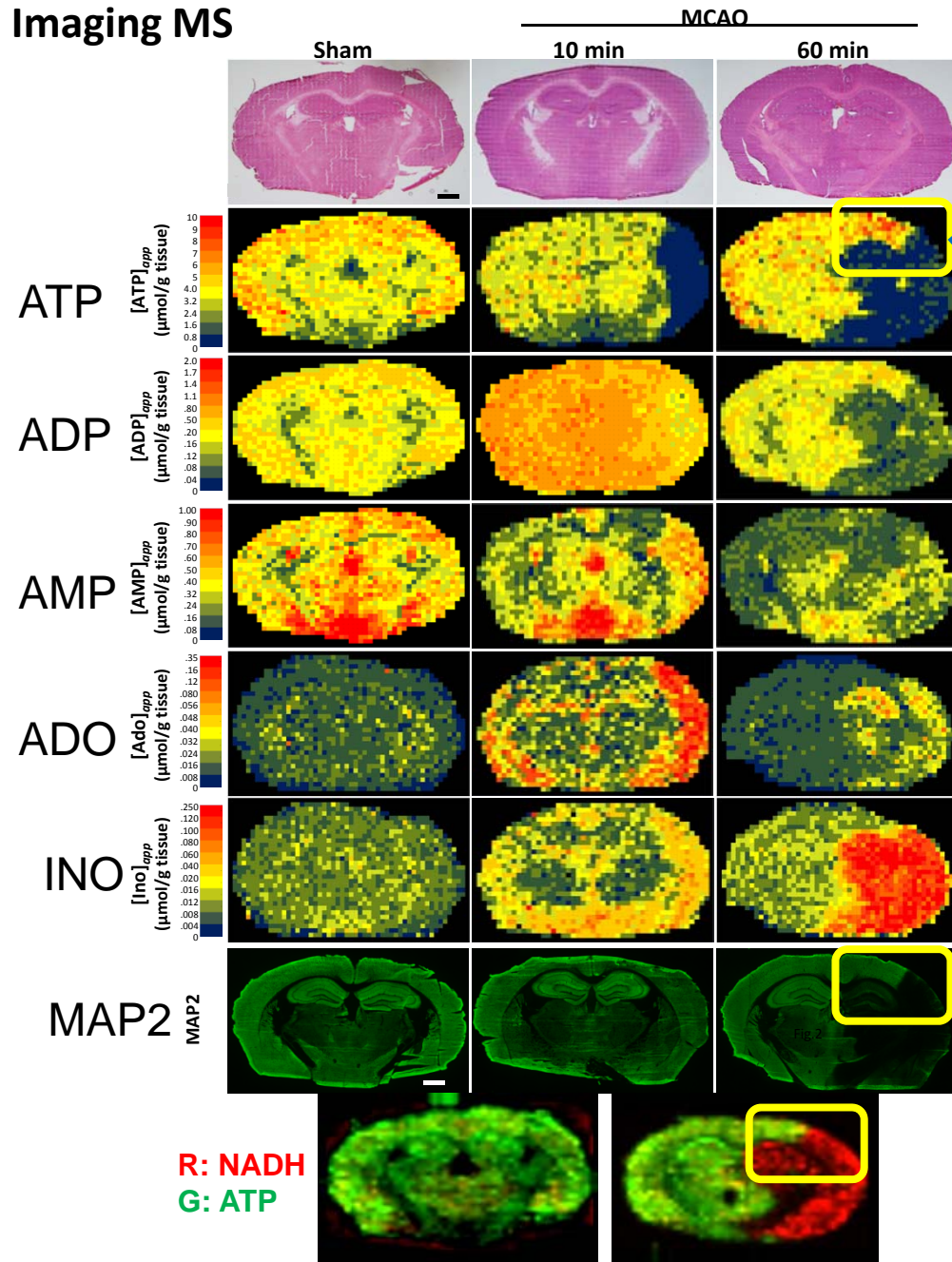
\bar{I} : the median of maximum intensities of a metabolite from all the spots in the contralateral hemisphere



Hattori, et al. Antioxid Redox Signal 2010

Morikawa, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2012

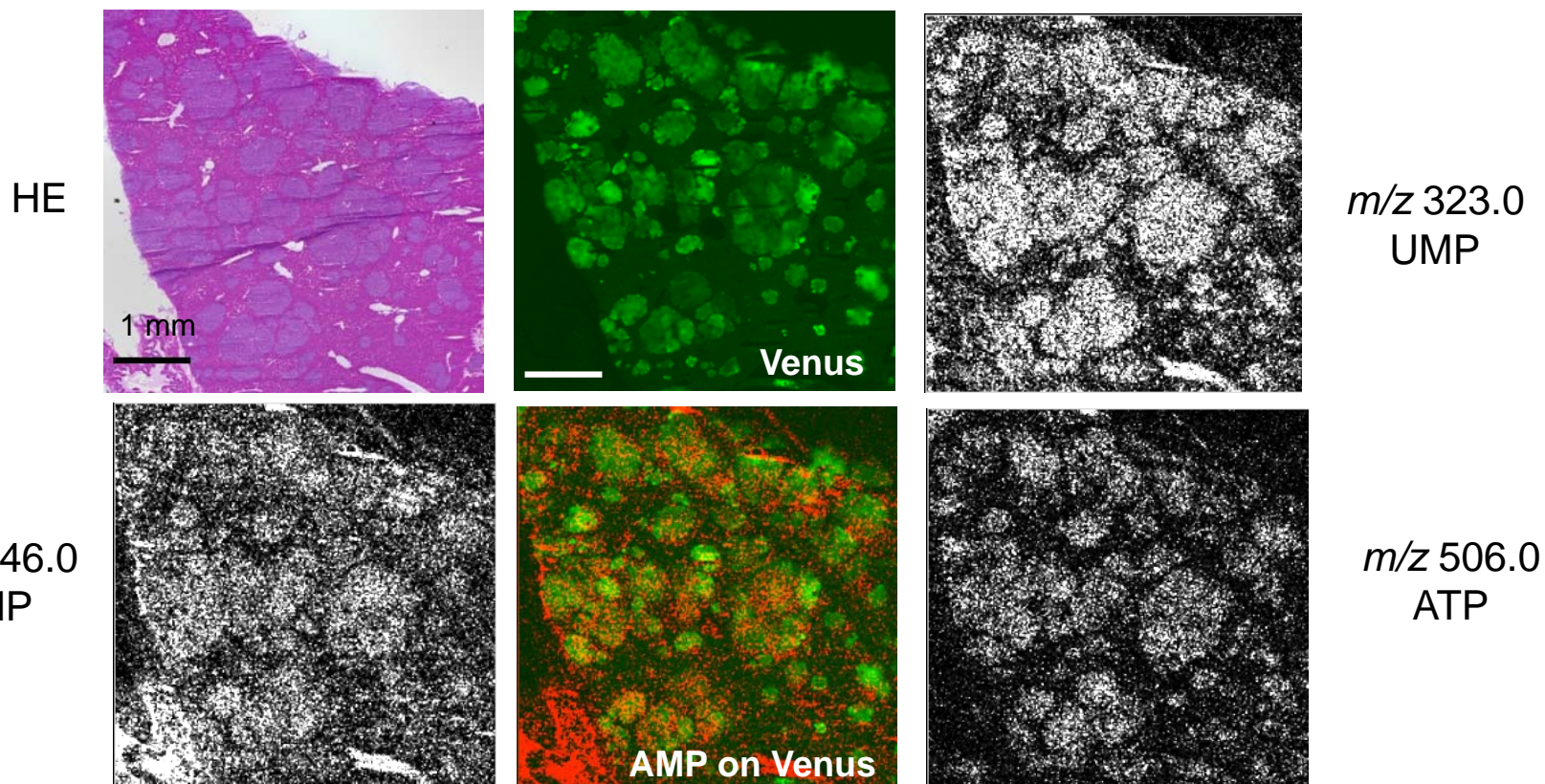
Imaging MS



マウス中大脳動脈閉塞モデル
2枚の連続組織切片で数十から100以上の代謝物の定量的イメージングが可能に

ペナンプラと呼ばれる薬剤投与で回復が期待できる領域は、血流が低下しても簡単にATPが下がらないような「しくみ」が作動していることを初めて明らかにした。

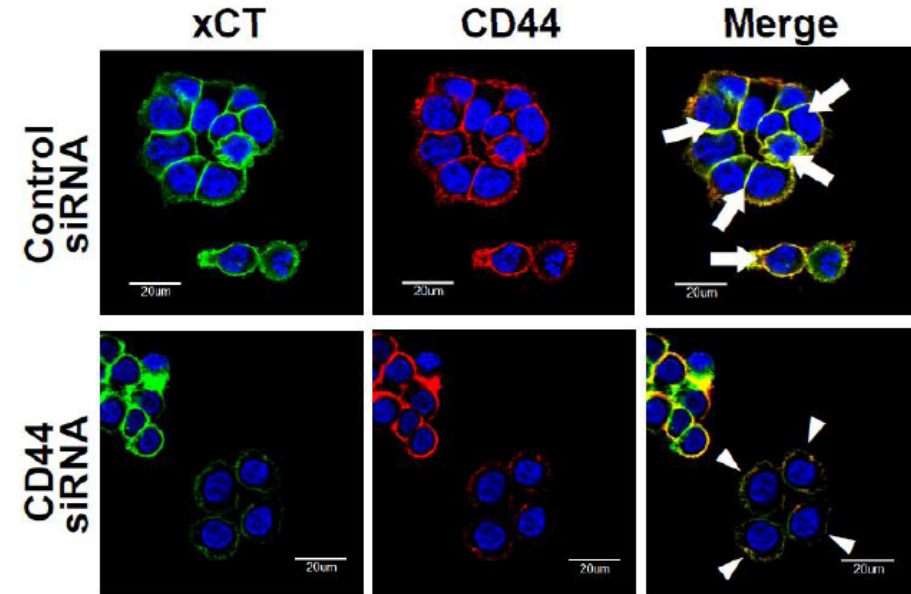
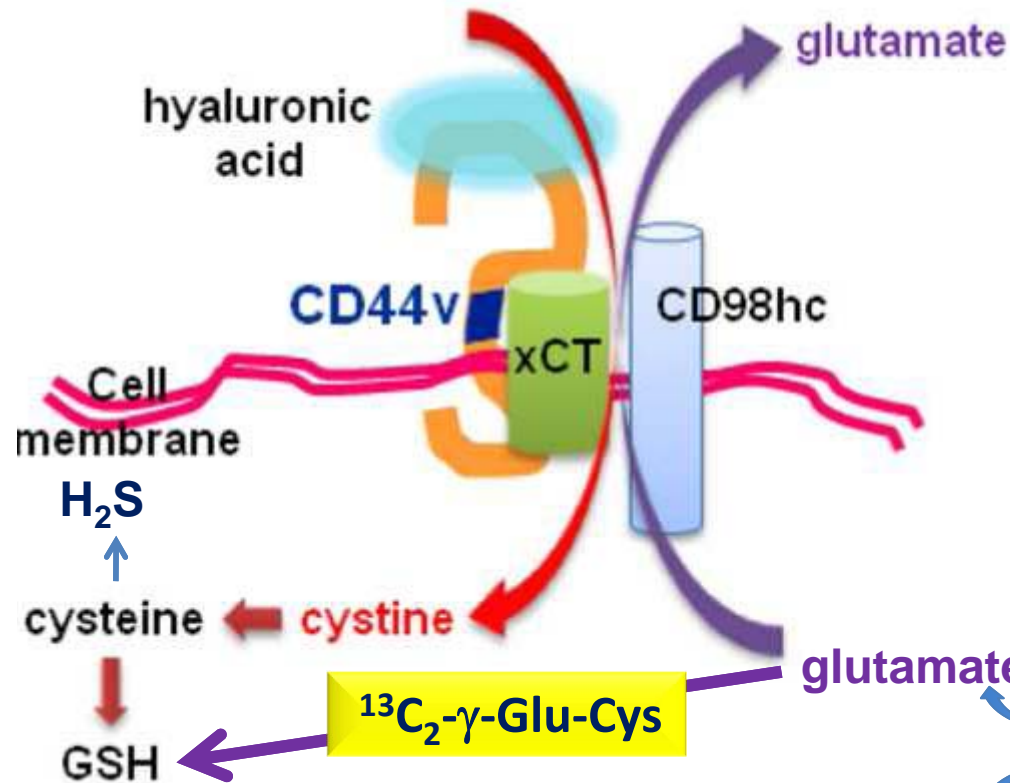
最初のAXIMAという機械の空間分解能は100-200ミクロンでした。それでもこの画像が撮れたときは驚嘆しました。



高空間分解能のImaging mass spectrometryを用いて、
腫瘍と宿主の代謝物の収奪関係や薬物の送達などを解明できる

- ✓がんにはヌクレオチド、グルタチオン等が高濃度で存在している。
- ✓がんは宿主のアミノ酸を摂取して、エネルギーマネジメントや抗酸化ストレス機構を強化して生存している。

がん幹細胞は接着分子CD44を用いてシスチン輸送体(xCT)を安定化し、細胞外のcystineを摂取することによって細胞内glutathione濃度(GSH)を高いレベルに維持している→代謝システム解析からの分子標的の特定

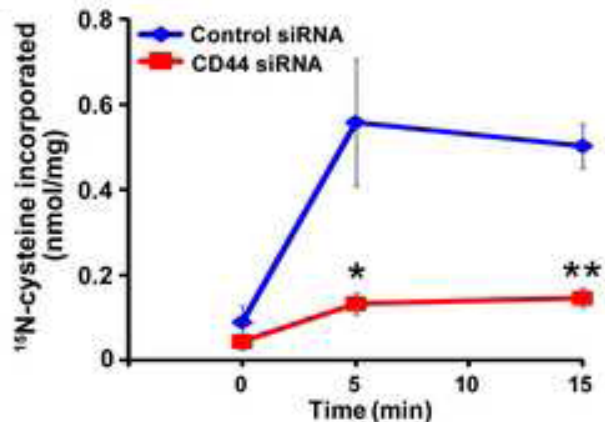


glutamate

2-oxoGlu (TCA cycle)

Pyruvate

¹³C₃-Alanine (from host liver)



¹⁵N-cystine to ¹⁵N-cysteine in CD44(+) cancer

Ishimoto et al. Cancer Cell 2011
Tamada et al, Cancer Res 2012
Yae et al. Nature Commun 2012

慶應医学部先端医科学研究所/CREST 佐谷秀行先生との共同研究

「がんの代謝」シンポジウム(平成25年1月17, 18日 慶應義塾大学医学部 信濃町キャンパス)
Round Table Discussion

(日本癌学会、JST ERATO Suematsu Gas Biology 共催 参加400名)



論点： がん、感染症などの疾患メタボローム研究を推進し、新しい疾患制御法の開発に資する医療直結連携型学際的研究拠点を構築する。

- 1 代謝研究の枠にとらわれない学際的な「疾患代謝システム研究」
- 2 セントラルドグマを超えた”Metabolic regulation of Metabolism”のメカニズムを探索し、新しい創薬標的を見出す
- 3 天然有機化学、先端計測技術、多層オミックス情報間の「ひも付け」をして「効果的な治療メカニズム」の作業仮説を立て立証する

