

ガス分子の代謝システムでの振る舞いをとらえる

# 生体内で“ガス”は何をしているのか？

私たちの体の中にはガスが存在している——と言っても、おならやげっぷの話ではない。代謝システムで生成されるさまざまなガスの、反応のスイッチをオンにしたりオフにしたりする振る舞いが、長かった沈黙の時代を経て、今、明らかにされようとしている。

## ガスバイオロジーは代謝学である！

### 目に見えず分子が小さいガスは調べる手掛かりもつかみづらい

「空気中には窒素や酸素、二酸化炭素などの気体が存在している」「私たちは酸素がなくては生きていけない」——小学生でも知っている当然の事実だ。

しかし、私たちにはこれらの気体＝ガスの存在やはたらきが、実際に見えるわけではない。人類が長い歴史のなかで試行錯誤を重ねた末に、初めて得ることができた知識だ。まだそんな知識の確立していなかった数百年前にタイムスリップして、当時の人々に「空気中には窒素や酸素、二酸化炭素があって…」と伝えても、おそらく信じてはもらえないだろう。

現代に暮らす私たちにしても、ガスに関する知識は理科の授業や書物などを通じて得たものに過ぎない。目に見えないガスには、とらえどころのなさがつきまとう。科学の世界にも、同じことがあてはまる。そんな例の1つが、代謝(\*)研究だ。

#### \*代謝

生命を維持するために生体内で行われる一連の化学反応のこと。ある物質から別の物

質を合成したり、分解してエネルギーを得たりすることで、消化や呼吸、血液の循環など、さまざまな体の機能を実現している。代謝のネットワークを図式化したものを代謝マップという。

代謝は生体内で起こる。その現場にはアミノ酸やリン酸化合物、糖などだけでなく、さまざまなガスが存在し、反応によってガスが発生することもある。そもそも、呼吸という生命の維持に欠かせない機能には、酸素と二酸化炭素というガスが重要な役割を果たしている。

代謝マップの中にもさまざまなガスの存在が見えかたの異なるのだが、それらのガスの代謝における振る舞いの研究は進んでいなかった。大きな理由は、ガスのとらえどころのなさにあった。たんぱく質ならば、分子は大きく、何と何がくっつくかを系統的に調べることができる。しかし、ガスは分子が小さく、目に見えないから、調べる手掛かりすらつかみづらいのだ。

### 脚光を浴びるNOに背を向け新たなガスの可能性を探る

慶應義塾大学の末松誠教授は、今から20年近く前、アメリカ・カリフォルニア大学サンディエゴ校に留学していた時に、代謝マップの中のガスの存在に興味を持った。

「私はそれまで臨床研究を行っていたのですが、帰国後は基礎研究に従事することに

なりました。基礎研究に必要な分子生物学が得意でなかったこともあり、不安を感じていたのですが、ほかの研究者があまり取り組んでいないテーマを見つけようと心に決めました。そんな時に、代謝マップを見ていて、ガスという切り口に引かれたのです」

代謝マップからは酸素や二酸化炭素のほか、過酸化水素、活性酸素など、さまざまなガスが体内に存在することが見てとれる。末松教授は、これらのガスの中にまだ知られていない研究の鉱脈が潜んでいるのではないかと考えたのだ。

ちょうどその頃、代謝研究の世界では、あるガスが大きな注目を集め始めていた。カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)のルイス・J・イグナロ教授らが、血液中の一酸化窒素(NO)が血管を弛緩させ、血流をスムーズにすることを突き止めたのだ。インパクトの大きさは、イグナロ教授らがこの発見でノーベル生理学・医学賞を受賞したことからもうかがえる。世界中の研究者がNOの研究を始め、そのはたらきが確かめられて、さまざまな薬品やサプリメントが開発された。

これをきっかけに、代謝におけるNO以外のガスの研究も盛んになってもおかしくなさそうなのだが、現実にはそうはならなかった。もてはやされたのはNOだけで、ほかのガスは軽視されたままだったのだ。NOが大きな可能性を秘めた鉱脈だとわかったとはいえ、ガスが扱いにくいことに変わりはない。海のものとも山のものともつかないほかのガスに手を出すよ

#### 研究総括

#### 末松 誠 すえまつまこと

1988年慶應義塾大学大学院医学研究科所定単位取得退学。同大学医学部内科学教室助手、カリフォルニア大学サンディエゴ校応生体工学部への留学などを経て2001年より慶應義塾大学医学部医化学教室教授。07年より同大学医学部長。09年よりERATO「末松ガスバイオロジープロジェクト」研究総括。

ガスバイオロジーで新たな世界へ挑みます。



り、成果の見えそうなNOを扱ったほうが成功の確率は高そうだ。しかし、末松教授は、脚光を浴びているNOにはあえて背を向け、別のガスの可能性を探り始めた。

## 肝臓の毛細血管をCOが拡張させていた

末松教授が目をつけたのは一酸化炭素(CO) (\*\* )だ。血液中のヘモグロビンが、酸素を運ぶ役割を終えて肝臓で分解されて捨てる時、COが発生することに着目した。

### \*\*一酸化炭素 (CO)

常温、常圧ではガスとして存在する。無味、無臭。不完全燃焼の際に発生し、血液中のヘモグロビンと結合して酸素を運びにくくするため、体の各所で酸素が欠乏する一酸化炭素中毒を引き起こす。

体に害を与えそうなイメージのあるCOだが、末松教授は、一連の代謝の最後の反応で発生したガスであるCOは、きっと何かの役割を果たしているはずだと考えた。早速、COを作る酵素を阻害したマウスを作り、観察してみたところ、肝臓の類洞と呼ばれる毛細血管が細くなり、一部では血液が流れなくなってしまった。このことから、ヘモグロビンが分解されて発生したCOは、血液の中に溶け、血管を拡張するはたらきをしているのではないかと推測した。

実際に肝臓の血液を調べてみたところ、確かにCOが存在する。そのメカニズムを探ったところ、COには、類洞の血管となる伊東細胞と呼ばれる細胞を弛緩させるはたらきがあり、それによって血管が拡張し、血液が流れやすくなることがわかった。

「それまで、類洞血管のように細い血管は拡張したり収縮したりしないと考えられてきました。しかし、まったく注目されていなかったCOが、そんな重要な役割を果たしていたのです」

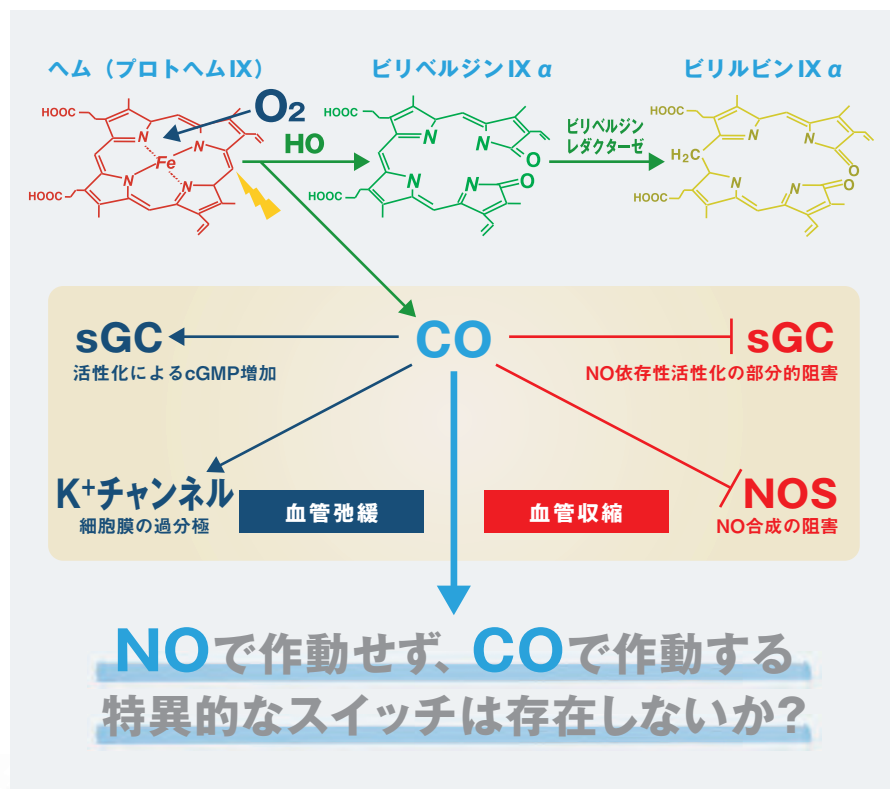
この成果は1995年に発表され、注目を集める。こうして、末松教授のガス研究は順調なスタートを切った。

## ガスバイオロジーという新たな世界へ

それから数年後、末松教授の研究チームは、COについてさらに興味深い現象を発見した。脳では、COが血管を収縮させるという、肝臓とは正反対のはたらきをしていたのだ。確かめてみたところ、NOも関係した意外な

## 肝臓で生成されるCOが血管を拡張することを発見

ヘモグロビンの構成分子であるヘムが体内で分解される時にCOが発生する。COは、肝臓では、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) とよばれる酵素が受容体となり、そのはたらきが活性化することで類洞の血管を構成する伊東細胞を弛緩させ、血液を常に流れやすくしている。一方、脳では、COが、血管を弛緩させるNOの合成やその働きを阻害することで、結果的に血管を収縮させている。



事実が明らかになった。

NOに脳の血管を拡張するはたらきがあることはすでに述べたが、脳ではCOがNOの合成に関わるNOS(一酸化窒素合成酵素)とよばれる酵素のはたらきを阻害していた。そのために血管が収縮してしまっていたのだ。

末松教授は2005年にこの成果を発表し、学会に参加した。代謝においてNOだけでなくCOも重要な役割を果たしていると認められると思いきや、意外にも反応は冷ややかだった。主役はあくまでもNOで、COは脇役として認めてやるという雰囲気だったのだ。

そうみなされたのにも理由がある。脳でCOが血管を収縮させるのは、受容体となる酵素のはたらきのスイッチをオフにするからだが、NOは同じ酵素のスイッチをオンにすることで血管を拡張させる。そして、そのはたらきはNOのほうがCOよりもかなり強いのだ。これではNOが主役と言われても仕方がない。しかし、もしもNOでは作動せず、COなら作動するスイッチの存在が確かめられたなら、COも主役だと証明できるはずだ。

この時、末松教授の頭にあったのはCOだけではない。代謝にかかわるあらゆるガスを含めた、ガスバイオロジー (\*\*\*) という新しい世界が開けていた。

### \*\*\*ガスバイオロジー

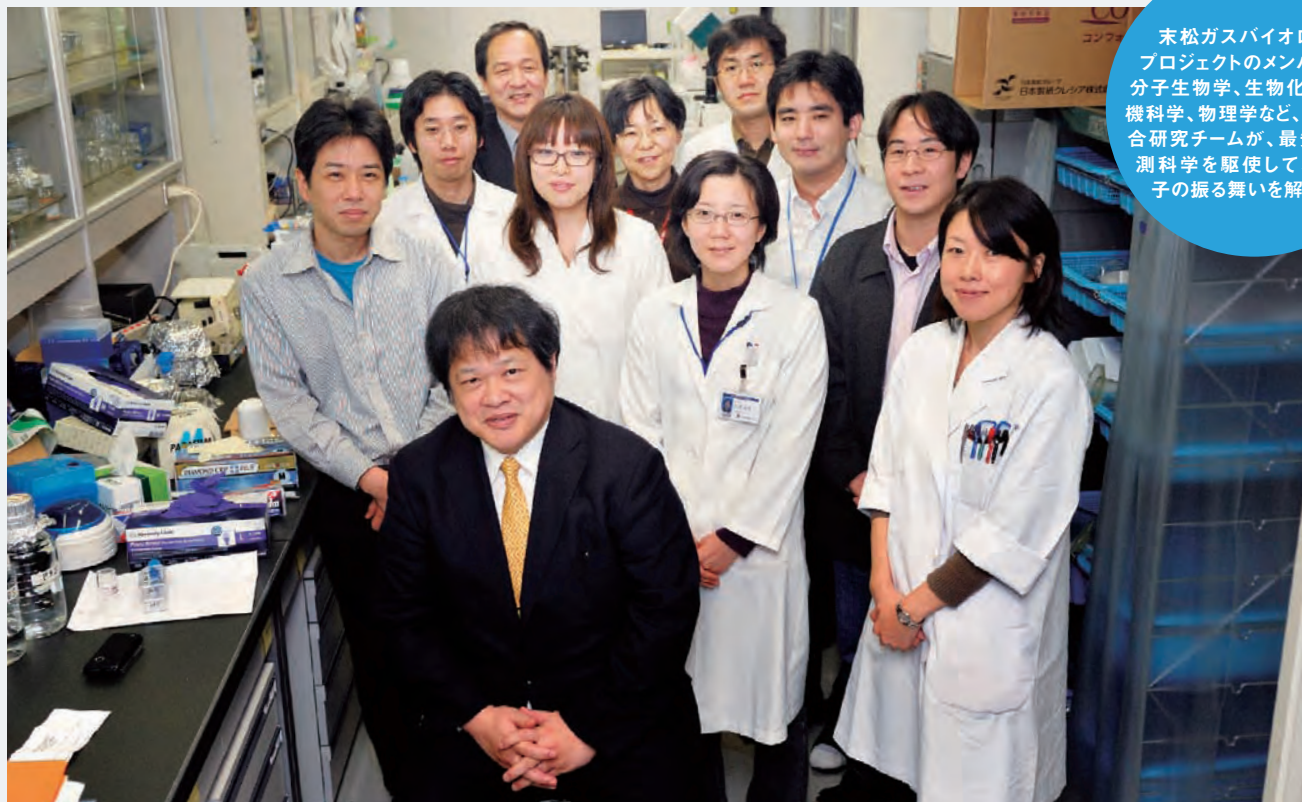
ガス分子による生態制御の生物学。生物の代謝機構にガス分子がどのように関わっているかを解明し、ガス分子によって体内のさまざまな代謝をコントロールする技術を開発して、医療への応用を図る。

「代謝マップからは、NOやCOだけではなく、たくさんのガスが存在していることがわかります。これまでは、そのはたらきはほとんど省みられていませんでした。そうしたさまざまなガス分子の振る舞いを包括的・体系的にとらえられれば、今よりもっと精密な代謝マップができて、医療にも役立つと考えたのです」

こうして末松教授のガス研究は、ガスバイオロジーという新たな世界を開拓していくことになった。

ガス分子の代謝システムでの振る舞いとらえる

## 生体内で“ガス”は何をしているのか？



末松ガスバイオロジープロジェクトのメンバーたち。分子生物学、生物化学、計算機科学、物理学など、異分野融合研究チームが、最先端の計測科学を駆使して、ガス分子の振る舞いを解明する。

## ガス分子の振る舞いを包括的・体系的にとらえるために

### COの“足跡”を手掛かりにスイッチを見つけ出す

末松教授の研究チームは、早速、NOで作動せず、COなら作動するスイッチの探索に取り組んだ。それにはまず、COがどんな受容体と反応し、スイッチの役割を果たすのかを確かめる必要がある。

しかし、これは簡単なことではない。そもそも、代謝におけるガスの研究が進まなかった原因は、ガスのとらえどころのなさにある。COが受容体と反応している現場を直接、押さえることができれば話は簡単だが、小さな分子であるガスの姿を見ることは難しい。そんな、ガス研究の最大の関門をクリアするために用いたのが、メタボローム解析(\*\*\*\*)の技術だ。

#### \*\*\*\*)メタボローム解析

代謝産物を網羅的に解析すること。全成分解析ともいう。代謝産物の分離技術であるクロマトグラフィー、電気泳動、分離した代謝産物の解析技術である質量分析など、さまざま

な技術を組み合わせた手法の開発が進められている。

「COの水溶液を細胞にかけ、その前後で代謝産物にどんな変化があったかを網羅的に調べます。変化のあった代謝産物は、いわばCOの“足跡”のようなもの。これを手掛かりにすれば、COによってスイッチが入った酵素が確かめられるというわけです」

この手法を用いてマウスの肝臓の細胞でデータを取り、分析を重ねた結果、COが、含硫アミノ酸の代謝に関わるCBS(Cystathionine  $\beta$ -synthase)という酵素のはたらきを阻害する——すなわちスイッチをオフにすることを突き止めた。そして、このスイッチが体にどんな影響を与えるかを調べたところ、胆汁分泌機能のコントロールにかかわっていることも明らかになったのだ。一方、NOのCBSに対する反応を確かめたところ、スイッチとはならなかった。こうして、COはCBSのスイッチであり、胆汁分泌機能コントロールの主役としての役割を担っていることが明ら

かになった。

成果はそれだけではない。とらえどころのないガスであるCOの受容体を、足跡を手掛かりに突き止め、体への影響を明らかにできたことで、COに限らずさまざまなガス分子の振る舞いを包括的・体系的にとらえ、ガスバイオロジーを進展させる道筋が、明るく照らし出されたのだ。

### 代謝産物の包括的・定量的な解析に世界で初めて成功

ガスバイオロジー進展のために大きな柱となっているのが、2009年に発足したERATO「末松ガスバイオロジープロジェクト」だ。このプロジェクトは、3つのグループによって進められている。

そのうちの1つ、バイオイメージングコアグループでは、メタボローム解析技術と質量分析イメージング(\*\*\*\*\*)技術とを組み合わせ、ガス分子の振る舞いの可視化に取り組んでいる。

\*\*\*\*質量分析イメージング

試料上の物質とその分布情報を、質量に基づいて同定し、画像を得ること。分子をイオン化できるマトリックスと呼ばれる低分子化合物を、調べたい試料切片にドットプリントし、レーザー照射することで、イオン化された分子の情報を収集する。☑

ている。

たんぱく質の場合は、分子と分子の相互作用を明らかにして、ある分子をエサのように使ってほかの分子を“釣る”ことで、何と何がくっつくのかを系統的に知ることができる。「ガス分子は、同じような方法をとるのは難しいと思われていました。しかし、ガス分子

メディカルアプリケーションコアグループの目的は、病態モデルにおけるガス分子の役割を解明し、新たな医療につなげることだ。例えば、がん細胞のサイズが大きくなるとその細胞の中は低酸素になる。そこで引き起こされる代謝の変化が、がん細胞が生き延びるために有利にはたらくことがわかっ

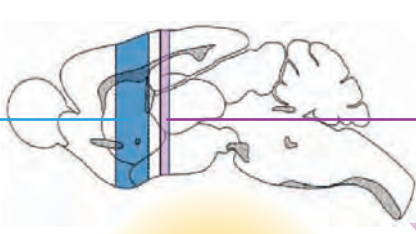
空間的非標識代謝システム解析技術

マウスの脳組織を凍結して組織の切片を採取し、質量分析 (MS) イメージング技術によって切片上の物質の分布のイメージング画像を得る。それだけでは異なる個体から採取したサンプル同士の比較は難しいが、同一マウスから採取したやや厚めの切片を用いて、網羅的メタボローム解析技術によって切片に存在する代謝物の総量を定量的に決定し、イメージング画像のデータと複合的に解析を行うことで、異なる個体間の比較検討を可能にした。

網羅的メタボローム解析技術



マウスの脳



質量分析 (MS) イメージング

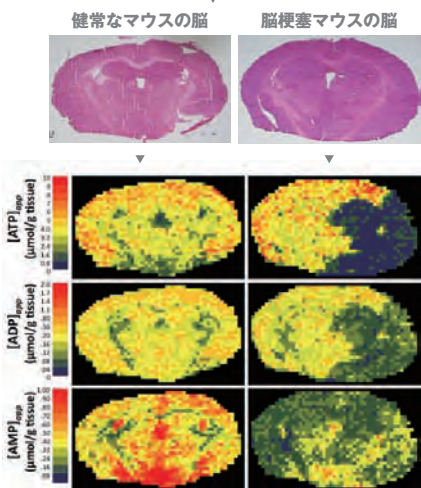


そして、2つの技術を融合させた「空間的非標識代謝システム解析技術」によって、代謝産物がどこにどのくらい産出しているかを包括的かつ定量的に計測し、解析することに世界で初めて成功した。この技術を用いて脳梗塞を起こしたマウスの脳の様子を調べ、壊死を起こしている脳細胞と、壊死直前でとどまっている脳細胞とでの代謝反応の違いを明らかにしている。将来、脳梗塞が起こった時に代謝反応を活発にさせて、細胞の壊死を最小限にとどめることにもつながる成果だ。

さらに何よりも、この手法を活用すれば、体のさまざまな部位の代謝の様子を明らかにして、ガスバイオロジーを飛躍的に進展させることができるだろう。

“がんを治すガス”が実現する可能性も

このプロジェクト内のケミカルバイオロジーコアグループでは、ガス分子の受容体を系統的に探索する手法の開発に取り組ん



脳梗塞を起こしたマウス(右)と健康なマウス(左)とでの脳のイメージング画像。ATP、ADP、AMPという代謝産物ごとに比較することができる。

も、鉄などの金属を中心を持つ物質とくっつきやすいことがわかってきたので、そうした物質を利用すれば、ガス分子の受容体を“釣る”ことができ、系統的な探索も可能になるのではないかと考えているのです」

てきた。そのメカニズムを明らかにできれば、新たながん治療が開けるものと期待される。

生体内のガスの振る舞いが明らかになれば、例えば“ガスの薬”も十分に実現可能だ。「ガスの薬は、固体や液体の薬に比べて体に効くスピードがはるかに速いと考えられます。それはメリットになるでしょうが、反面、速すぎないようにコントロールする難しさもある。そのテクノロジーが確立すれば、薬として使えるようになるでしょう」

「他の研究者が取り組んでいないテーマに進もう」——そんな思いから始まった末松教授のガス研究は、長い沈黙の時代にあった生体内のガスの振る舞いを明らかにし、ガスバイオロジーという分野を開いて、やがては代謝研究の全体像を書き換え、新たな医療への道筋も示そうとしている。

「がんはガスで治る」  
「COのサプリメントが健康の源」  
今は荒唐無稽に聞こえるそんな言葉が、小学生でも知っている常識になるのも、遠い日のことではないかもしれない。☑