AMED-CREST

疾患代謝

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

【研究開発目標】

疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出

研究開発総括（PS）

清水 孝雄

国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長

本研究領域は創薬・診断・予防といった医療応用を見据え、生体内化合物の動態解析を出発点とした、疾患を反映する代謝産物等の探索およびその情報に基づく疾患制御標的分子の分析を加速する技術の創出を目的とします。具体的には、メタボロミクスをはじめとするオミクス解析等による疾患関連因子のプロファイリングとその分析・同定に資する技術を開発します。また、見出された因子に関係するタンパク質等の分子を同定する技術を構築します。さらに、これらを基盤としてヒトの疾患制御の概念実証を行うことにより成果の医療応用を目指します。

本研究領域では、複数の研究課題が共通の技術目標のもとで推進されるべく、その技術の構築に向けて一体的に運営します。さらに、対応するJSTさきがけ研究領域とも緊密に連携し、相互の技術の向上を図ります。なお、成果の迅速な臨床応用に向けて、必要に応じて他の創薬関連プログラム等との連携を実施します。

アドバイザー

阿部 啓子
東京大学大学院農学生命科学研究科
特任教授

上村 大輔
神奈川大学 特別招聘教授

小田 吉哉
東京大学大学院医学系研究科
特任教授

佐藤 孝明
株式会社島津製作所 フェロー／同
基盤技術研究所ライフサイエンス研究所
所長

鈴木 蘭美
ヤンセンファーマ株式会社
メディカルアフェアーズ本部 本部長

高井 義美
神戸大学大学院医学研究科
特命教授

高木 利久
富山国際大学 学長

長野 哲雄
東京大学 名誉教授／同
創薬機構 客員教授

成宮 周
京都大学大学院医学研究科
メディカルイノベーションセンター長／同
特任教授

西島 正弘
昭和薬科大学 名誉教授

松澤 佑次
一般財団法人住友病院
名誉院長・最高顧問

AMED-CREST

平成25年度採択

疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用

青木 淳賢
東北大学大学院薬学研究科 教授

リゾリン脂質が第二世代の脂質メディエーターとして様々な生命現象や疾患に関与することが明らかにされつつあります。このようなリゾリン脂質メディエーターにはリゾホスファチジン酸、スフィンゴシン1リン酸、リゾホスファチジルセリンなどがあります。本研究では様々な臨床検体中のリゾリン脂質を高感度に測定することで、疾患のバイオマーカーを見出し、さらに創薬に応用することで医療に貢献することを目指します。

「H29 年度 LEAP 採択のため終了」

生理活性代謝物と標的タンパク質同定のための基盤技術の創出

袖岡 幹子
理化学研究所袖岡有機合成化学研究室
主任研究員

有機合成化学とラマン分光、質量分析を基盤とした新しいスクリーニング法の開発を行います。小さなタグを導入したプローブ分子を用い、タグのもつ特徴的なラマン散乱ピークを指標に、複雑な混合物の中からタグのついた分子やペプチド断片を探し出す方法を確立します。また、そのために必要なプローブ分子の合成法や化学的手法の開発も行い、生物活性低分子化合物の標的タンパク質および結合部位の同定や、未知の代謝物の同定をめざします。

生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発

新井 洋由
東京大学大学院薬学系研究科 教授

本研究では、細胞膜リン脂質脂肪酸鎖およびイノシトールリン脂質（PIPs）の代謝に焦点をあて、疾患を反映する膜リン脂質代謝産物の探索とその情報に基づく疾患制御標的分子の分析を加速する技術を創出します。さらにメタボリックシンドローム、がん、またこれら疾患の基盤病態である炎症に対して、生体膜リン脂質代謝の破綻という新しいコンセプトに基づく治療標的・バイオマーカーの探索を行います。

医歯工連携によるユーザーフレンドリーなメタボロミクス技術の開発ならびに生活習慣病研究への応用

福崎 英一郎
大阪大学大学院工学研究科 教授

代謝物の網羅的な解析（メタボロミクス）は様々な疾患研究を大きく進める鍵技術として期待されています。本研究では疾患研究者（医学、歯学）と技術開発者（工学）との密接な連携により、疾患研究者自身が手軽に運用できるメタボロミクス解析システムを開発します。新技術を用いて「糖尿病 / メタボリックシンドローム / 歯周病 / 動脈硬化の連関の病態解明」と「唾液サンプルを用いた歯周病由来慢性炎症バイオマーカー探索」を推進します。

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

曽我 朋義
慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授

本研究ではまず、生体や細胞に存在する数千種類の代謝産物を一斉に測定する技術を高性能化し、世界最先端の代謝解析技術を開発します。本技術をがん研究に応用し、がんが増殖するために用いる代謝経路や代謝産物を特定し、その代謝経路を遮断することによってがん細胞を死滅させる方法の基礎技術を開発します。またがんで特異的に増加する代謝産物を見ることによって、がんがどこにあるか判定する画像診断技術も開発します。

PLA2 メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築

村上 誠
東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター 教授

従来の脂質研究は代謝酵素や受容体の各論的研究に留まり、疾患と関わる脂質経路の総合理解が不十分でした。本研究では、脂質代謝の最上流酵素ホスホリパーゼ A2 群とその下流の酵素・受容体の遺伝子改変マウスを網羅的に活用し、これにメタボロミクス、一細胞テクノロジー、構造生物学を展開することで、疾患に固有の脂質経路の同定を目指します。これを通じて、特定の脂質経路を標的とした新たな疾患制御技術の創成を試みます。

平成26年度採択

ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究

上杉 志成
京都大学化学研究所 教授

私たちの身体に内在する脂質分子には隠れた生理活性が存在しています。それらの新機能を発掘し、標的分子を見つけ、その新機能のみを合成化合物で調節すれば、基礎研究と創薬研究の両方に貢献できます。私たちは、ビタミン D とアシルドーパミンという二つの脂質分子の新機能を発掘しました。この新機能を分子レベルで理解し、合成化合物で調節します。本研究は、代謝疾患やがんの理解と新規治療法に新たな考え方をもたらします。

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

加部 泰明
慶應義塾大学医学部 准教授

疾患で変動する代謝物には予想外の標的分子に結合しシステム全体を制御することにより恒常性維持や病態形成に寄与することが予想されますがその全貌は不明です。本研究課題ではこのような代謝システム制御分子の機能を解明し、その機能制御能を持つ代謝物に着想した創薬研究を推進します。世界最先端の定量的質量イメージングによる代謝システム動態の可視化技術、ナノテクノロジー、構造生物学を結集して研究を推進します。

臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用

浦野 泰照
東京大学大学院薬学系研究科 教授

本研究では、生細胞の持つ様々な代謝酵素活性を可視化する大規模蛍光プローブライブラリーを、独自の設計法を駆使して作製します。次にこれをヒト臨床新鮮検体へと適用し、がんや動脈硬化巣の疾患部位が有するライブ代謝反応面での特徴を明らかにし、疾患の超早期発見を可能とさせるイメージング診断薬や、副作用の少ない特異的治療薬を開発し、診断と治療の一体化を実現する革新的な新医療技術を創出することを目指します。

パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定

服部 信孝
順天堂大学大学院医学研究科 教授

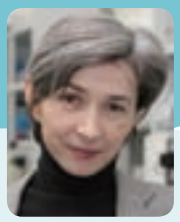
超高齢化によりパーキンソン病（PD）患者数は増加し、医療・介護費増大の原因になっています。本研究では我が国の高い人種均一性を生かし、早期診断による早期治療介入を目指して、血漿中の代謝産物を広く調べ、早期診断可能な候補バイオマーカー（BM）を決め、脳・iPS 細胞等で妥当性を確認し、それらを組み合わせてキットにし、診断に役立てます。また BM を指標とする化合物検索により新薬候補を決め、治療薬への可能性を調べます。

オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築

大野 博司
理化学研究所生命医科学研究センター
チームリーダー

近年アレルギー疾患は増加の一途をたどり、国民病とも言われています。アレルギーは遺伝的要因と環境要因の複合により発症すると考えられ、環境要因の中でも特に腸内細菌とその代謝物の重要性に注目が集まっています。また、母乳中の代謝物の役割も着目されています。本研究では、これらの代謝物の網羅的かつ高精度の解析から、アレルギー発症・増悪因子となるバイオマーカー候補の同定を目指します。

腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用



ファガラサン・シドニア
理化学研究所生命医科学研究センター
チームリーダー

腸内容物には 1000 種類以上の細菌が含まれており腸内細菌叢と呼ばれる体内環境を形成しています。免疫システムは腸内細菌叢に多大な影響を及ぼし、腸内細菌叢は代謝産物を産生・制御することにより消化・神経内分泌・高次脳機能といった主要な生理機能に影響を与えています。我々の目的は、免疫不全に起因する腸内細菌叢の変化がどのように代謝産物を変化させ、代謝異常症候群や脳疾患の発生につながるのかを明らかにすることです。

包括的メタボロミクス・ターゲットプロテオミクスによるがん診断・薬効診断マーカー探索と革新的統合臨床診断ネットワーク構築

吉田 優
神戸大学大学院医学研究科 准教授

本研究では、臨床情報や検体採取条件、保存情報など標準作業手順が明らかな質の高い臨床検体を用いて、代謝物・タンパク質分析を行い、がん診断、薬剤効果や毒性を予測するマーカーを探索・検証します。さらに、発見したマーカーを微量の血液で測定できる医療機器の開発を行い、その自動化を推し進めます。また、医療クラウドシステムの可能性を模索し、革新的統合臨床診断ネットワークのモデルシステムを構築します。