

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者： 曾我朋義（慶應義塾大学 先端生命科学研究所）
4. 研究開発の成果

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。平成 27 年度の開発状況は以下の通りである。

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。

がんの代謝を解明するためのメタボローム、プロテオームおよびイメージング質量分析の測定技術の基盤技術の開発を行った。メタボローム測定法に関しては、高感度化を達成するため、シーソース CE-MS の開発に取り組み、陰イオン性代謝物についても、放電を抑制するスプレー法を開発することにより、10 倍程度の高感度化が可能になった。また CE-MS メタボローム解析で得られた各質量分析計のデータを正確にかつ迅速に解析するソフトを開発した。プロテオーム測定に関しては、①標的とする代謝酵素を定量するために必要である標準ペプチド 320 種類の合成、②たんぱく質をトリプシン消化したペプチドの回収率を数倍向上する前処理法の開発、③LC/MS で得られたクロマトグラムのピークを迅速かつ正確に測定するデータ解析プログラムの開発を行った。組織や細胞内の代謝物の局在を可視化するイメージング質量分析法の開発を行い、試料前処理法の開発によって、高感度化が達成され、幾つかの代謝物の腫瘍組織内の分布を観察することが可能になった。

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。

大腸がんの創薬探索については、マルチオミクスと細胞生物学的手法を用いて、大腸がん患者から採取されたがんおよび正常組織の解析および大腸マウスモデルである Apc 変異マウスの組織の解析により、がん遺伝子の X が、160 種類の代謝酵素とトランスポーターを制御して、215 の代謝反応に関与し、大腸がんの代謝を制御していることを見出した。X をノックダウンすると大腸がん細胞の増殖も抑制されることを確認し、X 代謝パスウェイのターゲットである 160 種類の代謝酵素とトランスポーターが創薬標的になるか検証する予定である。

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。

膵臓がんの PET 診断法の開発については、PET プローブ候補物質である 129 種類の物質を尾静注した膵臓がん細胞移植モデルマウスから膵臓、肝臓組織を採取し、メタボローム解析から、膵臓がん組織で特異的に蓄積した 6 種類の物質を特定した。さらに、単独投与の実験も行い、蓄積が顕著であった 6 種のうち 2 種類が腫瘍集積 5%以上と高いことが判明した。この 2 種類について ^{14}C 標識体を作成し、膵臓がん細胞移植モデルマウスで腫瘍部位を明瞭に示すことに成功した。しかし、他の種類の膵臓がん細胞を移植したマウスや膵臓がん自然発生マウスでは、腫瘍への集積が低いことも判明した。今後、臨床試験で有用性を確認する予定である。