

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
3. 研究開発代表者： 慶應義塾大学医学部・専任講師・加部泰明
4. 研究開発の成果

本研究課題は、疾患などによって変動・制御される代謝システム制御分子に関して、その受容体候補探索を活用し、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。これを遂行するために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、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) 低分子代謝物などの特異的受容体候補を細胞・組織から探索可能な 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解析技術、を駆使する事により以下の4つの実施項目を推進している。

- 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

平成 27 年度の研究成果としては、特に研究項目①の天然有機化合物の受容体候補の膜タンパク質 PGRMC1 の X 線結晶構造解析を行い、世界に先駆けてその詳細な分子構造を明らかとした(*Nat Commun*. B:11030, 2016)。PGRMC1 は難治性がんを含む多くの悪性腫瘍で高発現している膜結合性ヘムタンパク質であり、がん細胞の増殖に関与すると考えられていたが、その機能の詳細は不明であった。我々の解析から、PGRMC1 はヘムにより重合化して、がん増殖に関わる EGFR と会合して、これによるがん増殖シグナルを増強するとともに、さらに重合化した PGRMC1 は薬物代謝酵素シトクロム P450 とも会合して抗がん剤の分解活性を増強して、がん細胞の薬剤耐性を促進することを見出した (図 1)。このような PGRMC1 の新規の構造情報を基に、現在これに結合してその機能を阻害する天然化合物を見出しており、この知見をベースに新たな抗がん剤の開発を推進している。一方、研究項目④では細菌特異的代謝物・環状ジヌクレオチド bis-(3'-5')-cyclic dimeric guanosine monophosphate (c-di-GMP)が宿主の造血幹細胞システムに影響を及ぼす分子であることを見出した(*Cell Rep* 11:71-84, 2015)。感染に対して速やかに末梢免疫細胞を増加させることは生体防御に必須で、その際、骨髄などの造血組織による免疫細胞産生が重要な役割を果たすことが知られている。今回 c-di-GMP という細菌特異的代謝物が宿主側の受容体 STING を介して造血幹・前駆細胞全体の増殖や遊走、あるいは微小環境・ニッチの機能を低下させる新たな制御因子であることを明らかにした (図 2)。本研究が明らかにした造血幹細胞システムに備わる外来微生物由来代謝物へのセンサー分子機構の理解に基づいて、STING 経路の操作による各種感染病態の克服を見据えた研究開発を推進している。

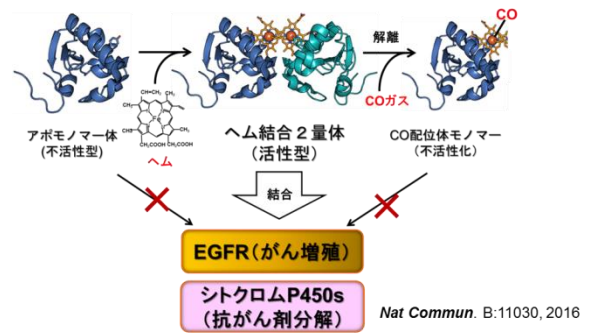


図1 PGRMC1の構造情報とがん増殖機能の解明

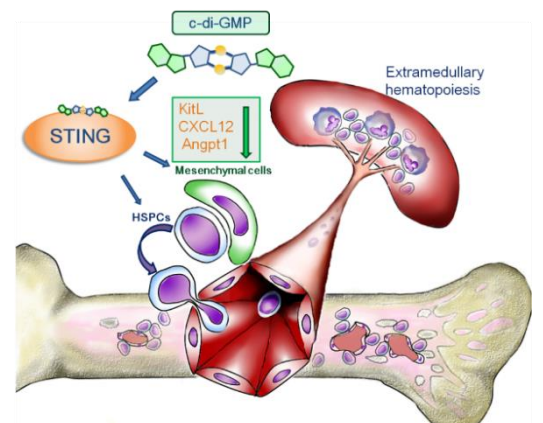


図2 c-di-GMPを介した感染時の造血幹細胞システムへの変容誘導機構の解明