

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism

研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 開発課題名： (日本語) 代謝解析技術の高性能化および抗がん剤候補、PET プローブ候補の探索
(英語) Development of metabolome analysis method, anti-colorectal cancer drug targets and PET probe for pancreatic cancer imaging

研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga

分担研究 開発課題名： (日本語) イメージング質量分析による創薬候補の探索
(英語) Imaging mass spectrometry of target metabolites as drug candidates

研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 准教授 新聞 秀一
(英語) Osaka University, Associate Professor, Shuichi Shimma

- 分担研究 (日本語) 臨床試料や臨床情報の収集、病理学的解析および創薬候補の探索
 開発課題名: (英語) Collection of clinical samples and clinical information, clinicopathologic analysis for them and exploratory research into drug discovery
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野
 ユニット長 谷内田真一
 所属 役職 氏名: (英語) Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Laboratory Head, Shinichi Yachida
- 分担研究 (日本語) がんの新規 PET プローブの開発
 開発課題名: (英語) Development of new PET probes for cancer diagnosis
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所分子
 イメージング診断治療研究部 チームリーダー 辻 厚至
 所属 役職 氏名: (英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Team leader, Atsushi Tsuji
- 分担研究 (日本語) がんモデルマウスによる化学療法および PET 診断プローブの開発
 開発課題名: (英語) Development of novel cancer therapy and diagnostic PET probe using a murine cancer model
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学部附属病院 講師 伊地知秀明
 所属 役職 氏名: (英語) The University of Tokyo Hospital, Lecturer, Hideaki Ijichi
- 分担研究 (日本語) 大腸がんモデルマウスによる創薬開発
 開発課題名: (英語) Drug discovery using mouse models of colorectal cancer
- 研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター 研究所 分子病態学部 部長 青木正博
 所属 役職 氏名: (英語) Division of Molecular of Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute, Chief, Masahiro Aoki

II. 成果の概要 (総括研究報告)

近年、がん細胞は、正常細胞とは異なった代謝経路 (ワールブルグ効果と言われる解糖系の亢進など) 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判明し、がん特異的な代謝経路を標的とした創薬開発が盛んに行われている。しかし、がんが代謝をリプログラミングする詳細な分子メカニズムは未だに不明である。そこで、我々は、大腸がん患者 275 例から採取されたがん組織と正常組織のメタボローム解析、トランスオーム解析、がん遺伝子、がん抑制遺伝子の変異解析 (分担者の谷内田ら担当)、DNA メチル化解析、さらには、分担者の青木らが準備した大腸マウス

モデルである **Apc** 変異マウスの組織のメタボローム解析、トランスオーム解析によって、①大腸がんの代謝は、良性腫瘍の段階で変化し、ステージが進行しても変化しない、②代謝の変化は、がん細胞のみならず間質でも起きている（分担者の新聞らが測定）、③大腸がんの進展に関与する **APC**、**KRAS**、**P53** などの遺伝子の変異では、代謝は変化しない。④大腸がんでは、良性腫瘍の段階でミトコンドリア異常が起きていること、⑤ミトコンドリアの生合成およびメンテナンスに関する転写因子、転写活性化因子などの遺伝子発現が、大腸がん組織では、軒並み低下していることを見いだした。我々は、がん化に関与する転写因子である **X** 遺伝子が、大腸がん組織では、7 倍発現が上昇しており、**X** は、ミトコンドリアの生合成およびメンテナンスに関する転写因子などの遺伝子発現を制御しているばかりでなく、少なくとも 215 種類の代謝反応に関与し、大腸がんの代謝をグローバルに制御していることを見いだした。

次に、大腸がん培養細胞を用いて、治療標的の探索を行った。**X** をノックダウンすると予想通り、大腸がん細胞の増殖が抑制された。しかし、**X** は低分子が入るポケットがほとんどないため、有望な創薬候補はまだ開発されていない。我々は、**X** の標的である代謝酵素のうち、遺伝子発現を抑えると大腸がん細胞の増殖が抑制される代謝酵素を探索した。その結果、**Y1** や **Y2** などの **Y** 代謝経路の代謝酵素を抑制すると、大腸がん細胞の増殖が低下した。このことから、**Y** 代謝経路の代謝酵素は、有望な大腸がんの創薬標的であることを見いだした。

さらに、**X** の発現を制御する転写因子の探索を行った。大腸の正常およびがん組織で **X** と高い相関を示す遺伝子の中から転写因子を抽出し、**siRNA** を用いて、それぞれの転写因子の遺伝子発現を抑制した。その結果、**Z** という転写因子を抑制すると **X** の発現および細胞増殖が低下した。今後、**Z** が、大腸がんの治療標的となるかさらに様々な検討を重ねる予定である。

早期発見が難しい膵臓がんに対しては、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の開発を目指している。分担者の辻らが、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がん細胞移植モデルマウスから膵臓、肝臓組織を採取し、研究代表者の曾我らが行ったメタボローム解析から、膵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、辻らは、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、他の種類の膵がん細胞を移植したマウスや分担者の伊地知らが準備した膵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。一方、取込みトランスポーターの発現が、臨床サンプルでは高いが、モデル腫瘍では低いことも判明したため、有用性の評価には臨床試験が必要と判断した。そこで、臨床試験で本 PET プローブの有用性を確認するために必要である、2 種類の物質の単回静脈内投与毒性 GLP 試験、PET プローブ注射製造 SOP の作成、3 ロット試験、注射液の毒性試験に必要な注射液の準備、ノーマルマウスによる体内動態試験などを行った（分担者辻らが実施）。

Metabolic reprogramming is one of the hallmarks of cancer. Many studies have shown that cancer cells shift metabolic pathways to facilitate the uptake and incorporation of abundant nutrients, such as glucose and glutamine into cell building blocks, such as nucleotides amino acids and lipids. Recently, cancer specific metabolic pathways have been used for cancer diagnosis and therapy. However, underlying mechanisms that regulate cancer metabolism are poorly understood.

First, in this study, to discover anti-colorectal cancer targets, we applied a multi-omics-based approach (i.e., metabolomics, transcriptomics, cancer hotspot-targeted sequencing and methylated DNA immunoprecipitation-sequencing) to paired normal tumour tissues from 275 patients with colorectal cancer. We obtained clear evidence that the transcription factor X regulated global metabolic reprogramming of colorectal tumour metabolism through the modulation of at least 215 major metabolic reactions, harmonizing 121 metabolic genes and 39 transporters. Importantly, this metabolic reprogramming occurred, in a manner not associated with mutations in colorectal cancer predisposing genes and preceded the malignant progression of cancer. In addition, X suppressed important genes involved in mitochondrial biogenesis and maintenance, whereas it enhanced DNA and histone methylation activator genes. For many years, X has been considered an attractive therapeutic target. However, finding small molecule or biologic inhibitors of X has been difficult. X is localized within the nucleus and has no deep surface-binding pocket. Therefore, X is not amenable to blockade by small molecules or accessible to neutralization by antibodies. Here, we demonstrated that knockdown of X downstream Y synthesis genes such as Y1 and Y2 contributed to the suppression of colorectal cancer cell proliferation similarly to X, which provides the foundation for a potential anticancer strategy in which X target Y synthesis pathways could be alternative targets to X for colorectal cancer therapy.

Second, to diagnose pancreatic cancer correctly, we are developing a new positron emission tomography (PET) probe and establish its radiolabeling method. We screened a chemical library consisting of 129 candidates as a PET probe using a pancreatic cancer model and metabolome analysis, which found six candidates. We confirmed that the six substances showed high tumor uptake by metabolome analysis in additional experiments with single administration of each substance and the two of them showed tumor uptake of more than 5% injected dose per gram. We established radiolabeling methods of the two labeled with a positron emitter C-11. Our PET studies with ^{11}C -labeled probes confirmed to visualize the tumor we used in the screening. Unfortunately, we found low tumor uptake in other pancreatic cancer mouse models, other xenograft tumor models and a spontaneously tumor model. However, we also found low expression of the transporter for the two PET probes in these tumors. Therefore, there is a need to evaluate usefulness of the two probes in clinical PET studies. We conducted toxicity tests of the two according to GLP, established standard operating procedure of producing a PET probe, conducted 3-batch validation, prepared the injected solution for additional toxicity tests, and evaluated biodistribution of the probe.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 13件）

1. Bardella C, Al-Dalahmah O, Krell D, Brazauskas P, Al-Qahtani K, Tomkova M, Adam J, Serres S, Lockstone H, Freeman-Mills L, Pfeffer I, Sibson N, Goldin R, Schuster-Böeckler B, Pollard, PJ, **Soga T**, McCullagh JS, Schofield CJ, Mulholland P, Ansorge O, Kriaucionis S, Ratcliffe PJ, *Szele, FG, *Tomlinson I, "Expression of Idh1R132H in the murine subventricular zone stem cell niche recapitulates features of early gliomagenesis" *Cancer Cell* 30(4), 578-594, 2016.
2. Ogawa, T., Tsubakiyama, R., Kanai, M., Koyama, T., Fujii, T., Iefuji, H., **Soga, T.**, Kume, K., Miyakawa, T., Hirata, D., *Mizunuma, M., "Stimulating S-adenosyl-L-methionine synthesis extends lifespan via activation of AMPK" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113(42), 11913-11918, 2016.
3. Saito, T., Sugimoto, M., Okumoto, K., Haga, H., Katsumi, T., Mizuno, K., Nishina, T., Sato, S., Igarashi, K., Maki, H., Tomita, M., Ueno, Y., **Soga, T.**, "Serum metabolome profiles characterized by patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and C" *World J. Gastroenterol.* 22(27). 6224-6234, 2016.
4. Karigane, D., Kobayashi, H., Morikawa, T., Ootomo, Y., Sakai, M., Nagamatsu, G., Kubota, Y., Goda, N., Matsumoto, M., Nishimura, E. K., **Soga, T.**, Otsu, K., Suematsu, M., Okamoto, S., Suda, T., *Takubo, K., "p38 α activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress" *Cell Stem Cell* 19(2), 192-204, 2016.
5. Fujimura, T., Pi, J., Lee, MS., Ueno, T., Ohe, T., Mashino, T., Wakai, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Motohashi, H., Waguri, S., **Soga, T.**, *Yamamoto, M., *Tanaka, K., *Komatsu, M., "p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming", *Nat. Commun.* 7, 12030, 2016.
6. Saito, T., Ichimura, Y., Taguchi, K., Suzuki, T., Mizushima, T., Takagi, K., Hirose, Y., Nagahashi, M., Iso, T., Fukutomi, T., Ohishi, M., Endo, K., Uemura, T., Nishito, Y., Okuda, S., Obata, M., Kouno, T., Imamura, R., Tada, Y., Obata, R., Yasuda, D., Takahashi, K., Fujimura, T., Pi, J., Lee, MS., Ueno, T., Ohe, T., Mashino, T., Wakai, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Motohashi, H., Waguri, S., **Soga, T.**, *Yamamoto, M., *Tanaka, K., *Komatsu, M., "p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming", *Nat. Commun.* 7, 12030, 2016.
7. Iida, M., Harada, S., Kurihara, A., Fukai, K., Kuwabara, K., Sugiyama, D., Takeuchi, A., Okamura, T., Akiyama, M., Nishiwaki, Y., Suzuki, A., Hirayama, A., Sugimoto, M., **Soga, T.**, Tomita, M., Banno, K., Aoki, D., *Takebayashi, T., "Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome" *Menopause*, 23(7), 749-758, 2016.
8. Kimura, T., Yasuda, K., Yamamoto, R., **Soga, T.**, Rakugi, H., Hayashi, T., Isaka, Y., "Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling" *Sci. Rep.* 6, 26138, 2016.

9. Tando, T., Hirayama, A., Furukawa, M., Sato, Y., Kobayashi, T., Funayama, A., Kanaji, A., Hao, W., Watanabe, R., Morita, M., Oike, T., Miyamoto, K., **Soga, T.**, Nomura, M., Yoshimura, A., Tomita, M., Matsumoto, M., Nakamura, M., Toyama, Y., *Miyamoto, T., "Smad2/3 are required for immobilization-induced skeletal muscle atrophy" *J. Biol. Chem.* 291, 12184-12194, 2016.
10. Yamanaka, R., Tabata, S., Shindo, Y., Hotta, K., Suzuki, K., **Soga, T.**, *Oka, K., "Mitochondrial Mg²⁺ homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress", *Sci. Rep.* 6, 30027, 2016.
11. Ishikawa, S., *Sugimoto, M., Kitabatake, K., Sugano, A., Nakamura, M., Kaneko, M., Ota, S., Hiwatari, K., Enomoto, A., **Soga, T.**, Tomita, M., Iino, M., "Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening" *Sci. Rep.* 6, 31520, 2016.
12. Fukai, K., Harada, S., Iida, M., Kuriara, A., Takeuchi, A., Kuwabara, K., Sugiyama, D., Okamura, T., Akiyama, M., Nishiwaki, Y., Oguma, Y., Suzuki, A., Suzuki, C., Hirayama, A., Sugimoto, M., **Soga, T.**, Tomita, M., *Takebayashi, T., "Metabolic Profiling of Total Physical Activity and Sedentary Behavior in Community-Dwelling Men" *PLoS ONE* 11, e0164877, 2016.
13. Miyamoto, T., Hirayama, A., Sato, Y., Kobayashi, T., Katsuyama, E., Kanagawa, H., Miyamoto, H., Mori, T., Yoshida, S., Fujie, A., Morita, M., Watanabe, R., Tando, T., Miyamoto, K., Tsuji, T., Funayama, A., Nakamura, M., Matsumoto, M., **Soga, T.**, Tomita, M., Toyama, Y., "A serum metabolomics-based profile in low bone mineral density postmenopausal women" *Bone* 95., 1-4, doi:10.1016/j.bone.2016.10.027, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「マルチオミクスによる大腸がん組織の代謝解析」、口頭、曾我朋義、第4回がん代謝研究会、2016年7月7日、国内
2. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解析」、口頭、曾我朋義、第11回アジレントメタボロミクスセミナー2016、2016年7月27日、国内
3. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明」、口頭、曾我朋義、HiHA Seminar、2016年8月24日、国内
4. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明」、口頭、曾我朋義、第89回日本生化学会大会、シンポジウム：マルチオミクスが解き明かす疾患生物学、2016年9月25日、国内
5. 「メタボロミクスと医薬研究」、口頭、曾我朋義、第39回日本高血圧学会総会、2016年9月30日、国内
6. 「Multi-Omics analysis to understand the regulation of colorectal cancer metabolism」、口頭、曾我朋義、第75回日本癌学会学術総会 シンポジウム:Target metabolism in cancer、2016年10月6日、国内
7. 「マルチオミクスによる大腸がんの組織の代謝解析」、口頭、曾我朋義、第39回日本分子生物学会年会 シンポジウム、2016年12月2日、国内

8. 「メタボロームが明らかにした癌攻略戦略」、口頭、曾我朋義、第 56 回日本臨床化学会年次学術集会 企業シンポジウム：システム生物学が変える医療、2016 年 12 月 3 日、国内
9. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明」、口頭、曾我朋義、第 4 回肺における血中薬物の吸収・排泄機構に関する研究会、2016 年 12 月 15 日、国内
10. 「マルチオミクスによる大腸がん組織の代謝解析」、口頭、曾我朋義、日本がん分子標的治療学会 第 12 回トランスレーショナルリサーチワークショップ がんの代謝・革新的な治療法開発への新しい糸口、2017 年 1 月 17 日、国内
11. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明」、口頭、曾我朋義、新潟分子心血管セミナー、2017 年 1 月 26 日、国内
12. 「マルチオミクスによる大腸がんの代謝解明」、口頭、曾我朋義、第 2 回生活習慣病とがんの代謝栄養メカニズム研究会、2017 年 2 月 11 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism

研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 開発課題名： (日本語) イメージング質量分析による創薬候補の探索
(英語) Imaging mass spectrometry of target metabolites as drug candidates

研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 准教授 新聞 秀一
(英語) Osaka University, Associate Professor, Shuichi Shimma

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：学校法人慶應義塾・慶應義塾大学先端生命科学研究所および環境情報学部・曾我朋義 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Microscopic MALDI-imaging mass spectrometry in intestinal tumors of *Apc* mutant mice using two-step matrix application (poster), Shuichi Shimma, Satoko Osawa, Masahiro Aoki, Yasushi Kojima and Tomoyoshi Soga, 64th Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, San Antonio, June 5-9, 2016, 国外.
2. Microscopic MALDI-imaging mass spectrometry in intestinal tumors of *Apc* mutant mice using two-step matrix application (poster), Shuichi Shimma, Satoko Osawa, Masahiro Aoki, Yasushi Kojima and Tomoyoshi Soga, 12th Annual Conference of the Metabolomics Society, Dublin, June 27-30, 2016, 国外.
3. Development of iMScope and Applications in Medical Field (oral, invited), Shuichi Shimma, AOHUPO2016, Taiwan, Sep 18-22, 2016, 国外.
4. Imaging metabolomics in *Apc* mice and human tumor sections (poster), Shuichi Shimma, Yasushi Kojima, Masahiro Aoki, Tomoyoshi Soga, AMED-CREST 合同領域会議, 三島, 2017 年 1 月 12 日-13 日, 国内.
5. Introduction of Imaging Mass Microscopy and its application for localization of small molecules (oral, invited), Shuichi Shimma, Pure and Applied Chemistry International Conference, Thai, Feb 2-3, 2017, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名 : (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究
開発課題名 : (日本語) 臨床試料や臨床情報の収集、病理学的解析および創薬候補の探索
(英語) Collection of clinical samples and clinical information, clinicopathologic analysis for them and exploratory research into drug discovery
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野
ユニット長 谷内田真一
(英語) Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Laboratory Head, Shinichi Yachida

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：学校法人慶應義塾・慶應義塾大学先端生命科学研究所および環境情報学部・曾我朋義 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Yachida S, Wood LD, Suzuki M, Takai E, Totoki Y, Kato M, Luchini C, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Elzawahry A, Hosoda F, Shirota T, Morimoto N, Hori K, Funazaki J, Tanaka H, Morizane C, Okusaka T, Nara S, Shimada K, Hiraoka N, Taniguchi H, Higuchi R, Oshima M, Okano K, Hirono S, Mizuma M, Arihiro K, Yamamoto M, Unno M, Yamaue H, Weiss MJ, Wolfgang CL, Furukawa T, Nakagama H, Vogelstein B, Kiyono T, Hruban RH, Shibata T. Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. **Cancer Cell** 2016, 29: 229-40.
2. Rokutan H, Hosoda F, Hama N, Nakamura H, Totoki Y, Furukawa E, Arakawa E, Ohashi S, Urushidate T, Satoh H, Shimizu H, Igarashi K, Yachida S, Katai H, Taniguchi H, Fukayama M, Shibata T. **J Pathol** 2016, 240: 137-48.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名： (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究
開発課題名： (日本語) がんの新規PETプローブの開発
(英語) Development of new PET probes for cancer diagnosis
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名： (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所分子イメージング診断治療研究部 チームリーダー辻 厚至
(英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Team leader, Atsushi Tsuji

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：学校法人慶應義塾・慶應義塾大学先端生命科学研究所および環境情報学部・曾我朋義 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 6 件）

1. N. Hatayama, M. Inubushi, M. Naito, S. Hirai, Y.-N. Jin, A. B. Tsuji, K. Seki, M. Itoh, T. Saga, and X.-K. Li, “Functional evaluation of rat hearts transplanted after preservation in a high-pressure gaseous mixture of carbon monoxide and oxygen.,” *Sci Rep*, vol. 6, p. 32120, Aug. 2016.
2. W. Aung, A. B. Tsuji, H. Sudo, A. Sugyo, Y. Ukai, K. Kouda, Y. Kurosawa, T. Furukawa, and T. Saga, “Radioimmunotherapy of pancreatic cancer xenografts in nude mice using 90Y-labeled anti- α 6 β 4 integrin antibody.,” *Oncotarget*, vol. 5, no. 0, May 2016.
3. H. Sudo, A. B. Tsuji, A. Sugyo, H. Takuwa, K. Masamoto, Y. Tomita, N. Suzuki, T. Imamura, M. Koizumi, and T. Saga, “Establishment and evaluation of a new highly metastatic tumor cell line 5a-D-Luc-ZsGreen expressing both luciferase and green fluorescent protein.,” *Int. J. Oncol.*, vol. 48, no. 2, pp. 525–532, Feb. 2016.
4. Z.-H. Jin, T. Furukawa, M. Degardin, A. Sugyo, A. B. Tsuji, T. Yamasaki, K. Kawamura, Y. Fujibayashi, M.-R. Zhang, D. Boturnyn, P. Dumy, and T. Saga, “ α V β 3 Integrin-Targeted Radionuclide Therapy with ^{64}Cu -cyclam-RAFT-c-(RGDFK)-4,” *Mol Cancer Ther*, p. molcanther.0040.2016, Jan. 2016.
5. W. Aung, A. B. Tsuji, H. Sudo, A. Sugyo, T. Furukawa, Y. Ukai, Y. Kurosawa, and T. Saga, “Immunotargeting of Integrin α 6 β 4 for Single-Photon Emission Computed Tomography and Near-Infrared Fluorescence Imaging in a Pancreatic Cancer Model.,” *Mol Imaging*, vol. 15, no. 3, p. 153601211562491, 2016.
6. N. Adachi, Y. Yoshii, T. Furukawa, M. Yoshimoto, Y. Takeuchi, M. Inubushi, H. Wakizaka, M.-R. Zang, A. B. Tsuji, M. Takahashi, Y. Fujibayashi, and T. Saga, “In Vivo Simultaneous Imaging of Vascular Pool and Hypoxia with a HT-29 Tumor Model: the Application of Dual-Isotope SPECT/PET/CT,” *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*, vol. 25, no. 1, pp. 26–39, 2016.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

- (4) 特許出願
該当なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medial Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) がんモデルマウスによる化学療法およびPET 診断プローブの開発
(英語) Development of novel cancer therapy and diagnostic PET probe using a murine cancer model
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 講師 伊地知秀明
(英語) The University of Tokyo Hospital, Lecturer, Hideaki Ijichi

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：学校法人慶應義塾・慶應義塾大学先端生命科学研究所および環境情報学部・曾我朋義 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Formulation of a hub for metabolome analysis and development of medical basic technologies based on cancer specific metabolism
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名 : (日本語) 慶應義塾大学 先端生命科学研究所および環境情報学部 教授 曾我朋義
(英語) Institute for Advanced Biosciences and Environment and Information Studies, Keio University, Professor, Tomoyoshi Soga
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究
開発課題名 : (日本語) 大腸がんモデルマウスによる創薬開発
(英語) Drug discovery using mouse models of colorectal cancer
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名 : (日本語) 愛知県がんセンター 研究所 分子病態学部 部長 青木正博
(英語) Division of Molecular of Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute, Chief, Masahiro Aoki

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：学校法人慶應義塾・慶應義塾大学先端生命科学研究所および環境情報学部・曾我朋義 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Hijiya N, Tsukamoto Y, Nakada C, Tung NL, Kai T, Matsuura K, Shibata K, Inomata M, Uchida T, Tokunaga A, Amada K, Shirao K, Yamada Y, Mori H, Takeuchi I, Seto M, Aoki M, Takekawa M, Moriyama M. Genomic loss of DUSP4 contributes to the progression of intraepithelial neoplasm of pancreas to invasive carcinoma. *Cancer Res.* 2016, 76: 2612-25.
2. Maeda A, Ando H, Ura T, Komori A, Hasegawa A, Taniguchi H, Kadowaki S, Muro K, Tajika M, Kobara M, Matsuzaki M, Hashimoto N, Maeda M, Kojima Y, Aoki M, Kondo E, Mizutani A, Fujimura A. Association between and polymorphisms and adverse drug reactions to regorafenib: A preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb 3, doi: 10.5414/CP202788. [Epub ahead of print]
3. Sakuma K, Sasaki E, Kimura K, Komori K, Shimizu Y, Yatabe Y, Aoki M, HNRNPLL, a newly identified colorectal cancer metastasis suppressor, modulates alternative splicing of CD44 during epithelial-mesenchymal transition. *Gut.* 2017 Mar 30, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312927. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 大腸がん自然発症マウスモデルを用いた「がん悪液質」の代謝異常の研究，口頭，青木正博，佐藤清俊，曾我朋義，小島康，第3回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会，2016/4/3，国内。
2. shRNA ライブラリーを用いたスクリーニングによる新規大腸がん転移抑制因子 HNRNPLL の同定，ワークショップ，青木正博，第20回日本分子標的治療学会学術集会，2016/6/1，国内。
3. MEK 阻害剤 trametinib による間質を介した腸管腫瘍形成抑制および mTOR 阻害薬耐性の回避，シンポジウム，青木正博，藤下晃章，第68回日本細胞生物学会大会，2016/6/17，国内。
4. Identification of HNRNPLL as a novel metastasis suppressor of colorectal cancer，ポスター，青木正博，佐久間圭一郎，第41回内藤コンファレンス，2016/7/7，国内。
5. がん微小環境は浸潤性腸がんの mTOR 阻害薬抵抗性獲得に関与する，口頭，藤下晃章，梶野リエ，小島康，武藤誠，青木正博，第75回日本癌学会学術総会，2016/10/7，国内。
6. 新規大腸がん転移抑制因子 HNRNPLL によってスプライシングを受ける遺伝子の同定，口頭，佐久間圭一郎，青木正博，第75回日本癌学会学術総会，2016/10/7，国内。

7. II 型脱ヨード酵素の大腸がん進展における役割, ポスター, 小島康, 今度ゆりこ, 藤下晃章, 梶野リエ, 武藤誠, 青木正博, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
8. 腸管腫瘍形成における JNK-mTORC1 経路活性化と神経伝達物質の関連の解明, ポスター, 梶野リエ, 藤下晃章, 武藤誠, 青木正博, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
9. 大腸がん悪性化機序と予後診断法・治療薬の研究, 口頭, 園下将大, 青木正博, 大島正伸, 武藤誠, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
10. DUSP4 の発現低下は臍上皮内癌から浸潤癌への進展に関与する, ポスター, 泥谷直樹, 塚本善之, 中田知里, 甲斐知喜, 松浦恵子, 猪俣雅史, 白尾國昭, 森宣, 瀬戸加大, 青木正博, 武川睦寛, 守山正胤, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
11. 大腸がんマウスモデルとオルガノイド培養を用いた腫瘍形成における低酸素シグナルの役割の解明, ポスター, 梶野リエ, 青木正博, 第 14 回がんとハイポキシア研究会, 2016/11/4, 国内.
12. レゴラフェニブの肝障害に及ぼす SLC01B1 と ABCG2 遺伝子多型の影響, 口頭, 前田章光, 安藤仁, 宇良敬, 長谷川彩子, 松崎雅英, 小島康, 青木正博, 小原真紀子, 水野靖也, 藤村昭夫, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
13. 大腸がんの新規転移抑制因子 HNRNPLL は上皮間葉転換における *CD44* の選択的スプライシングを制御する, ポスター, 青木正博, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん悪液質の克服を目指した研究、青木正博、愛知県がんセンター平成 28 年度公開講座（第 4 回）、2016/9/3、国内

(4) 特許出願

該当なし。