システムがんNewsletter No.6

２０１３年１月

システム的統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究（複合領域：4201）

研究の紹介

メタボローム解析に基づくがんの代謝の理解、診断法の開発

曽我 朋義（研究代表者）

慶応義塾大学先端生命科学研究所 教授

細胞は外界からグルコースなどの栄養源を取り入れそれを代謝によって生命を維持するために必要な物質群を代謝によって産生しています。代謝で最も多く産生される物質はATPであり、ヒトの場合は一日で体重と同量（60~80 kg）のATPが生産されています。ATPはエネルギーを必要とする生体内の反応には必須であり、またシグナル伝達分子として働いたり、RNAやDNAの原料として使われています。このようにATPは細胞が活動するために最も重要な物質の一つです。

通常の酸素の存在下では、哺乳動物の細胞はクエン酸回路によって生産されたNADHを用いて電子伝達系でATPを生産しており、これは酸化的リン酸化反応と呼ばれています。ところが1920年代にワーブルグが、がん細胞は酸素が十分に存在しても解糖系を亢進してATPを生産することを見出しました。この発見はワーブルグ効果と呼ばれ、がんの代謝研究が盛んになりましたが、当時の研究からは、発がんと代謝の関係を解明することはできませんでした。

1980年代以降、がん遺伝子、がん抑制遺伝子が次々に発見され、がんは様々な遺伝子の変異の蓄積によって生じることがわかってきました。21世紀に入り、ハイスループットDNAシーケンサやオミクスなどの網羅的な生体分子の測定技術の登場などによって、がんに関与する遺伝子の変異は予想よりはるかに多くかつ複雑であることやがん化には数千の点突然変異、遺伝子転座、遺伝子増幅、遺伝子欠失が関与していることがわかりました。また、がん関連遺伝子の変異は、十数種類の主要なシグナル伝達経路に影響を及ぼしていることも判明しました。この事実は、PI3K-Akt経路（生存シグナル経路）やERK-MAPK経路（増殖シグナル経路）などのシグナル伝達経路を分子標的とする現在の抗がん剤の開発戦略に大きな疑問を投げかけました。

ところが、不思議なことにほとんどの種類のがんで解糖系の亢進と酸化的リン酸化反応の抑制という代謝の変化が観察されることが判明し、ワーブルグ効果つまりがんの代謝研究が再び注目されるようになりました。近年、数種類の脳腫瘍や急性骨髄白血病患者でイソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子IDH1およびIDH2の変異が

（次ページへ続く）

高頻度に確認され、この変異によって2-ヒドロキグルタル酸（2HG）が産生され、代謝物質である2HGはがん化に深く関与していることが示されました。この発見によって、がんの代謝研究がますます盛んになり、現在はがんの基礎研究の大きな柱の一つになっています

私たちのグループは、メタボローム解析と呼ばれる網羅的な代謝物質の測定法を用いて、がん特異的に亢進している代謝経路を探索しています。ヒトの場合、細胞内に存在する代謝物質は数千種類と言われています。しかし代謝物質は、物理的化学的性質が非常に似たものから全く異なる物まで複雑で多様であり、すべての代謝物質（メタボローム）を一度に測定することができませんでした。私たちは、代謝物質のほとんどがプラスかマイナスに電荷を帯びていることに着目し、このようなイオン性物質を大変良く分離するキャピラリー電気泳動（CE）と呼ばれる分析計に代謝物質が固有に持つ質量の違いを高い感度で検出できる質量分析計（MS）を組み合わせたキャピラリー電気泳動-質量分析計（CE-MS）法（図1）を開発し、世界に先駆けて数千種類の代謝物質の一斉分析を実現しました。

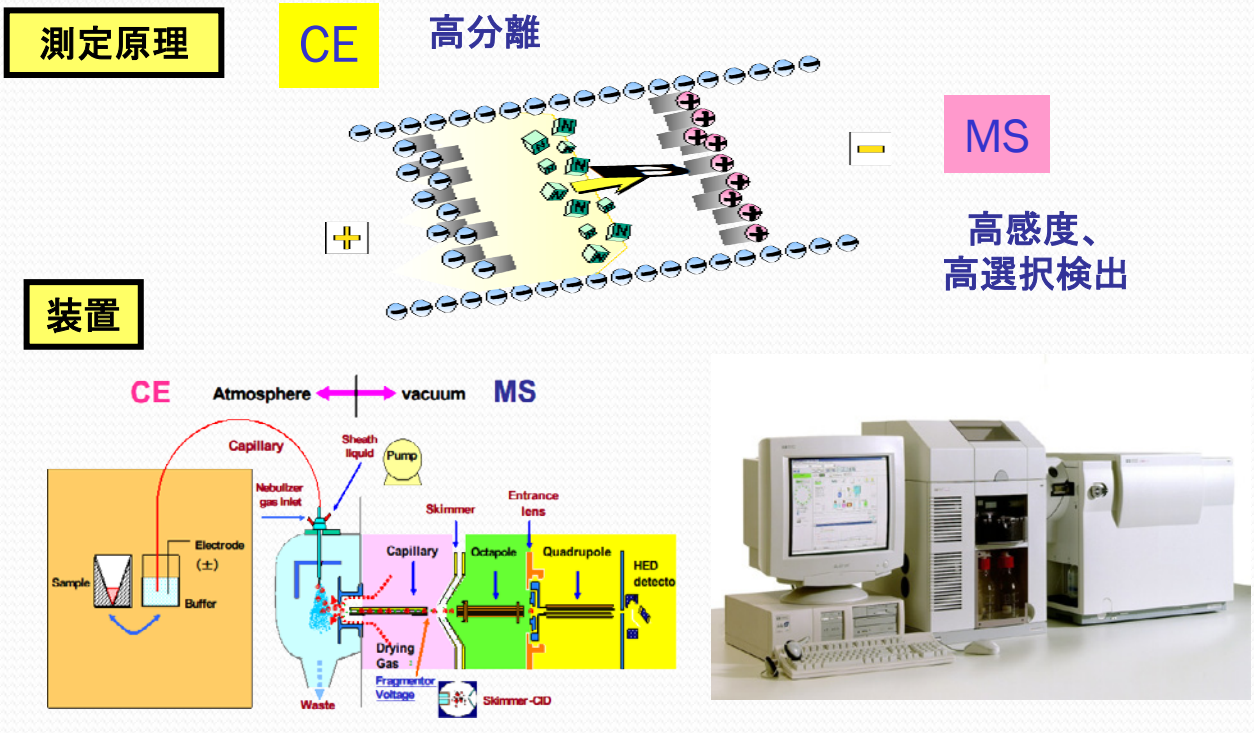


図1　CE-MSによるメタボローム測定法

中空陽イオン性および陰イオン性代謝のキャピラリーの中に細胞抽出物を注入後、キャピラリーの両端に数万ボルトの電圧を印加するとすべての陽イオン性代謝物質は陰極方向にすべての陰イオン性代謝物質は陽極方向に電気泳動します。したがってそれぞれのキャピラリーの出口に質量分析計を接続することによって、物質を一斉に測定することが可能になりました。

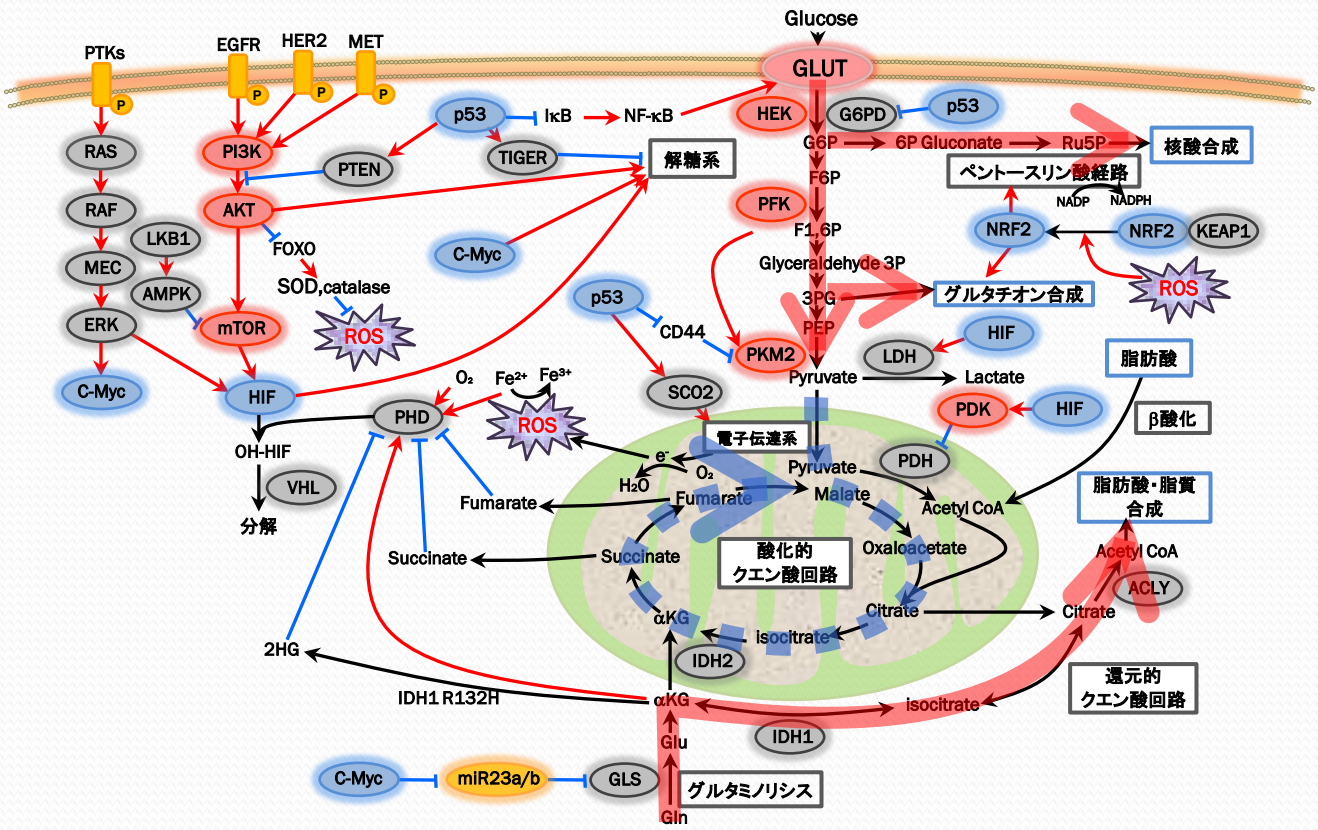


図2　がん特異的な代謝経路

多くのがんで赤の実線矢印で示した解糖系、ペントースリン酸経路、グルタチオン生合成経路、グルタミン代謝の亢進が見られました。一方でクエン酸回路の抑制（青の点線矢印）が見られました。これらの経路は、がんの治療標的の候補と考えられます。

私たちはCE-MS法を用いて、大腸がんや胃がんなどの各種のがん患者から採取された正常組織とがん組織に存在する代謝物質を網羅的に測定し、がん組織に特異的に増減している代謝物質を探索しました。また遺伝子発現やプロテオーム解析などのシステム生物学のアプローチと組み合わせることによって、ほとんどの種類のがん細胞で、解糖系の亢進、クエン酸回路の抑制といったワーブルグ効果以外にも、ペントースリン酸経路、グルタチオン生合成経路、グルタミン代謝などの経路が亢進していることが判明しました（図2）。今後は、がん細胞を用いてこの研究で発見されたがん特異的に亢進する代謝分子を阻害する実験を行い、がんの増殖を抑える効果を検証し、これまでになかった新しいがんの治療標的分子を特定することを目標としています。

転移という異端児：
がんゲノムと進化論から転移を考える

柴田 龍弘（研究代表者）

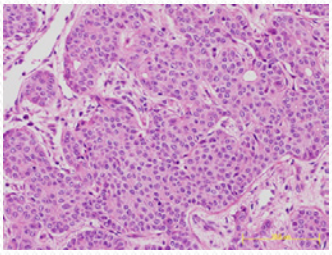
国立がん研究センター研究所ゲノム研究グループがんゲノミクス研究分野 分野長

がんは日本人の死亡原因の第1位であり、また高齢化と共にがんを患う方は近い将来国民全体の半分以上になることが推定されています。がんで亡くなる一番大きな理由は、転移という問題です。これはがん細胞が無秩序な増殖をする中で、最初の場所とは異なった臓器に移って、再増殖を繰り返すというものです。実は、肺がん、胃がん、乳がんなど大多数のがんを産み出す上皮細胞において、生まれた場所とは異なる所に移動してそこで増殖を始めるという現象は、通常ではほとんど見られません。例外として、胎児の発生の過程で神経堤細胞という特殊な細胞が長い道のりを移動して、皮膚、甲状腺、副腎などの一部を形成することが知られています。

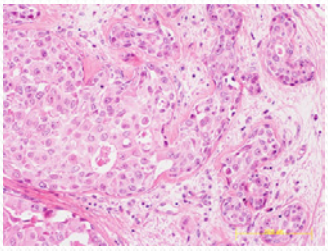
しかしがんの転移は血管やリンパ管という体内の循環系に入り込んで、色々な臓器に散らばっていくという点で大きく異なり、むしろウイルス感染のような病原体の広がり方と類似性があります。それではがん細胞はどうやってこのような生みの親が持っていない特殊な能力を身につけたのでしょうか？

その理由を考えるためには、がんがどうしてできるのか、という本質的な質問を避けては通れません。紙面が限られていますので詳細は省きますが、がんは私達の細胞にある遺伝子（ゲノム）にたくさんの修復できなかった傷（突然変異など）が蓄積した結果として起こります。ヒトの細胞には約2万個の遺伝子がありますが、その中でどの遺伝子の傷がそれぞれのがんの発症に重要なのか、という全体像がようやく最近解明されつつあります。同時にがんを起こす遺伝子の選択は細胞が置かれている環境に大きく左右されることもわかって来ました。特にがんにおいては、より増殖に有利なゲノム変異を獲得した細胞が競合的に全体を占めていくといった現象が見られます。突然変異によって周囲の環境に適応できるような能力を獲得した種が淘汰選択される過程が進化であるというのが、ダーウィンが唱えた"自然選択"による進化論ですが、がん細胞もマクロ的にはそうしたルールに従っているように見えます。そうすると、転移という現象も、何らかの環境変化に対する適応の過程でがん細胞が獲得した新しい進化の姿（形質）と捉え直すことができます。

私は卒業後病理医として、病院で患者さんから取られたがん組織を顕微鏡で観察し診断するという仕事をしています。顕微鏡の下では、これまでの知識では説明できないような不思議な現象が多々見られその理由を理解したいと思い、がん研究の世界に入りました。現在はがんのゲノムを解明する研究を進めており、特にこの公募研究の中では、がんゲノムの変化を進化システムとして読み解くことで、先ほど紹介した転移に関わるゲノム変化のルールを見つけたいと考えています。がん細胞が転移という進化の道を選んだ場合に、果たして共通したゲノム変化が起こっているのだろうか、あるいは個々の細胞が多様な進化の道を辿るのだろうか？というのが研究のテーマです。前者であれば、そのルールを発見することで、転移を抑制する新薬の開発に進めるかもしれません。もし後者であれば、更に遡って転移を誘導する環境を狙った治療法が有効になるかもしれません。現在の私の仮説は前者の「共通したルールがある」であり、その理由は、転移を誘発するような過酷な環境への適応に至る最適な（最も少ないゲノム変化の組み合わせで目的を達成する）道は限られており、（多少の例外はあっても）おそらく大部分のがん細胞はその最適解を選ぶ（くらい賢い）から、です。しかしがん細胞はそんな予定調和的予想を一蹴するような生命の動的多様性を体現しているかもしれません。カンブリア紀には多様な生物種が爆発的に生まれ、試行錯誤の結果生き残ったものが現存種の祖先となっています。果たして転移は混沌のカンブリア紀なのか、より強い淘汰に拘束されているのか？今正に答えを見つけるために解析を行なっているところです。



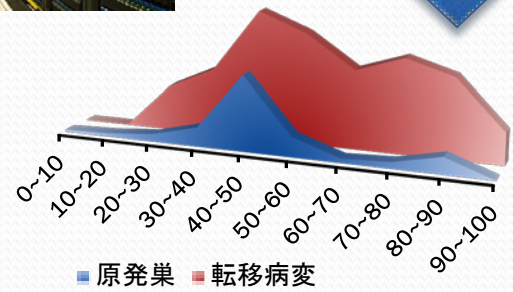
原発巣（元の乳がん）



転移病変（乳がんが転移したもの）

次世代高速シークエンサーを使い、それぞれのがんにおけるゲノム変化を全て解読する。

両者のゲノムの多様性や相違点についてシステム生物学的に解析し、転移の過程で起こっているゲノム進化のルールを発見する。



環境適応における自然選択

カンブリア大爆発における進化の多様性

文部科学省新学術領域研究
システムがん
システム的統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発

オフィシャルWebサイト

http://systemscancer.hgc.jp/

システムがんの研究内容、構成研究者情報、発表論文、研究集会などの詳しい情報はこのWebサイトでご覧ください。

twitter http://twitter.com/SystemsCancer

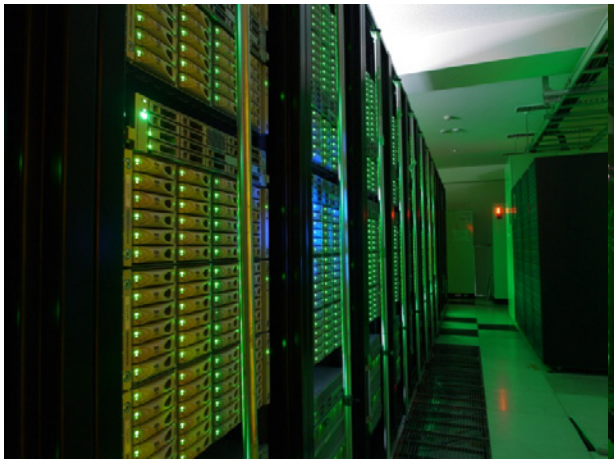
システムがんの研究成果、世界のがん研究、研究拠点、学会情報など最先端な話題をつぶやいています。

Human Genome Center

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター スーパーコンピュータ

http://supcom.hgc.jp/

システムがんで用いられるデータ解析ソフトウェアは、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータで動いています。スーパーコンピュータはどなたでもご利用になれます（有償）。



大容量のディスク装置

高密度の計算機

編集後記

雪の多い冬です。東京にもいくらかの降雪・積雪がありました。厳しい冬の地方もありましたが、春も近いようです。梅の花がさき、木々の芽が膨らみつつあるのを見るようになりました。後半に入っている本研究領域の研究成果が世に出る「システムがん」の春になるか、ご注目ください。

新学術領域研究「システムがん」ニュースレター No.6
発行日★平成25年1月25日（初版）、平成25年3月6日（二版）
発行★システム的統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発
領域代表者★宮野 悟

- 東京大学医科学研究所　ヒトゲノム解析センター　DNA情報解析分野
- 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
- TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442
- E-mail: miyanolab-jimu@edelweiss.hgc.jp

編集★サトウアユ