関西医科大学 KANSAI MEDICAL UNIVERSITY　慶應義塾

報　道　資　料

報道機関各位

2021 年 11 月 9 日

学校法人関西医科大学
慶應義塾大学先端生命科学研究所

新規代謝物の運命を明らかにする手法の開発に成功!!
脳腫瘍における重要な代謝経路を同定

■本件リリースのポイント

●がんなどにおいて細胞の代謝物※1 の量が大きく変化することはよく知られていたが、これらの代謝物がその後どのように使われているかについて明らかにする手法は確立されていなかった

●代謝物を高精度に測定する技術を応用して、新たに作られたリボ核酸※2 がどのように使われているかを明らかにする手法を確立した

●脳腫瘍に対して同手法を用いたところ、新たに作られたリボ核酸のうち GTP が、がんの増殖に重要なリボソーム RNA※3 及びトランスファーRNA※4 に多く利用されていることが明らかになった

●この技術の応用によって、特定の病気の重要な代謝経路を同定することにより創薬への幅広い応用が期待できる

■概要

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一、以下「関西医大」）附属生命医学研究所分子遺伝学部門池田幸樹助教、慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市 所長・冨田勝）曽我朋義教授、シンシナティ大学（アメリカ・オハイオ州）佐々木敦朗准教授らの国際研究チームは、代謝物を詳細に測定するメタボローム解析※5 技術を応用し、新規に合成された代謝物が、その後どのように使われているかについて明らかにする”SI-MOIRAI（サイモイライ）法”※6 を開発し、脳腫瘍において重要な代謝経路を同定いたしました。

これまでに国際研究チームはがんなどの病態において代謝物の挙動が大きく変動することをメタボローム解析技術により見出していましたが、これらの変動した代謝物がその後どのようにがん細胞に利用されているかについては明らかになっていませんでした。国際研究チームは安定同位体標識※7 した糖やアミノ酸をがん細胞やマウスに取り込ませ、これらの代謝産物がどのように使用されているかについて追跡を行う手法の開発に成功しました。

この手法は代謝物のその後の運命を明らかにすることから、ギリシャ神話の運命を司る３人の女神の名前をとり”SI-MOIRAI 法”と名付けました。

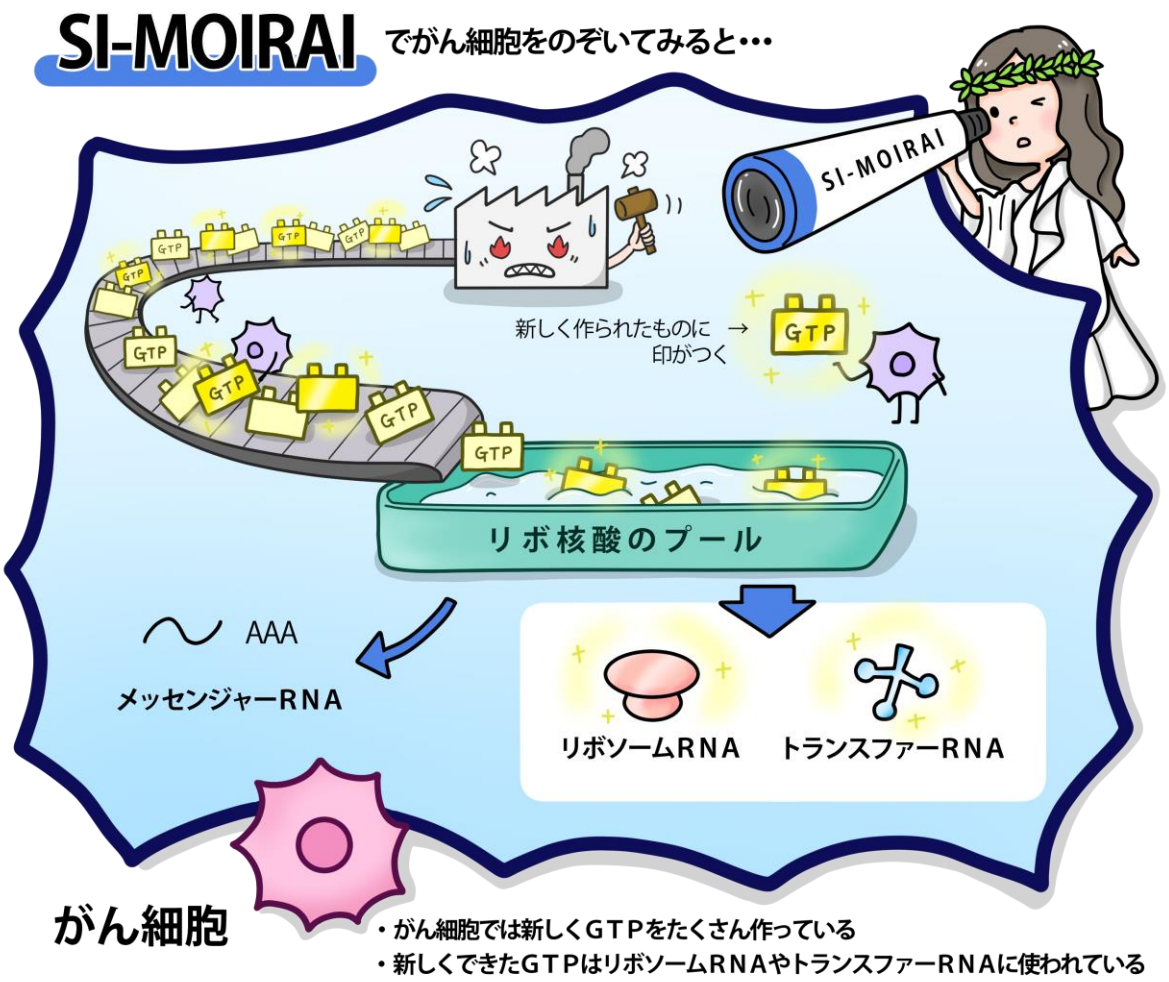

図　開発に成功した SI-MOIRAI 法と得られた成果のイメージ

この新規技術を用いて脳腫瘍における新規合成された４種のリボ核酸(ATP, GTP, CTP, UTP)がその後どのように利用されているかについて調べたところ、新規合成された４種のリボ核酸のうちグアノシン三リン酸(GTP)が、がん細胞の増殖に重要とされるリボソーム RNA 及びトランスファーRNA に積極的に取り込まれていることを明らかにしました。

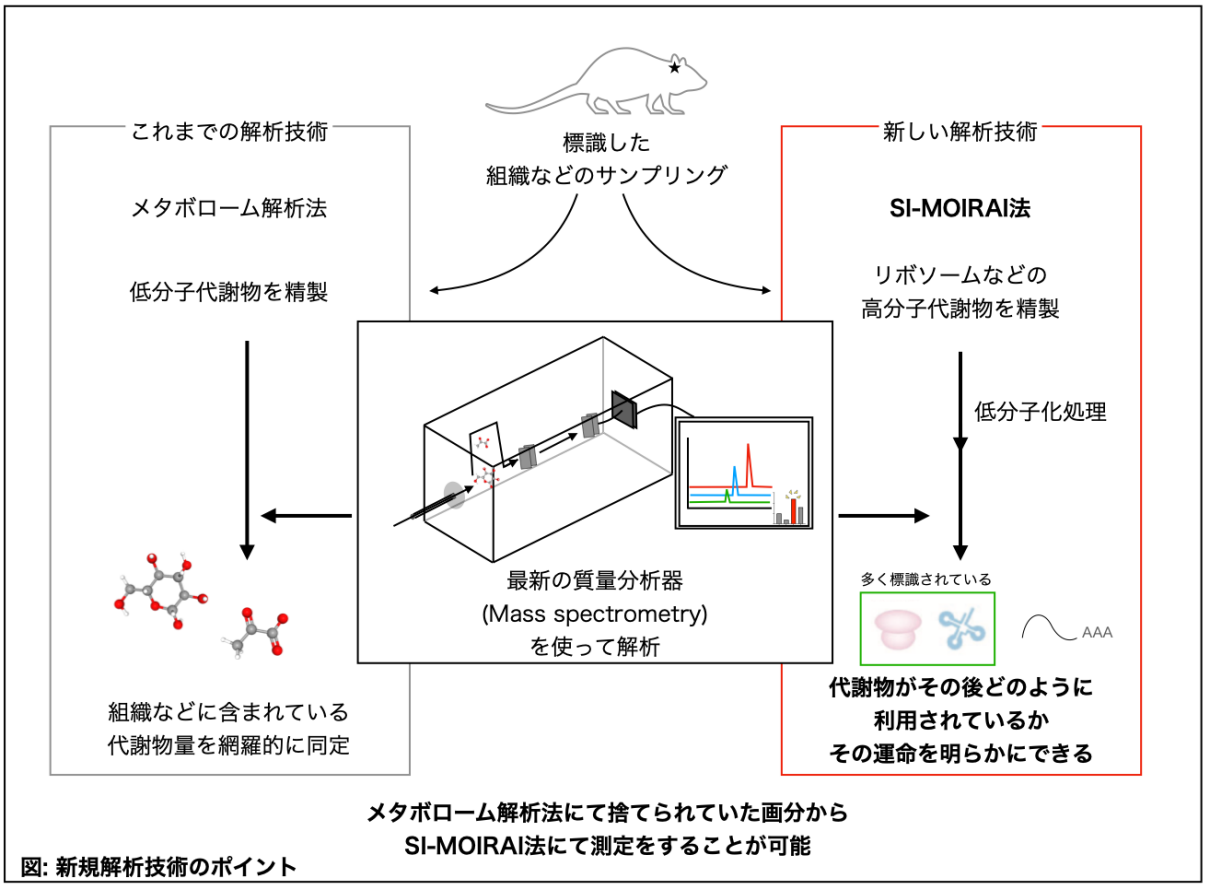

図: 新規解析技術のポイント

■本研究のポイント

がん細胞においては素早い細胞分裂が起こるため、多くのタンパク質を作る必要があり、このタンパク質を作る合成工場であるリボソームが多く存在していることが知られています。また国際共同研究グループはこれまでに脳腫瘍において GTP 合成経路の活発化、そして GTP 合成に重要な働きをしている IMPDH2 という酵素による腫瘍増悪化について報告しています(Kofuji et al., Nature cell biology, 2019, https://doi.org/10.1038/s41556-019-0363-9)。また、この増悪化にリボソームを形作るリボソーム RNA、そしてリボソーム機能に重要なトランスファーRNA の産生が深く関わっていること、そしてこれらを作るために新規合成された GTP が重要であるということを見出しています。

安定同位体標識した組織や細胞を使って代謝物を網羅的に解析するメタボローム技術は、これまでにも様々な病態特異的な代謝物を発見し、疾患などの深い理解に貢献してきました。本研究にて確立した SI-MOIRAI 法はこのメタボローム解析技術を発展させた手法で、リボソーム RNA など高分子代謝物にどのくらい新規合成された代謝物が取り込まれたかについて明らかにすることが可能です。この技術の汎用化及び標準化が達成されたことで、特定の病気における代謝変化によって、その後どのような代謝物利用経路の変化が生じているかについて明らかにすることが可能となり、創薬や治療戦略への幅広い応用が期待できます。また、SI-MOIRAI 法は少ないサンプルで解析できるよう改良され、メタボローム解析の過程で捨てられていたサンプルの一部を再利用することで、メタボローム解析に加え、トランスクリプトーム解析※8、そして SI-

MOIRAI 法の 3 手法において、それぞれ同じサンプルから実施することが可能となりました。この成果は、希少病態などの研究試料が手に入りづらい疾患に対し、より詳細な理解に繋がる可能性を示しています。

本研究は、2021 年 11 月 9 日付で The Journal of Biochemistry 誌に掲載されました。

■書誌情報	
掲　載　誌	「The Journal of Biochemistry」
論文タイトル	SI-MOIRAI: A new method to identify and quantify the metabolic fate of nucleotides
筆　　者	Yoshiki Ikeda, Akiyoshi Hirayama, Satoshi Kofuji, Yoshihisa Hirota, Ryo Kamata, Natsuki Osaka, Yuki Fujii, Mika Sasaki, Satsuki Ikeda, Eric P Smith, Robert Bachoo, Tomoyoshi Soga, Atsuo T Sasaki.

用　語　解　説

※1　代謝物: 代謝とは細胞内における物質生産やエネルギー生成をつかさどる物理化学反応の総称で、一般に新陳代謝とよばれるプロセスと同じである。 代謝によって生成・消費される物質を代謝物とよぶ。生物が外部から栄養を取り込み、それを様々な酵素の働きによって“代謝”を行う。この働きによって様々な“代謝物”が生じる。

※2　リボ核酸: 生物が利用する遺伝情報の 1 つで、リボースという糖とアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、ウラシル(U)のいずれかの塩基から構成される核酸。これら 4 種のリボ核酸は様々な組み合わせで鎖状に繋がり(ポリマー化)、高分子の RNA として存在している。DNA には数多くのタンパク質の作り方レシピが載っているが、RNA はその一部を転写(コピー)したもの。タンパク質はこの RNA のうち、メッセンジャーRNA[※9] から翻訳という過程を経て作られる。また、RNA 自身がタンパク質のような働きをするもの(機能性 RNA)も存在することが明らかになっている。

※3　リボソーム RNA: 全ての生物に共通した機構として、タンパク質を作るための工場であるリボソームという巨大なタンパク質・RNA 複合体が細胞内に存在しており、リボソーム RNA はこのリボソームに使われている RNA である。リボソームはメッセンジャーRNA から遺伝情報を読み取り、翻訳という過程を経て、タンパク質を作成している。

※4　トランスファーRNA: リボソームによってタンパク質が作られる際に、タンパク質の部品であるアミノ酸をリボソームに渡す役目を持つ RNA。

※5　メタボローム解析: SI-MOIRAI 法の元となる解析技術であり、組織や細胞から低分子化合物を抽出し、それらを質量分析器によって定量化する手法。

※6　SI-MOIRAI 法: **S**table-**I**sotope **M**easure **O**f **I**nfluxed **R**ibonucleic **A**cid **I**ndex の頭文字を取った略語。ギリシャ神話の運命を司る 3 女神”MOIRAI”から命名。安定同位体標識を行った糖やアミノ酸を細胞やマウスに取り込ませて、標識された代謝物が高分子代謝物にどのように取り込まれるか、その運命を明らかにする手法。

※7　安定同位体標識: 物質を形作る原子には同位体と呼ばれる中性子数の異なる核種が存在する。そのうち放射能を持たない同位体のことを安定同位体と呼ぶ。この安定同位体は自然界での存在比が明らかになっており、このことを利用して、安定同位体を使って人工的に作成した糖やアミノ酸を細胞などに取り込ませることで、代謝物などの安定同位体比が変化する。このことを

安定同位体標識と呼び、安定同位体標識された代謝物については自然界に存在する代謝物に比べて質量が変化するため、メタボローム解析によって定量化することが可能である

※8　トランスクリプトーム解析: 細胞には数多くの種類のメッセンジャーRNA が存在しているが、それらが細胞にいくつ存在しているか、について明らかにする技術。基本的にはメッセンジャーRNA が多いほど、タンパク質がたくさん作られていることから、特異的疾患などにおいて変化したメッセンジャーRNA 量を同定することで、異常産生されているタンパク質などを突き止め、病態の治療戦略に役立てることが可能である。

※9　メッセンジャーRNA: DNA の持つ遺伝情報の一部を転写(コピー)したもの。最近話題のメッセンジャーRNA ワクチンもウイルスの持つ遺伝情報の一部を転写し、ワクチンとして体内に打ち込んでいる。メッセンジャーRNA に書かれているタンパク質の作成レシピは 1 つあるいは少数のタンパク質情報であるため、細胞には数万種類のメッセンジャーRNA が存在している。

■内容に関するお問合せ先

学校法人関西医科大学
附属生命医学研究所　分子遺伝学部門　助教
池田 幸樹
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101
E-mail： ikedayos@hirakata.kmu.ac.jp

慶應義塾大学
先端生命科学研究所　教授
曽我 朋義
山形県鶴岡市覚岸寺水上 246-2
TEL: 0235-29-0528

■本件発信部署・取材のお申し込み先

学校法人関西医科大学
広報戦略室
担当：佐脇、目黒
TEL：072-804-2128
E-mail：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所
渉外担当
担当：狩野（かのう）、日野、塩澤
TEL: 0235-29-0802
E-mail：pr2@iab.keio.ac.jp

■資料配信先一覧

文部科学記者会	科学記者会	厚生労働記者会
厚生日比谷クラブ	枚方記者クラブ	大阪科学・大学記者クラブ
山形県政記者クラブ	鶴岡市記者会	