

がん代謝適応システムを克服するニュートリオミクス技術の開発

研究代表者：大澤 毅 東京大学 准教授
 共同研究者：曾我 朋義 慶應大学 教授
 島村 徹平 東京科学大学 教授



1. 研究の背景と達成目標

がんの悪性化にはがん微小環境が重要な役割を果たす。申請者は、低酸素・低栄養・低pHという腫瘍微小環境ががん代謝変動を介して、がん悪性化を促進することを報告してきた。また、がん微小環境には多重の代謝適応システム（メタボリックヘテロジェネイティ）を誘導しがん悪性化を促進する。がん微小環境ネットワークが如何に多重の代謝適応システムを促進する機構は未解明である（図1）。

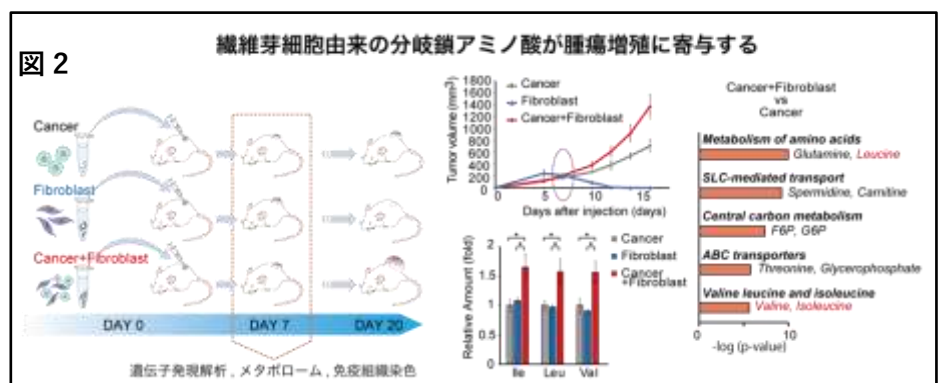
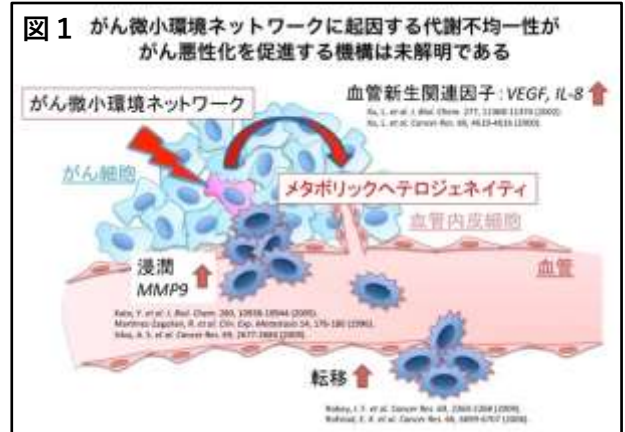
本研究は、(1)代謝を起点とした多階層のオミクス統合解析技術—ニュートリオミクス解析技術—を開発し、多重の代謝適応システムを推定する技術から得られた、

(2) 多重の代謝適応システムを制御する新技術から新しい価値を生み出し、人類が直面するあらゆる代謝疾患を制御し克服することに応用し、社会の豊かさを実現するための科学技術の創造に貢献するという構想である。

がんや生活習慣病などの疾患の克服は21世紀の医学・生物学における最大の課題である。これらの疾患は遺伝的素因（ゲノム）、DNAメチル化やヒストン修飾（エピゲノム）として記録されることに加えて、転写やRNA修飾（トランスクリプトーム）、たんぱく質の翻訳後修飾や複合体形成（プロテオーム）し、表現系としての代謝変動（メタボローム）を齎す代謝適応システムが、がんや生活習慣病の発症・進展に深く関与する。また、多階層オミクスの統合的な理解を1細胞レベルで進める解析技術が飛躍的に発展し、申請者も多階層オミクスの統合的な解析をこれまで行ってきた実績を持ち（共同研究者 名古屋大学 島村徹平教授）、膵がん、肝内胆管がんなどの難治がんで鍵となる多重の代謝適応システムを同定してきた。一方、従来法による低分子阻害薬の開発では、1代謝経路の低分子阻害剤の開発に膨大な研究費と研究期間が必要であり、多重の代謝適応システムを克服し、がん根治を実現する新たな技術革新に至っていない。また、がん組織はがん細胞内シグナル伝達のみならず、がん細胞とがん線維芽細胞（CA化学修飾）や免疫細胞との相互作用から、治療抵抗性を示す難治性がんになることから、がん組織全体を俯瞰する新たな治療戦略が必須である。

申請者は、膵がん細胞(AsPC1, Miapaca)と彗星細胞(PSC)を共移植する膵癌マウスモデルの多階層オミクス解析から、彗星細胞由来の分岐鎖アミノ酸(ロイシン、バリン)が膵がん進展の鍵代謝物であることを見出している。

(共同研究者 慶応大学
 曾我朋義教授 図2)。



さらに、様々な化学修飾修飾を加えた分岐鎖アミノ酸の代謝アナログ（化学修飾ロイシンや化学修飾バリン）、が、*in vitro*のがん細胞（Panc1, HeLa細胞）の増殖を抑制し、中でも化学修飾ロイシンが、担がんマウスで顕著に腫瘍を抑制することを見出しており（未発表データ）、理論上全鍵代謝物を化学修飾修飾することで全代謝経路の代謝拮抗薬の化学合成が可能である。

本研究は、申請者が発見したアミノ酸代謝経路の化学修飾代謝アナログの中でも、化学修飾ロイシン類似体の開発と、放射性化学修飾ロイシンとを組み合わせ、難治性がんの治療のための新たな薬剤およびコンパニオン診断薬の非臨床POCを取得すること臨床試験に繋げる技術開発を目的とし、

研究項目1. 化学修飾ロイシンにおける担がんマウスを用いた非臨床POCの取得

研究項目2. 化学修飾ロイシン合成法の開発と品質管理

研究項目3. 放射性化学修飾ロイシン可視化技術の確立と体内薬物動態の検討

の3項目について研究開発を行った。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

生命は核酸、糖質、脂質、タンパク質などの複雑な有機化合物から構成されている。近年では次世代シーケンサー、質量分析器の普及により、ゲノム配列、転写、翻訳、代謝、タンパク質複合体、などの生命現象が網羅的にまた1細胞レベルで解析されており、メガデータを取り扱わなければ細胞や病態の全体像は見えてこない時代を迎えている。がんや生活習慣病の複雑かつ精緻な仕組みを解き明かし、病態の不可逆的な変化を捉えるにはこれらオミクスを統合する視点と新しい解析技術の開発が必要とされ科学技術上の要請も強い。しかし、各階層の膨大な網羅的なデータの蓄積は医学・生物学的な意義付けを複雑化し、多様な代謝適応システムを同時に複数経路、且つ特異的に制御する技術は、未だ確立されていない。

本研究は、ニュートリオミクス技術を駆使した、（1）代謝ネットワークを推定する技術と、（2）多重の代謝適応システムを制御する技術を生み出し、将来的に人類が直面するあらゆる代謝疾患を制御することが可能になるような、社会の豊かさを実現するための科学技術の創造に貢献する。

また、がんの悪性化にはがん微小環境やがん代謝が重要である。がんで近年オンコメタボライトとして注目されている2-ヒドロキシグルタル酸（2HG）は、 α ケトグルタル酸（ α KG）を合成するイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）の遺伝子変異体により合成される。この2HGは低酸素がん微小環境において特に蓄積し、 α KGと競合しエピゲノム修飾・遺伝子発現を再編成させ、グリオーマなどの腫瘍を引き起こす。IDH変異に着目したがん代謝創薬は盛んに行われている（Agiros Pharmaceuticals 米国：IDH1 R132H変異型阻害剤 Phase I、IDH2 R140Q変異型阻害剤 Phase II、第一三共株式会社：IDH変異型阻害剤前臨床）。

さらに、解糖系・1炭素代謝・酢酸代謝におけるがん代謝酵素阻害剤の開発は世界的に競争を増している。しかし、がん組織における多重の代謝適応システムが治療抵抗性をもたすが、代謝の多様性の克服に着目した創薬は前例がなく、多重の代謝適応システムを解明する解析技術も確立されていない。

本研究は、ニュートリオミクス技術を駆使して鍵代謝物を同定し、日本が世界をリードする化学修飾学合成技術を応用して、化学修飾代謝物アナログを合成し、多様な代謝適応システムを同時に複数経路、且つ特異的に制御することを理論上に可能とし、がん研究のパラダイムシフトや経済・産業上の要請に応える診断薬・治療薬の開発により社会の豊かさを実現するための科学技術の創出に貢献する。

3. 研究成果

化学修飾学合成技術（東大工学部）を駆使して、

- ① 化学修飾ロイシンの微細な化学修飾部位の調整とその合成法の確立、
- ② 放射性化学修飾ロイシン迅速な合成法の確立、

- ③ これら2つの合成法について基本的な体内動態試験のためのプロトコル作成や共同企業等へのテクニカルトランスファーを進める研究を行った。

化学修飾の位置が異なる化学修飾-ロイシンにおいて放射性化学修飾の体内動態実験につながる実用的な合成法の確立するために、迅速合成法で、化学修飾-ロイシンの合成に成功し、抗腫瘍効果も認められた。一方で、第2段階である放射性化学修飾-ロイシンの合成を行うための合成法を用いて化学修飾-ロイシンの合成を試みたが現在のところうまく行っていない。

今後本研究を発展させて、化学修飾-ロイシンの体内動態の解析から品質管理下での医療被ばく線量計算(MIRD法)によるヒト臓器別の吸収線量の推定を行い、治療用薬剤としての安全性と有効性を評価する非臨床試験を実施して本治療法のPOC取得後にGLP試験や臨床試験へと進める予定である。

本研究により、がん悪性化で鍵となる代謝経路の制御を鍵代謝物の化学修飾代謝アナログで達成するという、新しい視点からがんの診断や治療法の開発が可能となる。さらに、本研究開発はがん治療への応用のみならず、生活習慣病など疾患の病態解明や治療・診断法の開発に繋がることが期待できる。

将来的には、(1) 様々な代謝経路で鍵となる代謝ネットワークを、AIを用いて予想するコンパニオン診断に繋がる技術を開発する(共同研究者 名古屋大学 島村徹平教授)、また、(2) 代謝物を網羅的に計測し鍵となる代謝物に対し代謝拮抗薬が化学合成することによりあらゆる代謝経路を制御する技術を開発する。本研究は、(1) 代謝ネットワーク診断法と(2) 多重の代謝適応システム制御法を組み合わせ、人類が直面する全ての代謝疾患を制御し克服することを可能とする、新産業を生む科学技術に発展させたいと考えている。

さらに、化学修飾-ロイシンの体内動態の解析から品質管理下での医療被ばく線量計算(MIRD法)によるヒト臓器別の吸収線量の推定を行い、治療用薬剤としての安全性と有効性を評価する非臨床試験を実施して本治療法のPOC取得後にGLP試験へ進む。

本研究により、膵臓がんの悪性化で鍵となる代謝経路の制御を鍵代謝物の化学修飾代謝アナログで達成するという、新しい視点からがんの診断や治療法の開発が可能となる。さらに、本研究開発はがん治療への応用のみならず、生活習慣病など疾患の病態解明や治療・診断法の開発に繋がることが期待できる。

4. 今後の展開

今後の展開として、化学修飾アミノ酸の体内動態の解析から品質管理下での医療被ばく線量計算(MIRD法)によるヒト臓器別の吸収線量の推定を行い、治療用薬剤としての安全性と有効性を評価する非臨床試験を実施して本治療法のPOC取得後にGLP試験や臨床試験へと進める予定である。

本研究により、がん悪性化で鍵となる代謝経路の制御を鍵代謝物の化学修飾代謝アナログで達成するという、新しいモダリティーのがんの診断や治療法の開発が可能となる。さらに、本研究開発はがん治療への応用のみならず、生活習慣病など疾患の病態解明や治療・診断法の開発に繋がることが期待できる。

上述のように、将来的には、(1) 様々な代謝経路で鍵となる代謝ネットワークを、AIを用いて予想するコンパニオン診断に繋がる技術を開発する(共同研究者 名古屋大学 島村徹平教授)、また、(2) 代謝物を網羅的に計測し鍵となる代謝物に対し代謝拮抗薬が化学合成することによりあらゆる代謝経路を制御する技術を開発する。本研究から、(1) 代謝ネットワーク診断法と(2) 多重の代謝適応システム制御法を組み合わせ、人類が直面する全ての代謝疾患を制御し克服することを可能とする、新産業を生む科学技術に発展させたい。

具体的には、放射性-化学修飾ロイシンなどの合成を改良することにより、各種化学修飾アミノ酸を合成し体内動態の実験に移行する。また、各種化学修飾アミノ酸による細胞培養系、実験動物系を用いた薬力学(PDデータ)、及び薬物動態(PK)データの取得を進める。PETプローブを利用したADME(Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion: 吸収、分布、代謝、排泄)の測定データの取得を進めたいと考えている。

5. 発表実績

【論文】

1. Hideki Ikeda, Katsushige Kawase, Tatsuya Nishi, Tomo 化学修飾 umi Watanabe, Keizo Takenaga, Takashi Inozume, Takamasa Ishino, Sho Aki, Jason Lin, Shusuke Kawashima, Joji Nagasaki, Youki Ueda, Shinichiro Suzuki, Hideki Makinoshima, Makiko Itami, Yuki Nakamura, Yasutoshi Tatsumi, Yusuke Suenaga, Takao Morinaga, Akiko Honobe-Tabuchi, Takehiro Ohnuma, Tatsuyoshi Kawamura, Yoshiyasu Umeda, Yasuhiro Nakamura, Yukiko Kiniwa, Eiki Ichihara, Hidetoshi Hayashi, Jun-ichiro Ikeda, Toyoyuki Hanazawa, Shinichi Toyooka, Hiroyuki Mano, Takuji Suzuki, Tsuyoshi Osawa, Masahito Kawazu, Yosuke Togashi, Immune evasion through mitochondrial trans 化学修飾 er in the tumour microenvironment, *Nature*, 2025, In press.
2. Kato M, Maeda K, Nakahara R, Hirose H, Kondo A, Aki S, Sugaya M, Hibino S, Nishida M, Hasegawa M, Morita H, Ando R, Tsuchida R, Yoshida M, Kodama T, Yanai H, Shimamura T and **Osawa T**. Acidic Extracellular pH Drives Accumulation o 化学修飾 N1-Acetylspermidine and Recruitment o 化学修飾 Pro-Tumor Neutrophils. *PNAS Nexus*, 10.1093/pnas nexus/pgad306 (2023).
3. Nakahara R, Aki S, Sugaya M, Hirose H, Kato M, Maeda K, Sakamoto DM, Kojima Y, Nishida M, Ando R, Muramatsu M, Pan M, Tsuchida R, Matsumura Y, Yanai H, Takano H, Yao R, Sando S, Shibuya M, Sakai J, Kodama T, Kidoya H, Shimamura T, and Osawa T. Hypoxia Activates SREBP2 through Golgi Disassembly in Bone Marrow-Derived Cells 化学修飾 or Tumorigenesis. *EMBO J*, 10.15252/emboj.2023114032 (2023).
4. Hibino S, Eto S, Hangai S, Endo K, Ashitani S, Sugaya M, **Osawa T**, Soga T, Taniguchi T, Yanai H. Tumor cell-derived spermidine is an oncometabolite that suppress TCR clustering 化学修飾 or intratumoral CD8⁺ T cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120:e2305245120 (2023).
5. Pan M, Zorbas C, Sugaya M, Ishiguro K, Kato M, Nishida M, Zhang H, Candeias MM, Okamoto A, Soga T, Aburatani H, Sakai J, Matsumura Y, Suzuki T, Proud CG, La 化学修飾 ontaine DLJ, Osawa T§, Glutamine de 化学修飾 iciency in solid tumors con 化学修飾 ers resistance to ribosomal RNA synthesis inhibitors. *Nat Commun.* 13, 3706, 2022. (§ Correspondence), 【I 化学修飾: 14.92】の他 9 報

【学会発表】

1. “ニュートリオミクスから迫るがん悪性化機構の解明”、口演、**The Eighth JCA-AACR Special Joint Con 化学修飾 erence 2024**, Jun.28.2024、京都
2. Cancer Metabolism within tumor microenvironments、口演、12th AACR-JCA Joint Con 化学修飾 erence、Dec 13.2022、Hawaii。他 2 0 件

【特許】

1. 「抗がん剤」、**大澤毅**、相川光介、菅谷麻希、安藝翔、岡添隆、柏木王明、日本、特願 2022-203332、出願人 東京大学、A G C 株式会社、2022.05.09
2. 「横紋筋肉腫の検出方法およびそのバイオマーカー」、**大澤毅**、西田美由紀、菅谷麻希、加藤美樹、檜頭成、内田広夫、天野日出、沖野聡、日本、特願 2022-168633、出願人 東京大学、東海国立大学機構、2022.10.20
3. 「酵素阻害剤」、**大澤毅**、相川光介、菅谷麻希、西田美由紀、安藝翔、岡添隆、日本、特願 2024、出願人 東京大学、A G C 株式会社、2024.06.30 他 1 件

【その他】

プレスリリース 3 件