

産学官との連携

新たな「がん研究」で注目
「ニュートリオミクス」とは

大澤先生は「ニュートリオミクス」という新しい視点から、がんの悪性を止めるメカニズムの研究をされていると伺っています。ニュートリオミクスについて教えていただけますか。

大澤 ニュートリオミクスとは「ニュートリション」と「オミクス」という2つの語が合わさった言葉であり、その両方を併せ持った生物・医学的な研究分野のことです。

ニュートリションとは、日本語で「栄養」や「営養」という意味で、生物が体外から食べ物などを摂取して体を構成したり、生命活動を維持する活動のことを言います。そしてオミクスとは、生体を様々な視点から解析することを指します。例えば遺伝子の面から見た解析はゲノ“ミクス”、タンパク質つまりプロテインの面から見た解析はプロテオ“ミクス”、また代謝物の最終的な表現型をメタボロームと言いますがその面から見たオミクス解析はメタボロ“ミクス”と言ったように、色々なオミクスがあります。

そうした多階層のオミクスと共に、私のがん研究において着目したのが「栄養」でした。というのは、従来は各栄養のことが別々に扱われてきたものの、それでは十分でないことが分かってきたのです。

例えば三大栄養素の糖、脂質、アミノ酸に起因する病気を見てみると、栄養ごとに分野が分かれています。病院の窓口もそうですね。

糖に起因する糖尿病などの病気、脂質に起因する病気、アミノ酸の欠乏に起因する病気、それぞれ先生が違います。

それが近年、がんを含む色々な病気で、色々な栄養素のうごめきは全部つながっているのだということが分かってきました。私が専門にしている「がん代謝の研究」でも同じことが言えまして、疾患栄養学の概念は大きく変わろうとしているのです。こうした連携性や関係性までを総合的に見ていくがん研究がニュートリオミクスということになります。

というわけで時々間違われますが、物理のニュートリノとは全く関係がないものです（笑）

稚拙な質問ですが、ニュートリオミクスの研究が進むことで、より、がんの治療も出来るようになるのでしょうか？

大澤 そう言えるものと考えています。そもそも大学院時代から抗がん剤の研究をしてきて、その研究をを深めていった先に今のニュートリオミクスの研究があります。

もう少し詳しく言うと、「がんが過酷な環境で生き延びていく」時に、糖、脂質、アミノ酸の三大栄養素を軸として、代謝物などにどういった変動があるのかなどを見ていく研究になります。

「がんが過酷な環境で生き延びる」という言葉がありましたが、どのような環境のことを指すのでしょうか。

大澤 放射線治療や抗がん剤

治療などよく耳にするがん治療は、ある意味で全て「がんにとって過酷な環境を作り出す」アプローチです。そうして、がん細胞を死滅させることを狙うわけですが、その過酷な環境にあってもなお生き延びるがん細胞がいます。それが悪性化や転移による再発を起こします。また、そういったがん細胞は抗がん剤が効きにくい抗がん剤耐性を示すことが多いのです。

そこで「過酷な環境で生き残るがん細胞はどういうものなのか」もう少し専門的に言うと「がん細胞の代謝適応機構はどうなっているのか」を解明して制御する研究となります。端的に言うと、色々ながん治療を行っても生き延びるがん細胞を標的にして、悪性化や転移を止めようというのが我々の方向性です。

細胞にとって過酷な環境のひとつである「低酸素」状態での細胞メカニズムを研究してきた3名の研究者は、先日表彰が行われた2019年のノーベル医学・生理学賞を受賞しました。これは私たちが行っている研究に深く関連するものでもあります。

私たちはさらに「低酸素・低栄養・低pH」という環境下の、がん細胞の代謝メカニズムの研究をしています。

低酸素での細胞の応答メカニズムはノーベル賞を受賞しましたが、同じように低栄養下での細胞の応答メカニズム、低pH下での細胞の応答メカニズムがあります。そしてこれらはそれぞれ全然違うのです。

こうした研究の中で我々は、まず

産学官との連携

科学の萌芽 08

東京大学先端科学技術研究センター
ニュートリオミクス・腫瘍学分野 特任准教授

大澤 毅 先生



大澤 毅 先生のプロフィール

〈経歴〉

- | | |
|---------|---|
| 2001年8月 | ロンドン大学キングカレッジ生化学部卒業 |
| 2010年1月 | ロンドン大学癌研究所 博士課程腫瘍学専攻 腫瘍学博士取得 |
| 2006年1月 | 東京大学医科学研究所 腫瘍抑制分野 学術研究支援員(研究員) |
| 2007年4月 | 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野 特任助教 |
| 2011年4月 | 東京大学先端科学技術研究センター システム生物医学分野 特任助教 |
| 2018年3月 | 東京大学先端科学技術研究センター
ニュートリオミクス・腫瘍学分野 特任准教授 |

〈受賞〉

- | | |
|-----------|---|
| 1. 2018年 | 血管生物医学若手最優秀賞 |
| 2. 2018年 | 優秀口演賞 平成29年先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 |
| 3. 2016年 | BestPoster賞：第2回AMEDがん若手研究者ワークショップ |
| 4. 2016年 | BestReferee賞：第2回AMEDがん若手研究者ワークショップ |
| 5. 2016年 | ベストトーク賞：平成28年疾患モデル動物支援プラットフォーム若手支援技術講習会 |
| 6. 2016年 | 最優秀ポスター賞：第一回生活習慣病とがんの代謝栄養メカニズム研究会 |
| 7. 2015年 | 血管生物医学若手優秀賞 |
| 8. 2014年 | YIA the 12th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology and the 3rd Asia-Pacific Joint Symposium on Vascular Biology |
| 9. 2013年 | 日本癌学会奨励賞 |
| 10. 2008年 | Poster award: ECTA2008 3rd European conference of Tumor Angiogenesis and Angiogenic therapy |

聞き手：

- | | |
|-------|-----------------|
| 高橋 秀雄 | 日本科学機器協会 広報副委員長 |
| 福田 健人 | 株式会社池田理科化 本社営業部 |
| 岡田 康弘 | 日本科学機器協会 事務局長 |
- (取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)



がん悪性化を止める疾患栄養学 ニュートリオミクスと 日本の科学研究の大きな課題(上)

『科学の萌芽』とは

各分野で活躍する次世代の科学技術の担い手にご登壇いただき、成功までの軌跡や知られざるエピソードなど、サイエンスの“今”と“未来”が見えてくる企画です。

取材日：2019年11月21日
東京大学先端科学技術
研究センター

産学官との連携

していて「低栄養状態のがん組織において、特にグルタミンの欠乏が、がんの悪性化に関わる」ことがわかったのです。

グルタミンは非必須アミノ酸の一種です。我々の検証以前は、リン脂質の合成経路に関して、ほぼ全くとっていいほど、がんのメカニズムでは注目されていませんでした。これまでは分岐鎖アミノ酸という必須アミノ酸の一部ばかりが大事と言われていました。しかし、アミノ酸1種類ずつを見ていくことで、グルタミンだけが示す、がん細胞の悪性化に関する特異な現象が分かったのです。

どういう仕組みが分かったかというと、がん細胞の中間代謝物であるエタノールアミンリン酸(PEtn)が関係しています。少し専門的になりますが、簡単に説明します。

低栄養状態のがん細胞の培地で網羅的なオミクス統合解析を行いました。この解析のことは後で少し補足するとして、この結果グルタミンがない時だけ、がん代謝物のエタノールアミンリン酸(PEtn)を蓄積することが分かりました。本来ならばこの物質は蓄積されずに細胞膜リン脂質(PE)に変わります。なぜ変わらないのだろうと調べると、このPEの合成を進めるための代謝酵素(PCYT2)が、グルタミンがない時にだけ低下していたのです。そのためにPEが作られず、中間代謝物のエタノールアミンリン酸(PEtn)が蓄積するのだというメカニズムが分かりました。

その中間代謝物のエタノールアミンリン酸(PEtn)が溜まるとどうな

るのかというと、簡単に言うと、これが低栄養の過酷な状態でもがん細胞が生き延びるように代謝状態をシフトさせてしまっていたということです。

これによって、がん細胞が栄養飢餓に対して耐性を獲得していたのだということを明らかに出来たわけです。

私どもが聞いていても、画期的な発見だと思います。

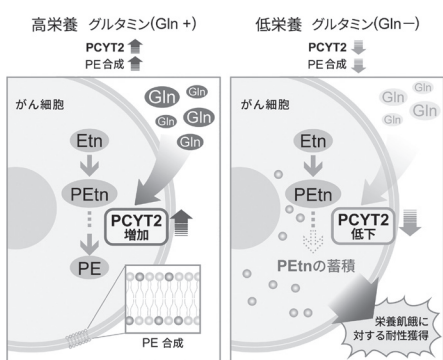
大澤 ありがとうございます。

先程、後に説明を回すと申しました「網羅的なオミクス統合解析」について補足します。詳しく言うところ「低栄養のがん細胞について、トランスクリプトームおよびメタボロームの網羅的オミクス統合解析」を行ったということになります。

トランスクリプトームというのは、特定の状況下での細胞内の全RNA(リボ核酸)の発現のことです。これを調べる意義は、細胞内のDNAの塩基配列情報であるゲノムは原則として変わらないのですが、このトランスクリプトームの方は各細胞や条件下で異なるので、細胞の動きを見るのに役立つのです。

もうひとつメタボロームというのは、最初に触れましたが実験で得られた代謝物などを指します。

これらを含めた網羅的解析で得られた、多階層の情報を統合して生命現象を総合的に見る、それがオミクス統合解析であり、そこにさらに栄養学の視点を組み入れて見たニュートリオミクスがもたらした発見ということになります。



さらに長年の謎だった細胞メカニズムを解明

従来の視点では見いだせなかった発見なわけですね。色々なことを総合的に見ていくことで、また医学が進歩していることを感じます。

大澤 今回の結果では、実はもうひとつ、世界初の発見が出来たことになりました。細胞膜リン脂質の「PE」が出来るメカニズムです。中間代謝物を経て出来る細胞膜リン脂質は2種類があり、今回我々が調べた「PE」はどのようなメカニズムをたどって合成されるのかは、ずっと謎だったのです。経路自体の存在は、その昔、ケネディ博士という研究者が発見して「ケネディ経路」と名付けられ知られていましたが、PE合成を制御するメカニズムは分かっていなかったのです。

我々の実験によって、中間代謝物に代謝酵素がどう関わってPEが出来るのかが分かり、さらにグルタミンがあることで、細胞膜リン脂質(PE)を合成するケネディ経路はONとなりスタートされる、ないとスタートされない。他のアミノ酸を足してもこうしたことは起こらないのにグルタ

産学官との連携

アミノ酸の認識メカニズムを明らかにするアプローチから、がん細胞が栄養飢餓にどうやって適応し、生き延びるのかを突き止める研究を進めてきました。

がん悪性化のカギとなるアミノ酸の関与を発見

がんの再発や転移を抑える効果があると聞くと、期待が高まりますね。アミノ酸に着目した研究の内容を、さらに詳しく教えていただけますか。

大澤 がんの代謝領域ではアミノ酸の重要性というのは、最近、非常に注目されています。

ただし、従来の研究の多くは、

体内で合成されない必須アミノ酸と、体内で合成される非必須アミノ酸というわずか2パターンで分けた視点に立ったものでした。しかしアミノ酸は約20種類もあり、とてもわずか2パターンで片付けていいものではありません。

そこで我々はアミノ酸1種類ごとに、がん細胞とその代謝物がどうなるかを調べていったわけです。

具体的に言うのがん細胞の培地をいくつも作りました。「この培地はある種類のアミノ酸のみ含まれる」「この培地はあるアミノ酸だけが欠乏している」といったものをアミノ酸1種類ごとに作って調べたのです。

そうすると、例えばあるアミノ酸だけが、細胞膜のリン脂質の合成

経路をONにする、あるいはOFFにするというのが分かってきました。これまで種類を特定することなく、ざっくりと「アミノ酸が欠乏した状態ではこうなる」と捉えられていたがん細胞のメカニズムがよりはっきりと分かり、悪性化を止めることに寄与する大きな発見が出来たと考えています。

がんの悪性化を左右するアミノ酸とは、いったいどのようなものだったのでしょうか。

大澤 それは「グルタミン」というアミノ酸です。

この研究の成果は我々の研究室から、昨年2019年の10月に論文発表およびプレスリリースで発表



産学官との連携

「がん」の悪性化や転移を食い止めるカギは
非必須アミノ酸の一種である「グルタミン」です。
これは新しい疾患栄養学の見地から分かってきた
新発見なのです。



また、アミノ酸を1種類ごとに調べた、がん細胞の培地は、最初は費用を少しでも節約できないかと、手作りしていました。通常の培地は500円程度、ただし1個のアミノ酸を多くしたり少なくしたりした培地となると2万円前後に跳ね上がります。それがいくつも必要になるので、手作りを試みましたが、何時間もかけてようやく作ったものの、実験してみると結果にブレが生じてしまいました。つまり培地自体が不完全だったわけです。

結果的に、外注して1つ1つの培地を作ってもらい、費用はかかりましたが全然ブレのない実験結果が得られています。

大澤先生のニュートリオミクスの研究においても、使える機器がさらに整えば、がんが悪性化するメカニズムの解明は、より進むわけですね。

大澤 もちろんそうです。アミノ酸の中でもグルタミンの欠乏ががんの悪性化に関わるということをがん代謝物の蓄積との関連で解明したわけですが、分かっていることはとても狭い範囲であるとも言えます。また、理論上の仮説で、また違った状況下ではこういうことが起

きるのではないかと推察も出ています。そうしたことを検証して裏付けていくには機器がないといけません。

その繰り返しの結果、がん細胞やそのメカニズムの動きが予測出来るようになってきたら、実際の医療への応用が見えてきます。そのスピードを速めることが出来る可能性は大いにあります。

話は変わりますが、研究費の調達には、日本のほぼすべての研究者が頭を悩ませている現状だとお聞きしています。国からの研究費が削られていつている現状を、大澤先生は、どのようにお考えでしょうか。

大澤 日本の研究費がどんどん絞られていつているのは、よく問題となっている通りです。その結果、日本の研究が欧米はもとより、韓国や中国などに抜かれてしまっている状況があり、このままでは日本の国としての科学研究は先細りしていくばかりです。

ここには研究費の成り立ちの違いがあり、欧米の研究費の大部分は寄付で成り立っています。対して日本は国の予算で成り立っています。国の予算が乏しくなる中、日本で研究を進めるのにどうすれば良

いかというと、企業参画型の研究費がどうしても必要になるわけですね。と言いますか、そこに頼らないとどうしても出来ないほど状況は深刻です。先進的な研究をするために必要な高額な装置や機器を使うこともできず、大企業のバックアップなくしては研究のスタートラインにも立てないわけです。

正直、これは将来の日本の国のあり方に直結する由々しき問題にほかならないと感じています。既に参画をしていただいている企業はもちろんあり、非常にありがたいものです。

中国が科学研究の分野に莫大な予算を投じているということは度々報じられますが、それだけでなく企業との産学連携も非常に盛んであると聞いています。この面においても成長著しいわけです。

日本でもそうした産学連携がより盛んに、また、何も巨大なプロジェクトのみということではなく、数百万円やあるいは数十万円規模のような中規模、小規模のものでよいので、日本のあちこちで数多く取り組まれていくことも大切だと思っています。

次号「科学の萌芽」では、引き続き東京大学先端科学技術開発センターニュートリオミクス・腫瘍学分野大澤 毅先生にお話を伺います。

産学官との連携

ミンだけがそうなる、ということを明らかに出来ました。

まとめると「グルタミン欠乏が、中間代謝物を産生する代謝酵素(P CYT2)の低下を介して、がんの進展を促進する」という結果が得られたわけです。

こうした研究結果は「オートファジー」の研究にも役立つ可能性があると思います。

オートファジーは、数年前に日本人がノーベル賞を受賞した分野ですね。

大澤 そうです。オートファジーは細胞が飢餓状態で生存するために自らを食べてしまうことですが、その仕組みを解明した日本人の大隅良典先生が2016年ノーベル生理学・医学賞を受賞しました。大隅先生が唱えられた従来の説は「ロイシンなどの必須アミノ酸が欠乏する事でオートファジーが活性化する」というものでした。

ただし我々は「グルタミンなどの非必須アミノ酸の欠乏によりオートファジーが抑制される」ということを発見したのです。言い方を変えると、グルタミンなどが欠乏した状態では飢餓を感知してもオートファジーは活性化出来なくなるのです。

結果だけまとめると、「ロイシンなどがないとオートファジーは活性化する」ただし「グルタミンなどがないと活性化されない」また「両方ともない場合もやはりオートファジーは活性化しない」ということが分かりつつあります。詳細なメカニズムは、現在、解析を行っております。

オートファジーはがんをはじめ様々な病気のメカニズムの解明と治療法の進歩に非常に大切なものであり、私たちの研究もオートファジーのより細かなメカニズムを明らかにすることに貢献できる可能性があるということになります。

少し難しくなったかもしれませんが、このようにがん細胞とその代謝物に関連したことで、現在は「グルタミンがどういう経路のスイッチを押すのか」あるいは「どのようなスイッチングをするのか」を研究しています。

さらに、アミノ酸1つ1つの違いだけでなく、低酸素だとうなるのか、低phだとうなるのか、同じなのか違うのかといったことも未解明のことだらけなので、1つ1つ切り分けて見ていくことを、現在進行形で続けています。

科学の将来を左右する研究現場の大問題とは

まとめて結論を述べていただきましたが、実験の過程では相当なご苦勞があったのではないのでしょうか。

大澤 あるアミノ酸だけを多くしたり、少なくしたりしたが、がん細胞の培地を丹念に見ていくことで、結果的にようやくグルタミンの特異性を見出すことが出来ました。

そして苦勞と言えは、やはり研究資金で、それに関係しますが先端の機器を揃える苦勞がどうしても難題です。

代謝物の研究は、歴史的

に一度下火になったことがありますが、近年CE-MS、LC-MSといったような質量分析計が発達したことに伴ってまた盛んになり、注目を集めています。機器の発達によって網羅的に代謝物を見ることが出来るようになったのです。

しかし研究現場の問題点として、代謝物には脂質の代謝物やアミノ酸の代謝物、プラスイオンやマイナスイオンなど様々な種類があり、ひとつの質量分析計で全ての代謝物を測ることは出来ないため、たくさんの種類の機器を揃えなければならない点があります。質量分析計をMSというのですが、メーカーごとに特性・特徴・ピーク検出など得意な点がMSによって違い、各社のMSを使用する必要があるのです。理想的には様々なメーカーが共同で一緒に作るMSがあればとは思いますが、これから科学機器メーカーの皆さんのご協力も欠かせない、非常に深い分野だと思います。



先端科学技術研究センターで学生の研究を見守る大澤先生