

## メタボロミクスって何？がんと代謝の関係性は？

神戸女学院大学 人間科学部 環境・バイオサイエンス学科 准教授 西海 信

近年、生体内に存在する分子（生体分子）を網羅的に解析する、いわゆる「オミクス解析」が、植物分野、動物分野、食品分野、微生物分野、医学分野など様々な研究分野で盛んに行われるようになり、研究の発展に重要な役割を担っている。その解析対象の分子種は多岐にわたっており、DNA解析はゲノミクス、mRNA解析はトランスクリプトミクス、タンパク質解析はプロテオミクス、代謝物解析はメタボロミクスと呼ばれる。筆者はこれまでに、医学分野において、がんを対象としたメタボロミクスによる研究に従事してきた。メタボロミクスの解析対象は生体内で起こる代謝（生体内代謝）を構成する代謝物であることから、メタボロミクスにより生体内代謝をより詳細に理解できる可能性がある。また、がんと生体内代謝との関係性についてもいろいろと明らかとされてきており、メタボロミクスによってがんに対する新たな発見をできるのではないかと着想し、筆者はがんに対するメタボロミクス研究に興味を抱いた。本稿では、メタボロミクスとはどういうものなのかについて、そして、がんと代謝との関係性について紹介したい。

メタボロミクスは、糖、アミノ酸、有機酸、脂肪酸など多種多様な代謝物をその解析対象とする。メタボロミクスは、ゲノミクスやトランスクリプトミクス、プロテオミクスよりも優れたいくつかの利点を有するとされている。生物では、「DNA→RNA→タンパク質」の順で遺伝情報が伝達され、様々な生体分子が変動していくが、代謝物の変動は、DNAやRNA、タンパク質より下流で起こることから、生体内における代謝物の動きが表現型により近く、細胞内の状態をより詳細に反映していることが多いと考えられている。また、ゲノムにおけるDNA配列

やタンパク質におけるアミノ酸配列とは異なり、代謝物自体は動物種が異なっても、その分子構造は全く同じであることから、代謝物の解析は様々な生物種に応用できる可能性が高い。さらに、環境要因や食事要因といった外的要因では、ゲノム情報がすぐに変わる可能性は少ないことから、ゲノム関連情報からは環境要因や食事要因などの外的要因の影響を理解することは困難な場合が多いが、代謝物変動の評価では、それらの要因による影響も比較的評価しやすい。これらの特徴に基づき、まだ明らかにされていない新しい発見を期待して、近年では、様々な研究分野においてメタボロミクスが活用されるようになってきている。

がんと代謝で有名な現象のひとつとしてがん細胞における‘好氣的解糖’が挙げられる。この‘好氣的解糖’はOtto Warburgが1956年にScience誌にて発表した現象である。生物や生化学などの講義で習う‘解糖’は、細胞内で酸素を利用せずに糖をピルビン酸などに分解し、エネルギー産生へとつづく代謝経路のことをいい、‘嫌氣的解糖’と呼ばれる。正常細胞では、‘嫌氣的解糖’で生成されたピルビン酸が、酸素が十分に存在する好氣的条件下において、クエン酸回路へ進み、酸化了的リン酸化へと続いて、エネルギー産生につながるATPが多量に生成される。一方、‘好氣的解糖’とは、酸素が十分に存在する好氣的条件下であっても、がん細胞ではミトコンドリアの活性が抑制されており、‘解糖’を利用してエネルギーを産生する現象のことをいい、この現象はWarburg効果と呼ばれている。がん細胞では、糖が‘解糖’で代謝された後にクエン酸回路、酸化了的リン酸化へは進まずに乳酸に変換されることから、ATPの産生効率はきわめて悪く、その結果として、がん細胞は大量の糖を消費するこ

となる。なお、がんの有無やがん転移の程度、がん再発などを調べるために臨床現場で実施されているPET-CT検査は、このWarburg効果を応用したものであり、がん細胞が糖であるグルコースの類似物質である $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコース（FDG）を正常細胞よりも多く取り込む現象を画像的に検出している技術である。

また、がん細胞が獲得する10個の特性が、がん研究の第一人者であるHanahanとWeinbergによって定義されている。その10個の特性の中には、がん細胞における代謝異常と直結する「エネルギー代謝の異常」や、生体内代謝と関連する可能性が十分に考えられる「ゲノム不安定化と変異」がリストされている。さらに、2-ヒドロキシグルタル酸など、がん細胞特異的代謝物の存在も報告されている。このがん細胞特異的代謝物はオンコメタボライトと呼ばれ、がん細胞にて観察される代謝酵素の変異により代謝異常が引き起こされた結果として細胞内に蓄積される。オンコメタボライト自身、発がんやがんの進展、酸化ストレスなどに関与していることが報告されており、これらの現象も、がん代謝との密接な関連性を示す証拠のひとつである。

本稿では、メタボロミクスとはどういうものか、また、がん代謝について概説した。メタボロミクスについては、筆者が携わってきた医学分野のみならず、食品分野や植物分野、微生物分野など様々な研究分野で活用されているものの、まだ、その認知度は低いことから、本稿を通じて、メタボロミクスに少しでも興味を持っていただければ幸いである。また、日本では2人に1人ががんにかかり、3人に1人ががんで死亡していると言われており、本稿が、がんに対する研究にも触れる機会になればと思う。