

Antitumor activity of pyrvinium pamoate, 6-(dimethylamino)-2-[2-(2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl) ethenyl]-1-methyl-quinolinium pamoate salt, showing preferential cytotoxicity during glucose starvation, *Cancer Sci*, **95**: 685-690, 2004.

- 13) Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E: Role of autophagy in cancer, *Nat Rev Cancer*, **7**: 961-967, 2007.

Cancer Metabolomics: Toward the Development of Novel Anticancer Therapeutics Targeting the Energy Metabolism in Tumor Microenvironment

Kenjiro Kami*, Eriko Tomitsuka**,**, Kiyoshi Kita***, Masaru Tomita*, Tomoyoshi Soga*, Hiroyasu Esumi**

**Institute for Advanced Biosciences, Keio University*

***Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East*

****Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

ていると考えられる。

今後、化合物1の構造活性相関、受容体の局在細胞の同定など、多くの課題が山積みではあるが、タヤマヤシリサンゴ幼生の着底・変態現象に、無節サンゴモの化学物質によるケミカルコミュニケーション（化学情報交信）の介在することが明らかとなった⁽⁵⁾。現在のところ、筆者らが単離したサンゴ幼生変態誘因物質は種特異性が高く、他種のサンゴ幼生の着底・変態はまったく誘起しない。種ごとにそれぞれ違った変態誘因物質があるのか、誘因物質にある程度の共通性があるのかなど、興味は尽きない。

同種サンゴの一斉放卵放精の制御、卵による精子の誘因⁽⁶⁾、卵による精子鞭毛運動の抑制⁽⁷⁾、幼生による捕食者への防御、異種または他の付着生物との生殖競争⁽⁸⁾など、サンゴの生殖には化学物質の関与が示唆される多く

の未解明の現象が残されている。サンゴ生殖の巧みなケミカルコミュニケーションを解明することは、被度面積の減少傾向にある造礁サンゴの保全に役立つ可能性を秘めている。

- 1) N. Fusetani: *Nat. Prod. Rep.*, 21, 94 (2004).
- 2) D. E. Morse, A. N. C. Morse, P. T. Raimondi & N. Hooker: *Biol. Bull.*, 186, 172 (1994).
- 3) A. P. Negri, N. S. Webster, R. T. Hill & A. J. Heyward: *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, 223, 121 (2001).
- 4) T. Leitz: *Invert. Reprod. Dev.*, 31, 109 (1997).
- 5) M. Kitamura, T. Koyama, Y. Nakano & D. Uemura: *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 340, 96 (2007).
- 6) J. C. Coll *et al.*: *Mar. Biol.*, 118, 177 (1994).
- 7) M. Morita, A. Nishikawa, A. Nakajima, A. Iguchi, K. Sakai, A. Takemura & M. Okuno: *J. Exp. Biol.*, 209, 4574 (2006).
- 8) M. Kitamura, T. Koyama, Y. Nakano & D. Uemura: *Chem. Lett.*, 34, 1272 (2005).

(北村 誠, 名古屋大学大学院理学研究科)

細菌のマルチオミクス(各種網羅的測定データ)解析の最先端 複数のオミクス解析を同時実行

分子生物学の歴史は様々な革新で綴られてきた。今日、また新たな革新が進行しつつある。20世紀に誕生した分子生物学は基本的に、何らかの特定の物質に着目してその働きを詳細に調べあげるといった方法論をとってきた。こうした手法の有効性・重要性は現在でも依然として変わらないが、解析対象の選択が研究者の直感に恣意的に依存してしまうという限界があるのは確かだろう。また、個々の物質の機能について理解できたとしても、複数の物質の組み合わせで形成される「システム」についての洞察を得られるとは限らない。そこで、21世紀に入る頃を前後として、トランスクリプトミクス、プロテオミクスなど「オミクス⁽¹⁾」と称される解析が盛んに行なわれるようになってきた。

「オミクス」とは「網羅的測定」を意味する言葉であり、その狙いは、先述の既存手法の問題点に対応して2つあると考えられる。1つは、「まず解析対象を選び、それからその対象についてのデータを得る」のではなく、「まず大量のデータを取得し、その中から意味のありそうな対象を探す」というように解析のフローを変えることである。もう1つは、限られた少数の物質のみに着目するのではなく、多数の物質の情報を広く取得することによって細胞の「全体としての挙動」を把握することで

あろう。オミクス解析は、種々の技術革新を伴いつつ、分子生物学においてまったく新たな視点を提供し始めていると言える。

近年、著しく発達してきたオミクス技術として「メタボロミクス」、すなわち多数の代謝物質の網羅的解析法がある。キャピラリー電気泳動-質量分析計⁽²⁾ (capillary electrophoresis-mass spectrometry: CE-MS) など、数百、数千種類にのぼる代謝物質を一斉に測定する技術が開発されたため、細胞機能の最も主要な要素の一つである代謝反応に関する理解が深まりつつある。また、やはり最近になって進展した技術として「フラクソミクス⁽³⁾」、すなわち大規模な代謝フラックス解析が挙げられる。代謝フラックス解析は、安定同位体でラベルした基質の利用によって、多数の経路を含む複雑な代謝系を扱えるように進歩してきており、「オミクス」技術の一つとして数えられるようになってきた。

さて、以上のように各種のオミクス解析が試みられるようになったものの、得られた網羅的データから何らかの有意義な生物学的知識を獲得するのは必ずしも容易ではないことが次第に認識されてきた。その理由の一つとしては、単一の「オミクス解析」は結局、細胞機能のある特定の階層に関するきわめて限定された情報をもつに

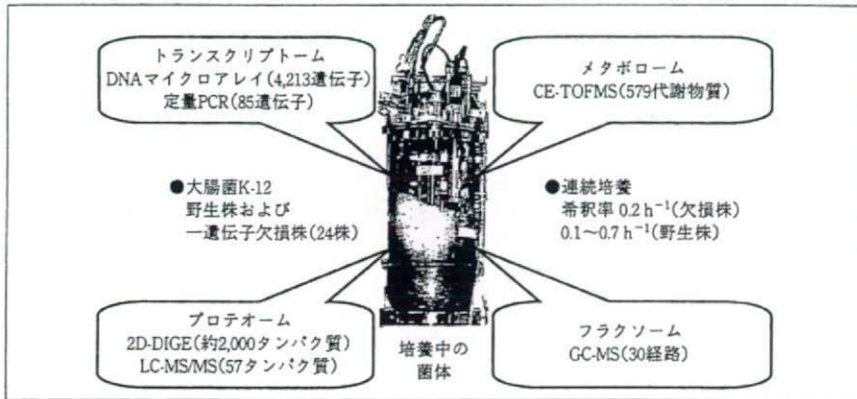


図1 ■大腸菌のマルチオミクス解析

一遺伝子欠損株は、当研究所で作製した Keio Collection⁽⁶⁾ より得た。連続培養とは、基質溶液を連続的に供給し、同時に同じ速度で培養液を抜き取る方法である。基質流加速度を培養液体積で除算した数値は「希釈率」と呼ばれる。菌体の増殖速度は希釈率と等しい値で一定に保たれる。

過ぎず、細胞の活動の全体像を把握するには必ずしも十分ではないことが挙げられる。筆者らの研究所では、このような問題意識から、複数のオミクス解析（マルチオミクス解析）を実施し、その結果を統合することで新たな知見を得ることを目指した⁽⁴⁾。具体的には、大腸菌 K-12 を対象として、遺伝的または環境的な変動に対する菌体の応答の基本的な原理を、トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム・フラクソームの関係から解明することを試みた。培養法として連続培養を採用し、一定の増殖速度で生育している菌体を取得した。遺伝的な変動は、エネルギー生産および細胞構成成分の前駆体合成に重要な役割を担う代謝経路（解糖系、ペントースリン酸経路）に関する遺伝子の欠損によって与えた。環境的な変動は、連続培養における希釈率の変更によって与えた。なお、希釈率変更は野生株についてのみ行なった。

それぞれのサンプルについてマルチオミクス解析を行なった（図1）。すなわち、トランスクリプトーム解析（DNA マイクロアレイおよび中心炭素代謝系の 85 遺伝子に関する定量 PCR）、プロテオーム解析（2次元ディファレンシャルゲル電気泳動および中心炭素代謝系の 57 タンパク質に関する液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計を利用した定量）、メタボローム解析（キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計⁽⁵⁾ による 579 物質の定量）、フラクソーム解析（菌体構成タンパク質の加水分解物の同位体分布をガスクロマトグラフ-質量分析計で測定する手法）を同時に実施した。

この解析の結果から、大腸菌は、遺伝子欠損と環境の変化に対して異なる応答をすることが明らかとなった。

すなわち、ほとんどの遺伝子欠損株では、mRNA とタンパク質のいずれもあまり大きな変動は見られず、大腸菌は特に積極的な対応を行っていないようだった。それにもかかわらず問題なく生育できるのは、欠損遺伝子のアイソザイムの存在や迂回/逆行経路の形成によって、必要な代謝物質の供給が維持されるためと考えられる。一方、野生株で希釈率（図1参照）を変化させた場合、mRNA やタンパク質は大きく変動した。これは、希釈率変更に応じて増殖速度を変える際に、必要なエネルギーや前駆体の生産を確保するためであろう。そして、いずれの場合にも、代謝物質の細胞内レベルは全体としてあまり変動しなかった。すなわち、大腸菌は、代謝物質レベルのロバスト性（頑健性、様々な不確定の変動に対して機能を維持しようとするシステムの特性的こと）を効率よく実現するために、与えられる変動の種類によって戦略を使い分けしていると言える。

生物のもつロバスト性について、これだけ広範にわたるオミクスデータによって実証的に検討されたのは本研究が史上初めてであろう。複数のオミクス解析を同時に実行する手法は、微生物に限らず、がん細胞の代謝システムの解明など、様々な分野でも有効と考えられ、今後、多くの応用が期待される。

- 1) A. R. Joyce & B. O. Palsson : *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.*, 7, 198 (2006).
- 2) T. Soga et al. : *J. Proteome Res.*, 2, 488 (2003).
- 3) W. Wiechert et al. : *Curr. Opin. Plant Biol.*, 10, 323 (2007).
- 4) N. Ishii et al. : *Science*, 316, 593 (2007).
- 5) T. Soga et al. : *J. Biol. Chem.*, 281, 16768 (2006).
- 6) T. Baba et al. : *Mol. Syst. Biol.*, 2, 2006. 0008 (2006).

(石井伸佳, 曾我朋義, 富田 勝, 慶應義塾大学先端生命科学研究所)