

# メタロミクス研究に資する分子イメージング技術開発 生体内金属のダイナミクスの可視化

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授  
独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター チームリーダー

榎本 秀一



## 研究の背景

メタロミクス(Metallomics)は、生命現象における微量元素(特に金属)の機能と役割を統合的に解明する新しいオミックス研究領域です。生体内微量元素は、生体応答や代謝過程に関与する様々なタンパク質に含まれ、これら元素の化学形態や含有量により、生理機能に大きな影響を与えます。メタロミクス研究は、微量な試料からの微量元素同定や生体内での化学形態や分布などそれらの相互作用を勘案して行く上で、多元素同時に解析する必要があります。このため、多元素同時解析を可能にする新たな分析技術開発が必要とされるのです。

## 研究の成果

我々は、メタロミクス研究における微量元素の分析手法として、理化学研究所の加速器技術を応用した「マルチトレーサー法(多元素同時代謝追跡法)」の開発を行ってきました(図1)。この方法により、多数の元素の放射性同位元素(RI)を同時に製造できる上、これを応用することで生物学的挙動の多元素同時追跡ができます。その中で我々は、脳内の腫瘍へ<sup>65</sup>Znが選択的に蓄積することを発見し、本結果は現在、がんにおける微量元素の代謝研究や記憶に関する神経シナプス伝達に関わる亜鉛(Zn)の生理機能解析へと研究が進展しています。また、カドミウム(Cd)の毒性と代謝研究では、Cd耐性細胞株では、Cdの取り込み減少と共に、マンガン(Mn)の取り込みも抑制されていることが分かってきました。また、ゲノミクスによる網羅的解析から、CdおよびMnの輸送が2種類のZn輸送体によって制御されていることを明らかにしました。さらについで最近、Zn輸送体ZIP9が様々な細胞の機能発現において重要な働きをしているMAPKシグナル伝達の活性化のために必須であることを発見しました。これらはマルチトレーサー法が持つ、セレンディピターを示した良い研究例です。また近年、生体内分子や元素のダイナミクスを生きたままの状態で見える分子イメージング技術の重要性が高まっています。そこで我々は、非侵襲的に複数のガンマ線を同時にリアルタイムイメージングできる、コンプトンカメラ方式の複数分子同時イメージング装置(GREI)の開発を行い、2008年には、小動物における3核種同時イメージングに世界で初めて成功しました(図2)。

## 今後の展望

GREIは、代謝が変化した状態での微量元素間の相互作用、放射性半減期の短い元素の体内動態などのリアルタイムイメージングが可能で、臨床用装置の開発が進められています。最近、我々は、バイオインフォマティクスを導入することで、GREIによるイメージングデータから、特徴的な変化を

する元素を制御する遺伝子の抽出法も開発しており、様々な疾病発症に関係するいくつかの遺伝子候補を発見しています。我々が開発してきたマルチトレーサー法、GREI、バイオインフォマティクスの利用により、メタロミクス研究から、未知の疾患関連分子の探索が可能であると考えられます。

## 関連する科研費

- 平成12-14年度 基盤研究(B)「無機砒素曝露の次世代影響」(研究分担者) 研究代表者:渡辺知保(東京大学)
  - 平成14-15年度 基盤研究(C)「ラット生体内における微量元素動態の非侵襲的定量法の開発と応用」(研究分担者) 研究代表者:遠藤和豊(昭和薬科大学)
  - 平成14-16年度 基盤研究(C)「多元素同時追跡法による脳局所遷移金属の濃度分布およびその生物無機化学の展開」(研究分担者) 研究代表者:天野良平(金沢大学)
  - 平成17-19年度 基盤研究(C)「セレン欠乏による酸化ストレスと微量元素の動態変化」(研究分担者) 研究代表者:遠藤和豊(昭和薬科大学)
  - 平成18-20年度 基盤研究(C)「脳神経系における金属輸送過程と代謝異常症の分子メカニズム解明」
  - 平成22-25年度 基盤研究(C)「臨床実用化に向けた複数分子同時イメージング技術の開発と優位性の評価」(研究分担者) 研究代表者:本村信治(理化学研究所)
- 他多数

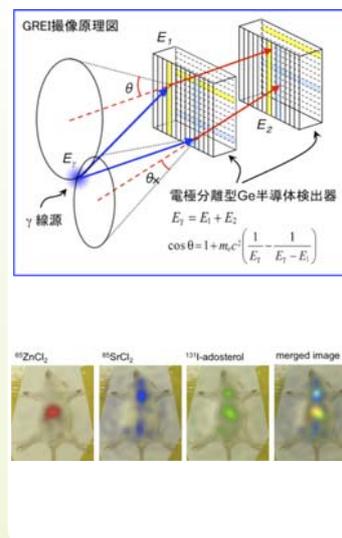


図1 マルチトレーサー製造法と製造可能なトレーサー

図2 Ge半導体コンプトンカメラGREIの原理とラットにおける<sup>(131I)</sup>methylnorcholestenol(<sup>131I</sup>-Adosterol), <sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub>および<sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>の3核種同時イメージング像