

## 健康維持を目的としないメタボ健診技術の活用

石川 聖人

「ガリガリじゃないの、ちゃんとご飯食べているの？」と学生時代には心配されていた筆者も、最近では腹周りの肉が気になるようになってきた。久しぶりに同世代の友人と会うと「歳をとると代謝が落ちて太りやすい」なんてことが話題に上がるようになった。他愛もない会話の中で、一般の人が口にする「代謝」は食物を効率的に分解することのみを指しているように感じられ、我々生物工学者の認識とは少し違うことに気付く。読者の方々はお承知のことと思うが、代謝には分解によるエネルギーの獲得だけでなく、自身を構成する部品の合成という役割がある。

分解と合成のバランスに異常が生じれば、我々の健康は損なわれてしまう。いわゆるメタボリック症候群（メタボ）以外にも、いくつかの疾病は代謝異常と関連することが示唆されている。ライフサイエンス分野においては、これら疾病の診断や治療法開発のために、代謝物の解析が重要視されている。一方、生物工学分野における代謝物解析は、微生物を用いたものづくりに活用されている。微生物による物質生産は、分解と合成という代謝活動を利用したものに他ならない。標的生産物の収率・生産性を向上させるために、微生物の代謝物解析は欠かせないものとなっている。

クロマトグラフィーなどの分離技術と組み合わせた質量分析は、網羅的に代謝物を解析できる手法として汎用されている。ただし、多くの場合、細胞を破碎して代謝物を抽出する操作が必要なため、得られる情報は静的なものとなる。一方で、一つの代謝物に焦点を絞り、動的な情報や、一分子細胞レベルの変化、応答を追跡する試みもある。なかでも、蛍光タンパク質プローブを用いた生細胞のリアルタイム観察は有力視されており、NADH、ATP、グルコース、グルタミン、ピルビン酸などの重要代謝物を特異的にセンシングするプローブが開発されている<sup>1)</sup>。

ライフサイエンス分野における、代謝物に特異的な蛍光タンパク質プローブの活用例を一つ紹介したい。多くのがん細胞はエネルギー代謝を解糖に依存していることが古くから知られていた（ワールブルク効果）。近年、この特徴的な代謝様式はがん細胞の増殖に重要であるとわかり、解糖の阻害もしくは酸化リン酸化の活性化が、がん細胞特異的な増殖抑制をすることで再注目されるようになった<sup>2)</sup>。NADHは解糖、TCAサイクル、酸化

リン酸化、すべてのエネルギー代謝において中心的な役割を果たすことから、そのレドックスバランス（NAD<sup>+</sup>/NADH比）は細胞のエネルギー代謝状態をよく反映する。ZhaoらはNADHに特異的な蛍光タンパク質プローブを導入されたがん細胞株のNAD<sup>+</sup>/NADH比の変動を指標に、5500種以上の化合物を含むライブラリーの中から、がん細胞特異的に増殖抑制効果を示す物質を探索することに成功した<sup>3)</sup>。微生物を用いたものづくりにおいても、NADHは還元力として働く重要物質であり、その持続的供給は重要課題の一つとなっている。ライフサイエンス分野で実施されているような蛍光タンパク質プローブを用いたリアルタイム解析は、ものづくり技術にも活用されていくであろう。

NADHのようなレドックス物質の状態を知る方法としては電気化学測定も有力である。測定対象が生細胞になったとしても、細胞内外を行き来できる電子メディエーターを利用すれば実現可能である。Nishioらは独自開発した生体親和性電子メディエーターを用い、シアノバクテリア *Synechococcus elongatus* PCC 7942の細胞内レドックス状態を長期間にわたり測定し、それが概日リズムを示すことを明らかにした<sup>4)</sup>。PCC7942株のエネルギー代謝は光合成に依存していることから、観察されたレドックスリズムは光合成代謝の状態を反映したものと考えられる。このような電気化学的手法は前述の蛍光タンパク質プローブと比べて特異性や定量性の面で劣るものの、遺伝子操作なしで適用できる利点がある。これに加えて、電気化学的手法は細胞内レドックス状態の測定のみならず制御も可能であり<sup>5)</sup>、物質生産の効率化技術への応用が期待される。

健康維持ではなく、ものづくりを目的とする代謝物解析、いわば微生物のメタボ健診にも適用できるツールは日進月歩で開発されている。効率的なものづくりを目指す生物工学者にとっては、最新技術の開発動向にアンテナを張りながら、これらの特徴をしっかりと認識し、適材適所で活用できるかが重要なポイントとなるだろう。

- 1) Zhao, Y. *et al.*: *Curr. Opin. Biotechnol.*, **31**, 86 (2015).
- 2) Vander Heiden, M. G. *et al.*: *Science*, **324**, 1029 (2009).
- 3) Zhao, Y. *et al.*: *Cell Metab.*, **21**, 777 (2015).
- 4) Nishio, K. *et al.*: *Plant Cell Physiol.*, **56**, 1053 (2015).
- 5) Lu, Y. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **53**, 2208 (2014).