

ESTABLISHMENT OF ANALYTICAL METHOD FOR  
SPATIOTEMPORAL METABOLOMIC DYNAMICS AND ITS  
APPLICATION TO DISEASE MODELS

入江, 美穂

<https://doi.org/10.15017/1441323>

---

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (農学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名 : 入江 美穂

論文題目 : ESTABLISHMENT OF ANALYTICAL METHOD FOR SPATIOTEMPORAL METABOLOMIC DYNAMICS  
AND ITS APPLICATION TO DISEASE MODELS  
(時空間分解メタボロミクス分析技術の開発および病態モデルへの適応)

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年、包括的に代謝物を検出・解析するメタボロミクスが注目されている。一般的にメタボロミクス研究では、分析手法として網羅性・定量性に優れた分離技術と結合した質量分析計が広く用いられている。しかしながら、この手法は組織サンプルを分析する際に、サンプルから代謝物の抽出を行うため、それらの分布情報が消失するという欠点を有している。そこで、本研究では網羅的かつ組織内における代謝物の分布情報が得られる分析技術の開発を行った。そして、開発した技術を病態モデルに適用し、病態レベルに応じた代謝変動の解明を行った。

### 1. 質量分析技術の複合利用による網羅的時空間分解代謝変動の解析

網羅性・定量性に優れた高速液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS) データと組織内における代謝物分布を可視化できるマトリックス支援レーザー脱離イオン化法質量分析計を用いた質量分析イメージングデータを統合し、微小領域における詳細な代謝変動解析技術を開発した。また、LC-MS 分析にて検出された代謝物の網羅性 (同定数) およびハイスループット性を向上するために、約 500 種類の代謝物標準物質を用いて、LC-MS 標準物質ライブラリーを構築した。そして本技術の有用性を示すために、人為的な脳梗塞モデルである一過性中大脳動脈梗塞ラットを用い、脳梗塞進展における詳細な代謝変動の解析を行った。LC-MS 分析により網羅的・定量的な代謝変動が示され、質量分析イメージングにより組織内における代謝物の分布変動を示すことに成功した。両データを相補的に利用することで、組織内微小領域における詳細な代謝変動を捉えることができ、病態レベルに応じた脳内代謝動態を明らかにした。

### 2. シスプラチン急性腎障害における腎組織代謝変動の解明

シスプラチンは種々のがん治療にて用いられる抗がん剤であるが、副作用として重篤な腎症が引き起こされることが知られている。シスプラチン投与により引き起こされる急性腎障害の発症から重篤化に至るまでの代謝物の変動を明らかにすることにより、腎障害発症機序の解明につながると期待される。そこで、1.にて開発した技術を用い、シスプラチン投与後の経時的な代謝変動の解析を行った。経時的な代謝物変動の追跡により、シスプラチン投与初期と後期では代謝プロファイルが大きく異なり、障害部位とその周辺では代謝物の変動が異なることが明らかとなった。また、シスプラチン初期において解糖系・TCA サイクル中間体並びに ATP 濃度の増加が確認され、腎不全初期における腎臓でのエネルギー生産の亢進が示唆された。シスプラチン投与初期における代謝変動を明らかにすることにより、腎障害重篤化へのメカニズム解明につながると期待される。

以上より、網羅的時空間分解代謝分析手法の開発を行い、病態モデルに本技術を適応した。その結果、病態レベルに応じた特異的な代謝変動を示すことに成功した。本技術は、種々の病態モデルに応用することができ、これまで明らかとなっていない生命現象を理解する画期的手法になると期待される。また、本技術にて新たな生命現象を解明することにより、新薬の開発や治療法の確立につながると多いに予想される。