

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

論文題名：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)

論文審査の結果の要旨

近年、包括的に代謝物を検出・解析するメタボロミクスが、病態解析や創薬に向けた新技術として期待されている。一般的に、メタボローム解析手法としてクロマトグラフィー等の分離技術と連結させた質量分析計が広く用いられている。しかしながら、この手法は網羅性・定量性に優れているものの、サンプル調製に代謝物の抽出工程が必須であり、病態解析や創薬において重要となる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析を行った。

まず、これまでの研究例が豊富な脳梗塞モデルラットを用い、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の有用性を検討した。この際、500 種の代謝物標準物質を用いて、LC-MS データライブラリーを構築することで、分析対象代謝物の網羅性およびスループット性の向上を行った。まず、LC-MS により、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に対して、脳梗塞病態の進展における代謝の時間変動を網羅的・定量的に示した。さらに、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、組織内の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代謝動態を明らかにすることができることを示した。

次いで、詳細な発症機構に不明な点が残されている薬剤誘発性腎障害に対して、本手法の適用を試みた。シスプラチンは種々のがん治療に用いられる第一選択薬であるが、副作用として重篤な腎症が引き起こされ、用量規制の原因となっている。シスプラチン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過程を解明することは、がん治療においても喫緊の課題である。マウスに対してシスプラチンを投与し、その後の経時的な代謝変動の追跡により、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ることを明らかとした。シスプラチン投与後の初期過程で、シスプラチン障害部位では DNA 損傷に対する修復活性の促進により ATP 欠乏状態になることが、その周辺細胞では逆に ATP 産生が亢進されることが観察された。その後、周辺細胞では、電子伝達系のオーバーフローによる多量の活性酸素種の発生により、細胞損傷が進むことが示された。シスプラチン障害部位のみでなく、その周辺細胞との相互作用から腎障害の重篤化が進行することが初めて示された。時間変動だけでなく、分布変動を同時に可視化することで、複雑な病態進行過程の理解に至ることを示した。

以上要するに、本研究は、これまでにない時空間分解メタボロミクス技術を病態モデルに適用し、病態解明の手法としての有用性を示したものであり、システム生物学および健康科学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。