

親水性代謝物の包括的構造推定法の開発

鳥越, 大平

<https://hdl.handle.net/2324/7182317>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (システム生命科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名	鳥越 大平				
論 文 名	親水性代謝物の包括的構造推定法の開発				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	須山 幹太	
	副 査	九州大学	教授	長崎 正朗	
	副 査	大阪大学	教授	松田 史生	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は親水性代謝物の包括的構造推定法の開発を目的として、(1) 安定同位体標識、(2) unified-HILIC/AEX/HRMS/MS 分析、(3) 各種データマイニング技術 (unified-HILIC/AEX 保持時間予測モデルを含む)、(4) *in silico* エピメタボライトデータベース (*in silico* epimetabolite database, IEMDB) の 4 つの技術を組み合わせた方法論の開発に取り組んだものである。

はじめに、unified-HILIC/AEX の保持時間予測モデルを構築した。トレーニングデータ (203 種類の極性代謝物) とその分子記述子 (12,420 種類) に対し、ランダムフォレストを用いて特徴量重要度をランク付けした。特徴量重要度に基づいて選出した 26 種類の分子記述子を用いて保持時間予測モデルを構築した。テストデータ (51 種類の極性代謝物) を用いて保持時間予測モデルの精度を評価した結果、 ΔRT (実測保持時間と予測保持時間の差) の 86.3%が ± 1.50 分以内、平均絶対誤差は 0.80 分であったことから、高い保持時間予測精度を示した。開発した保持時間予測モデルと *in silico* MS/MS 予測を用いて、グローバル品質管理 (global quality control, QC) 血漿として使用されている NIST SRM 1950 ヒト血漿サンプルから取得したノンターゲットメタボロームデータを解析した結果、標準物質に基づいて同定された 62 種類の既知代謝物に加え、216 種類の極性代謝物の構造アノテーションに成功した。さらに、(1) 安定同位体標識、(2) unified-HILIC/AEX/HRMS/MS 分析、(3) 各種データマイニング技術、(4) IEMDB の 4 つの技術を組み合わせた方法論を開発し、内因性の親水性未知代謝物の包括的構造推定法の開発に取り組んだ。最終的に、大腸菌抽出試料のノンターゲットメタボローム解析データを用いて本研究の方法論の実用性を評価した。その結果、大腸菌抽出サンプルから代謝物に由来する 2,937 種類の分子量関連イオンのピークを検出し、プリカーサーイオンと HRMS/MS スペクトルの情報から 90 種類の代謝特性に構造候補を割り当てた。さらに、各代謝特性の実測保持時間と構造候補の予測保持時間の照合によって、44 種類の未知分子量関連イオンのピークに対して新規未知代謝物を構造アノテーションした。

以上の結果は、ノンターゲットメタボロミクスにおける親水性代謝物の包括的構造推定のための有効な手段として価値ある業績である。今後、本研究の方法を応用することで未知代謝物の構造アノテーションが推進され、メタボロミクスの発展の一助になることが期待される。また、本研究内容は、申請者を筆頭著者とする論文として国際学術誌に発表している。

以上、本研究は博士 (システム生命科学) の学位を得る資格を有するものと認める。