

疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療  
基盤技術の創出

H25 年度  
実績報告

平成 25 年度採択研究代表者

福崎 英一郎

大阪大学大学院工学研究科  
教授

医歯工連携によるユーザーフレンドリーなメタボロミクス技術の開発ならびに生活習慣  
病研究への応用

## § 1. 研究実施体制

### (1)「福崎」グループ

- ① 研究代表者: 福崎英一郎 (大阪大学大学院工学研究科、教授)
- ② 研究項目: 「疾患メタボロミクス解析システムの開発」
  - ・対象代謝物の固相抽出分画によるワイドターゲット分析の高精度化
  - ・化合物同定のための高精度な確率的評価法の確立, 及びデータ解析の完全自動化へ向け  
たソフトウェアの開発
  - ・代謝性疾患の詳細解析に資するノンターゲット代謝動態解析手法の開発

### (2)「下村」グループ

- ① 主たる共同研究者: 下村 伊一郎 (大阪大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目: 「メタボロミクス技術を用いたメタボリックシンドローム/糖尿病/動脈硬化関連の病  
態解明および新たな診断・治療法の開発」
  - ・ヒト血液メタボローム解析による糖尿病大血管症の病態解明と早期診断
  - ・メタボリックシンドロームの病態基盤である肥満脂肪組織代謝異常の網羅的分析(メタボリッ  
クマップの構築と予防標的の探索)

### (3)「久保庭」グループ

- ① 主たる共同研究者: 久保庭 雅恵 (大阪大学大学院歯学研究科、講師)
- ② 研究項目: 「メタボローム解析による歯周病重症化メカニズムの解明」
  - ・唾液メタボローム解析による歯周病由来慢性炎症バイオマーカーの探索

・メタボローム解析による歯周病重症化メカニズムの解明

## § 2. 研究実施の概要

### 福崎グループ

当該研究では、疾患医療分野における実用メタボロミクス技術を構築することも目的として、(1)対象代謝物の固相抽出分画によるワイドターゲット分析の高精度化、(2)化合物同定のための高精度な確率的評価法の確立、及びデータ解析の完全自動化へ向けたソフトウェアの開発、(3)代謝性疾患の詳細解析に資するノンターゲット代謝動態解析手法の開発を中心とした基盤技術開発に取り組む。

本年度は、(1)においては、固相抽出法をベースとしたサンプル調製技術の開発ならび親水性から疎水性の幅広い代謝物を統合解析するためのワイドターゲット分析系の構築に取り組んだ。固相抽出条件ならびに分析系構築のための代謝物を選定し、それらの標準品を用いて各種条件の検討を行った。(2)においては、ワイドターゲット分析より得られる分析データから「正確に」代謝物情報を取得するためのアルゴリズム開発、及びソフトウェアのインターフェイス開発に取り組む、必要とされるアルゴリズムの基板を完成させた。(3)においては、ガスクロマトグラフィー/電子イオン化/質量分析(GC/EI/MS)を用いて、代謝ターンオーバー解析をノンターゲットにて行うシステムの開発に取り組んだ。ピーク抽出からターンオーバー解析までをノンターゲットにて行う手法を構築した。

### 下村グループ

糖尿病・メタボリックシンドロームと動脈硬化症は、東アジアで爆発的に増加している。下村グループは、福崎グループとの医工連携により、上記疾患群の病態解明、バイオマーカー探索を目的とした疾患メタボロミクス解析システムの実用化を目指している。

#### **(1) 血液メタボローム解析による糖尿病大血管症の病態解明と早期診断**

糖尿病患者を対象に、血液サンプル中に含まれる代謝物をメタボロミクス技術を用いて網羅的に解析すること等により、新規の疾患発症予測バイオマーカーの検出と糖尿病大血管症の発症・進展に関わる未知の代謝異常(パスウェイ)の同定を目指す。H25年度は本研究実施に必要な書類(倫理審査委員会申請書、同意書等)の作成、倫理審査委員会からの研究実施承認取得、対象患者の抽出と同意取得、臨床データのクリーニングを行った。

#### **(2) メタボリックシンドロームの病態基盤である肥満脂肪組織代謝異常の網羅的分析～メタボリックマップの構築と予防標的の探索～**

脂肪組織は、脂質合成・分解を活発に行う代謝臓器である。本研究では、肥満時の糖・脂質・アミノ酸・核酸代謝を含んだ代謝異常全容を、メタボローム解析技術を用いて明らかにすることを目指している。平成25年度は、マウス肥満脂肪組織で尿酸が産生され、亢進していることを初めて報告した。この核酸・尿酸代謝を含んだ肥満脂肪組織に対するメタボローム解析実験系を確立し、代謝物変動のスクリーニングを開始した。

### 久保庭グループ

歯肉溝は、歯と歯ぐきの中に存在する溝であり、歯周病の進行とともにその深さが深くなり、4mm

以上で歯周ポケットと呼ばれるようになります。歯周ポケットに存在する歯垢(デンタルバイオフィルム)の中で、歯周病を引き起こす病原菌はさまざまな口腔細菌とともに集団生活を送り、菌体の外に分泌したねばつきのある基質(マトリックス)に被われ生息しています。私たちは、歯周病菌が浮遊(プランクティック)状態からバイオフィルム構成菌となり、その後バイオフィルムから離れて再びプランクティック状態となり、歯ぐきの細胞に侵入して感染を拡大させるまでの生活環がどのような分子基盤によって制御されているのかを、メタボロミクスを駆使して明らかにすることを目的とした研究を推進しています。現在、プランクティックからバイオフィルムに状態を変化させる際に重要な働きをする代謝物を同定し、その作用機序について詳細に検討しています。

近年、歯周病が糖尿病、動脈硬化、メタボリックシンドロームなどの全身疾患と双方向に影響を及ぼしあっているという臨床研究結果が多数報告されています。本研究では、これらの生活習慣病に共通して「慢性炎症」が存在することに着目し、最先端のメタボロミクスを用いて、痛みなく簡単に採取できる唾液中に歯周病由来の慢性炎症の指標となる代謝産物を見つけ出し、歯周病と種々の全身疾患が影響を及ぼしあうメカニズムの解明につなぎたいと考えています。唾液には、食物由来・口腔微生物由来・宿主(ヒト)由来の代謝産物が混在していることから、どのようなサンプリング方法が最も良く歯周病由来の慢性炎症を反映するのか、慎重に検討する必要があります。これまでに、唾液メタボローム解析についての基礎的検討を実施し、来年度以降の本格的な研究推進の準備を進めました。