

ディビジョン番号	10
ディビジョン名	分析化学

大項目	1. 分析化学
中項目	1-17. バイオ分析
小項目	1-17-1. メタボローム分析

概要（200字以内）	
<p>分析化学におけるメタボローム分析は試料に含まれる代謝物の網羅的分析法の開発を目的とする。代謝物は一般に分子量500以下であるが、分子構造が広範囲にわたるので、検出にはもっぱら質量分析計が利用される。分離にはガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動が用いられ、分離情報も同定に利用される。分離せず直接抽出液を測定する方法もある。生体成分の変化を抑える試料調製も重要である。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. メタボローム分析の必要性 2. 現状と最前線（分析法） <ol style="list-style-type: none"> 2.1 ガスクロマトグラフィー(GC)-質量分析計(MS) 2.2 液体クロマトグラフィー(LC)-MS 2.3 キャピラリー電気泳動(CE)-MS 2.4 二次元分離法-MS 2.5 その他の分析法 3. 将来予測と方向性

現状と最前線	
<p>1. メタボローム分析の必要性</p> <p>ポストゲノム科学におけるメタボローム分析の位置づけを下図に示す。細胞内の代謝物は単に酵素であるタンパク質の発現のみでなく、代謝経路のフィードバック制御によっても生成が調整されるので、代謝物の網羅的解析が生命情報学にとって重要である。代謝物は小分子で、種類は数千と考えられるが、化学構造は多様であり全代謝物の分析は容易ではない。メタボローム分析の結果はメタボロームプロファイリングによる病気の診断、有用代謝物の効率的生産、代謝経路の動的な振る舞いのモデル化などに有用である。</p> <p>2. 現状と最前線(分析法)</p> <p>2.1 GC-MS GC-MSは1970年代から実用化されていたが、代謝物の分析には揮発性の化合物を除いては、誘導体化することが必要であり、有機酸などの分析に用いられていた。LC-MSの性能が向上してきたので、今後はGC-MSの利用は少なくなると考えられる。</p> <p>2.2 LC-MS 1990年代末からエレクトロスプレーイオン化(ESI)方をインターフェースとするLC-MSが実用的になりメタボローム分析に広く利用されるようになってきた。植物メタボロ</p>	<pre> graph LR DNA --> m-RNA --> タンパク質 --> 代謝物 DNA --> ゲノム m-RNA --> トランスクリプトーム タンパク質 --> プロテオーム 代謝物 --> メタボローム </pre> <p style="text-align: center;">ポストゲノム科学</p>

ーム分析や脂質代謝物の分析に広く利用されている。MS 分析におけるイオン化法、MS/MS 法、分解能が改善され、MS/MS と高分解能飛行時間型 (TOF) MS の組み合わせた装置の実用化により、脂質代謝物ではほとんど構造が決定できるようになっている。植物メタボロームでは代謝物の数が多いので、LC による分離が必要であり、LC として分離能の向上と試料要求量の低減化のためマイクロ LC の利用が始まっている。MS の感度を考慮すれば、マイクロ LC の方が適合性がよい。

2.4 CE-MS 細菌や動物メタボロームではイオン性化合物の割合が高いため、分離には CE が優れている。MS との結合には ESI が利用される。CE-MS においては揮発性の電解質を用いる必要がある。慶應義塾大学先端生命研の曾我ら¹⁾は枯草菌代謝物の網羅的分析において CE-MS を用い、1692 種の代謝物を検出し、うち 150 種の同定に成功している。MS 検出で得られた分子量と、代謝経路、電気泳動移動度などのデータを組み合わせても構造決定は容易ではないことを示している。

1) 富田 勝/西岡孝明編 “メタボローム研究の最前線” シュプリンガー/フェアラク、2003

2.5 二次元分離法-MS 質量が異なれば MS で区別できるが、より網羅的分析には MS に導入する前にできるだけ分離しておくことが望ましい。そのために、分離選択性の異なる 2 種の LC を組み合わせる方法や、LC と CE を組み合わせる方法が研究されている。

2.6 その他の分析法 フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計に直接試料を導入し、超高分解能を利用して混合物に含まれる代謝物を分析することも可能である。同じ分子式を持つ化合物は区別できないし、ダイナミックレンジが低い点が問題である。核磁気共鳴法 (NMR) もメタボローム分析に利用されている。¹H 核が主として利用され、スペクトルは複雑である。網羅的分析よりも臨床分析、薬理学的応用に利用され、ストレスに対する細胞の応答変化を検出するのに利用される。

3. 将来予測と方向性

ポストゲノム科学の中でもっとも新しい分野であり、今後も MS を中心とした新分析法が多種開発されると期待される。シングルセルメタボローム分析が可能となるであろう。メタボローム分析の進展によりゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム研究の成果と併せて生命情報学により統合ゲノムとして生命システムの理解に貢献すると期待される。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - LC-LC または LC-CE 二次元分離法と質量分析計との結合システムの開発
 - LC-MS または CE-MS における代謝物の構造決定のためのデータベース構築
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 前処理を含む自動ハイスループットメタボローム分析法の開発
 - 生命情報学による統合ゲノム科学の確立と全代謝経路のモデル化

キーワード

LC-MS、CE-MS、二次元分離-MS、代謝物構造データベース、生命情報学

(執筆: 寺部 茂)