

論文内容の要旨

博士論文題目 疾患モデル動物のメタボロミクスによる胆汁うっ滞及びハンチントン病のバイオマーカー探索及び病態メカニズム検討

氏名 橋本 雅世

(論文内容の要旨)

生体内の変化や病態を反映するバイオマーカーは、医薬品の研究開発を加速させ、成功確度を高めることにより医療の発展に貢献できる可能性がある。生体内の代謝物を網羅的に分析するメタボロミクスは、バイオマーカー探索の有用な手法である。本研究では、疾患モデル動物にメタボロミクスを適用することで病態における代謝変化の解明や新規創薬ターゲットの取得、バイオマーカーの探索を目的としている。

第1章では、医薬品の研究開発の現状と課題とともに、バイオマーカーの創薬への適用可能性、ならびにバイオマーカー探索手段としてのメタボロミクスの有用性について述べている。

第2章では、LC-MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry) を用いて、親水性代謝物とリン脂質を含む分析プラットフォームを確立し、EHBR (Eisai Hyperbilirubinuria Rat) の血漿及び尿のメタボロミクスに適用した。その結果、EHBR の尿中で細胞保護作用を有するタウリン及びヒポタウリンが増加していることや、EHBR の血漿と尿で細胞障害性を軽減する方向に胆汁酸組成が変化していることが明らかになった。以上の結果から、EHBR には生体のホメオスタシス維持のための代償機構が存在することが示された。

第3章では、異なる測定原理を用いる複数のメタボロミクス分析プラットフォームを組み合わせることで代謝物の網羅性を向上させ、ハンチントン病モデル動物 (R6/2 マウス) の血漿及び脳 of メタボロミクスに適用した。R6/2 マウスの脳では神経保護ペプチドである carnosine 及び anserine の減少が認められ、これらの分子をターゲットとした治療の可能性が示された。また、ヒスタミン代謝物の減少が検出され、ヒスタミンシグナル伝達の変化が示唆された。アルギニン代謝、システイン及びメチオニン代謝に関わる代謝物の変化は、尿素回路の異常や酸化ストレスの増加、エネルギー恒常性の乱れを反映するものと考え

られた。特定の脂質クラスの週齢特異的な変化が検出され、ハンチントン病の病態進行に関連する脂質代謝の調節異常が示された。これらの知見はハンチントン病の病態解明や治療ターゲットの探索、バイオマーカー探索に有用と考えられる。

第4章では、本研究で得られた成果を総括し、今後の展望について述べている。

以上のように、本論文では、病態モデル動物のメタボロミクスがバイオマーカーの探索や病態の代謝変化の解明、新規創薬ターゲットの取得において有用であることを実証した。これらの成果は、胆汁うっ滞及びハンチントン病の病態メカニズムに新たな知見を与えるとともに、創薬におけるメタボロミクスの活用可能性を示すものである。

(論文審査結果の要旨)

生体内の代謝物を網羅的に分析するメタボロミクスは、バイオマーカー探索の有用な手法である。医薬品の基礎研究段階において、ヒトに類似した病態を呈する疾患モデル動物は医薬品の基礎研究段階の有用なツールであり、病態の解明や医薬品候補化合物の有効性の評価などに用いられている。本論文では、疾患モデル動物にメタボロミクスを適用することで病態における代謝変化の解明や医薬品の研究開発で利用可能なバイオマーカーの探索を実施した。本論文で得られた成果は以下の通りである。

1. 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いたメタボロミクス分析プラットフォームを構築し、胆汁うっ滞モデルである EHBR (Eisai Hyperbilirubinuria Rat) のメタボロミクスに適用した。その結果、胆汁うっ滞下における生体のホメオスタシス維持のための代償機構として、細胞保護作用のあるタウリン及びヒポタウリンの増加や、胆汁酸組成の変化を明らかにした。
2. 異なる測定原理による複数のメタボロミクス分析プラットフォームを組み合わせることで代謝物の網羅性を向上し、ハンチントン病モデル動物である R6/2 マウスのメタボロミクスを実施した。その結果、脳における神経保護ペプチドの減少やヒスタミン代謝の変化を検出した。さらに、尿素回路の異常や酸化ストレスの増加、エネルギー恒常性の乱れ、脂質代謝の変化や神経伝達物質の代謝変化を示唆する多数の変化を見出した。これらの知見はハンチントン病の病態解明や治療ターゲットの探索、バイオマーカー探索に有用と考えられる。

以上のように、本論文では疾患モデル動物のメタボロミクスの有用性を示し、胆汁うっ滞及びハンチントン病の代謝変化を明らかにした。本研究の成果は胆汁うっ滞及びハンチントン病のバイオマーカー及び病態メカニズムに関する新たな知見を与えるものであり、生命科学分野の研究として高く評価でき、学術的に大きな意義がある。よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。