

研究課題 (テーマ)		メタボロミクスのための迅速かつ高感度なノンターゲット LC/MS 法の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	准教授	大坂一生
分担者			
研究結果の概要			
<p>高血圧症は、心血管疾患の原因疾患である。高血圧症の発症は、ナトリウム排泄機能障害が原因とされているが不明な点が多い。申請者は、高血圧症と生体内代謝物の関係から、その発症原理を探るための基盤技術を開発している。本研究では液体クロマトグラフィーイオンモビリティ質量分析法(LC/IM/MS)を用いて多種多様な代謝物をノンターゲットで分析するための手法を開発した。代謝物のモデル化合物としては、約30種類のステロイドホルモンの標準試薬を用いた。標準試薬の中には、異性体も多数含まれている。本分析手法によって各ステロイドだけでなく、その異性体についても明確に識別して、分析する手法を検証した。LC/MSで異性体を分析するためには、一般的に、HPLCによってそれらを分離するか、MS/MSによる各種異性体の解裂パターンの違いから、解析されている。MS/MSは事前にターゲット分子を決定してから分析する必要があるため、ノンターゲット分析には不向きである。各種疾患は様々な代謝物に影響するため、疾患原理を解明するためには、ノンターゲット分析が求められている。ノンターゲット分析によって、疾患に影響することが予想されている化合物だけでなく、予想されていなかった化合物についても同時に評価することで、疾患の詳細な解析が進むと考えている。</p> <p>本研究では、分析において化合物の選択性を高め、異性体の明確な識別ができるノンターゲット分析法を確立するために、LC/MS法にイオンモビリティを適用した。イオンモビリティはイオンをそのサイズによって分離する手法である。従来、高分子を分離して解析するために用いられていた。イオン化されたステロイドの気相中における回転半径は、異性体によって僅かに異なるため、イオンモビリティによってその半径の差から各種異性体を分離することに成功した。さらに、LC/IM/MS法を用いて、ステロイドをスパイクした血清分析した。その結果、各種ステロイドを検出し、また同時に脂質も検出することができた。従来法では、測定前に分析対象のイオンを決定してから、そのイオンを分析する。しかし、本手法はノンターゲットの分析手法であるため、ステロイドのほかに脂質も検出することが可能であることが示された。このことは、アミノ酸や他の代謝物についても、同時に分析して評価できる可能性を示唆している。以上より、本研究では代謝物のノンターゲット分析のための分析法の基盤技術を開発した。</p>			
今後の展開			
<p>今後は、ステロイドだけでなくアミノ酸や脂質などについても同様に検証する。適切な各種前処理法を検討し、精製された各種化合物を混合した試料を調製して分析することで、代謝物の一斉分析が可能であると考えている。塩感受性高血圧等の各種疾患の動物や患者の検体をノンターゲット LC/IM/MS で分析し、得られた膨大なデータを多変量解析などで解析して、疾患に関係する因子を特定する。</p>			