



Title	13C代謝フラックス解析法に基づく免疫細胞の代謝フラックス計測技術の構築に関する研究
Author(s)	谷口, 趟夫
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101770
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(谷口赳夫)	
論文題名	13C代謝フラックス解析法に基づく免疫細胞の代謝フラックス計測技術の構築に関する研究

論文内容の要旨

代謝は、栄養素を入力とし、エネルギー、補酵素、生理活性物質といった代謝物を出力する情報ネットワークとして捉えられる。正常細胞とがん細胞の代謝状態の違いに代表されるように、細胞種や細胞状態に応じて代謝は大きく異なる。代謝状態の違いを定量化し、細胞状態の遷移に伴って活性が変化する代謝経路を特定することは、細胞機能の制御点を発見する上で重要である。特に免疫細胞は、分化や機能発揮に伴い代謝状態がダイナミックに再編成されることが知られており、細胞の状態に応じて活性が変化する代謝経路を特定するために、細胞種ごとの代謝状態を定量的に明らかにする必要がある。本研究では、免疫細胞の代謝状態を定量的に解明するために、免疫細胞に適用可能な13C代謝フラックス解析法の構築を目指した。この手法は、細胞内の代謝フラックス（細胞・時間当たりの反応量）を定量的に測定できる手法であり、これまでにがん細胞や脂肪細胞をはじめとする動物細胞の代謝解析に応用されてきた。しかし、免疫細胞がどのような炭素源を主に利用し、どのような代謝物を産出するのかについては十分に検討されていないため、免疫細胞への適用は実現していない。本研究の目的は、免疫細胞に適用可能な13C代謝フラックス解析法を構築し、細胞状態の変化に応じて再編成される代謝経路を定量的に特定することである。

本論文は4章で構成される。第1章では、本研究の背景と目的について述べた。第2章では、まず体内で最もも多い免疫細胞である好中球を対象に、取り込む炭素源を詳細に調査したところ、好中球はグルコースやグルタミンだけでなく、アスパラギン酸、グルタミン酸、脂肪酸、核酸も中心炭素代謝経路に流入させることを新たに明らかにした。この知見を基に、好中球の中心炭素代謝経路に適用可能な13C代謝フラックス解析法を構築し、分化前後および機能発揮前後の好中球に適用した。その結果、解糖系およびペントースリン酸経路、脂肪酸代謝経路が細胞状態の遷移に応じて活性を大きく変化させることができた。第3章では、一酸化窒素やポリアミンといった生理活性物質を合成するアルギニン代謝に着目し、アルギニン代謝に特徴を持つマクロファージを対象とした。アルギニン代謝に流入する炭素源および出力される代謝物を特定し、その情報を基に代謝モデルを構築した。機能発揮前後のマクロファージに13C代謝フラックス解析法を適用した結果、アルギニンの取り込み速度、オルニチン、シトルリン排出速度が機能発揮に応じて大きく変化することが見出した。第4章では、本研究の成果を総括し、免疫細胞の代謝特性について議論した。さらに、これらの代謝特性を基にした免疫細胞の制御法の可能性や、13C代謝フラックス解析法のさらなる展望についても考察した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(谷口赳夫)		
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	教授
	副査	教授
	副査	准教授
	副査	准教授
		松田 史生
		清水 浩
		戸谷 吉博
		岡橋 伸幸

論文審査の結果の要旨

本論文は、免疫細胞の細胞機能の制御点の特定に向けて、代謝状態を定量的に解明するための代謝計測法の構築を目指している。その実現のために、免疫細胞に適用可能な¹³C代謝フラックス解析法を構築し、細胞状態の変化に応じて再編成される代謝経路を定量的に特定することを志向している。この手法は、細胞内の代謝フラックス（細胞・時間当たりの反応量）を定量的に測定できる手法であり、これまでにがん細胞や脂肪細胞をはじめとする動物細胞の代謝解析に応用してきた。そこで、免疫細胞がどのような炭素源を主に利用し、どのような代謝物を産出するのかについて十分に検討することで、免疫細胞へ適用することを目標としている。

第1章は序論である。本研究の背景と目的について述べている。

第2章では、体内で最も多い免疫細胞である好中球を対象に、取り込む炭素源を詳細に調査したところ、好中球はグルコースやグルタミンだけでなく、アスパラギン酸、グルタミン酸、脂肪酸、核酸も中心炭素代謝経路に流入させることを新たに明らかにしている。この知見を基に、好中球の中心炭素代謝経路に適用可能な¹³C代謝フラックス解析法を構築し、分化前後および機能発揮前後の好中球に適用している。その結果、解糖系およびペントースリリン酸経路、脂肪酸代謝経路が細胞状態の遷移に応じて活性を大きく変化させることを明らかにしている。

第3章では、一酸化窒素やポリアミンといった生理活性物質を合成するアルギニン代謝に着目し、アルギニン代謝に特徴を持つマクロファージを対象としている。アルギニン代謝に流入する炭素源および出力される代謝物を特定し、その情報を基に代謝モデルを構築した。機能発揮前後のマクロファージに¹³C代謝フラックス解析法を適用した結果、アルギニンの取り込み速度、オルニチン、シトルリン排出速度が機能発揮に応じて大きく変化することが見出している。

第4章では、本研究の成果を総括し、免疫細胞の代謝特性について議論している。さらに、これらの代謝特性を基にした免疫細胞の制御法の可能性や、¹³C代謝フラックス解析法のさらなる展望についても考察している。

このように、本論文では免疫細胞に適用可能な¹³C代謝フラックス解析法を構築し（第2章）、細胞状態の変化に応じて再編成される代謝経路を定量的に特定することに成功している（第2章、第3章）。本研究をもとに、免疫細胞の分化状態の変化に応じて再編成される代謝経路を定量的に特定することが可能になれば、医学分野において、細胞機能の制御点を特定し、分化を制御する新たな手法の実現につながるとことが期待されることから、情報科学の発展に寄与することが期待される。

したがって、本論文は博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。