



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | ガスクロマトグラフィ-質量分析に基づく代謝物プロファイリングによるヒドラジン肝毒性評価技術の開発   |
| Author(s)    | 坂東, 清子   |
| Citation     | 大阪大学, 2010, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/58319">https://hdl.handle.net/11094/58319</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | 坂 東 清 子   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(工学)  |
| 学位記番号      | 第 24267号  |
| 学位授与年月日    | 平成22年12月31日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>工学研究科生命先端工学専攻   |
| 学位論文名      | ガスクロマトグラフィー質量分析に基づく代謝物プロファイリングによる<br>ヒドラジン肝毒性評価技術の開発  |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 福崎英一郎<br><br>(副査)<br>教授 渡邊 肇 薬学研究科教授 平田 収正<br>教授 原島 俊 教授 福井 希一 教授 紀ノ岡正博<br>教授 大竹 久夫 教授 藤山 和仁 教授 村中 俊哉<br>教授 清水 浩 教授 仁平 拓也 教授 金谷 茂則 |

論文審査の結果の要旨

本論文はガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術を開発することを目的に、動物実験における生体液サンプリング方法が代謝物プロファイルに与える影響を検討した上で動物実験をデザインし、得られた生体液サンプルを用いて GC-MS に基づく代謝物プロファイリングを行い、ヒドラジン誘発肝毒性との関係性や毒性発現機序について検討した結果をまとめたものである。

第1章は緒論として、医薬品研究開発の現状や毒性分野におけるメタボロミクス技術活用の現状をまとめ、現在、医薬品の毒性評価が直面している問題点を提示した上で、本研究の目的を述べた。

第2章では尿及び血漿サンプルのサンプリング方法が GC-MS 分析によって得られる代謝物プロファイルの結果に与える影響について検討を行った。生体液のサンプリング方法が代謝物プロファイルの重要な変動要因であることが明らかとなり、動物実験をデザインする上で重要な知見を得た。

第3章では、第2章で得た知見に基づきデザインした動物実験の妥当性確認と GC-MS に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術について検討を行った。尿及び血漿サンプルとも、対照群サンプルのデータのばらつきは少なく、ヒドラジン投与群との間に明確な違いが認められたことから、動物実験デザインの妥当性が確認された。また、GC-MS 分析によって得られたクロマトグラムデータはヒドラジン誘発毒性をよく反映しており、用量相関的な毒性発現、毒性からの回復性も表現していた。さらに、同定代謝物の変動を生化学代謝経路にマッピングして考察したところ、酸化ストレスがヒドラジン誘発肝毒性の病因に重要な役割を果たしていることを明らかにすることができた。他にも多くの生化学代謝経路の変動を見出すことができ、エネルギー代謝やアミノ酸代謝が肝機能や肝臓の病理変化と関連している可能性があることや、ヒドラジンの肝臓以外の組織障害の病因に関わる知見を得ることもできた。以上のように、GC-MS に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術を開発した。

第4章では以上の研究成果と意義をまとめ、今後の展望について記述した。

以上のように本論文では GC-MS を用いた代謝物プロファイリング技術により新規の肝毒性評価技術を開発し、実用性を検証している。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。

論文内容の要旨

本論文はガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術を開発することを目的に、動物実験における生体液サンプリング方法が代謝物プロファイルに与える影響を検討した上で動物実験をデザインし、得られた生体液サンプルを用いて GC-MS に基づく代謝物プロファイリングを行い、ヒドラジン誘発肝毒性との関係性や毒性発現機序について検討した結果をまとめたものである。

第1章は緒論として、医薬品研究開発の現状や毒性分野におけるメタボロミクス技術活用の現状をまとめ、現在、医薬品の毒性評価が直面している問題点を提示した上で、本研究の目的を述べた。

第2章では尿及び血漿サンプルのサンプリング方法が GC-MS 分析によって得られる代謝物プロファイルの結果に与える影響について検討を行った。生体液のサンプリング方法が代謝物プロファイルの重要な変動要因であることが明らかとなり、動物実験をデザインする上で重要な知見を得た。

第3章では、第2章で得た知見に基づきデザインした動物実験の妥当性確認と GC-MS に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術について検討を行った。尿及び血漿サンプルとも、対照群サンプルのデータのばらつきは少なく、ヒドラジン投与群との間に明確な違いが認められたことから、動物実験デザインの妥当性が確認された。また、GC-MS 分析によって得られたクロマトグラムデータはヒドラジン誘発毒性をよく反映しており、用量相関的な毒性発現、毒性からの回復性も表現していた。さらに、同定代謝物の変動を生化学代謝経路にマッピングして考察したところ、酸化ストレスがヒドラジン誘発肝毒性の病因に重要な役割を果たしていることを明らかにすることができた。他にも多くの生化学代謝経路の変動を見出すことができ、エネルギー代謝やアミノ酸代謝が肝機能や肝臓の病理変化と関連している可能性があることや、ヒドラジンの肝臓以外の組織障害の病因に関わる知見を得ることもできた。以上のように、GC-MS に基づく代謝物プロファイリングによりヒドラジンの肝毒性を評価する技術を開発した。

第4章では以上の研究成果と意義をまとめ、今後の展望について記述した。