

Title	メボロミクスに基づいた出芽酵母の代謝関連変異株の分裂寿命の予測および寿命関連変異株の戦略的スクリーニング
Author(s)	吉田, 亮
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58400">https://hdl.handle.net/11094/58400</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">〈a href="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">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	吉田 亮
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 24183 号
学位授与年月日	平成 22 年 9 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科生命先端工学専攻
学位論文名	メタボロミクスに基づいた出芽酵母の代謝関連変異株の分裂寿命の予測 および寿命関連変異株の戦略的スクリーニング
論文審査委員	(主査) 教授 福崎英一郎  (副査) 教授 原島 俊  長浜バイオ大学バイオサイエンス学科環境生命科学コース准教授 向 由起夫 教授 渡邊 肇 教授 紀ノ岡正博 教授 大竹 久夫 教授 藤山 和仁 教授 村中 俊哉 教授 清水 浩 教授 仁平 卓也

### 論文内容の要旨

本論文は、代謝プロファイルを酵母変異株に固有のフィンガープリントとして用いることで、複雑な表現型である寿命を見積もり、寿命関連変異株を戦略的にスクリーニングできることを示したものである。

第一章は緒論として、酵母を用いたメタボロミクス研究の近年の動向をまとめ、現在、当該研究分野が直面している表現型解析技術における問題点を提示した。

第二章では、代謝物情報に基づいて、野生株と種々の分裂寿命を有する変異株を、主成分分析により比較した。この結果、第2主成分に基づく分離は、寿命の延長・短縮に応じた分離と一致していた。このことから、代謝情報の中には寿命に関する情報が含まれていることが示された。これは、分裂寿命という数量化可能な表現型は、メタボロームを用いて、定量的に区別されうる可能性を示唆している。さらに、第2主成分による分離、つまり各々の菌株の寿命による分離に寄与した代謝物を確認した。この結果、寿命延長方向を正とした時、当該分離に対して、主にアミノ酸群は正に、ヌクレオチドとその代謝物は負に寄与していた。このことから、種々のアミノ酸の合成は寿命に対して正に、一方、ヌクレオチドの代謝は負に、影響している可能性が示唆された。また、寿命への影響が示唆された代謝経路に注目することで、新しい寿命関連遺伝子が推定された。推定された遺伝子は、アミノ酸代謝に関わる 2 遺伝子とヌクレオチド代謝に関わる 5 遺伝子である。

第三章では、寿命関連変異株の、代謝プロファイルデータと寿命延長率とをOPLS解析により関連付けることで、代謝プロファイルを予測マルチマーカーとした、寿命予測モデルを構築した。さらに、クロスバリデーションを行うことで、当該モデルを用いて寿命延長を予測できることが示された。

第四章では、各種変異株の、代謝プロファイルと寿命とをOPLS解析で関連付けることで寿命予測モデルを作成し、主成分分析の結果から予想された7株の推定寿命関連変異株の寿命を予測した。この結果、得られた予測値が最も高かった3株については、実測においても寿命延長が観測された。このことから、作成されたモデルは寿命延長株の予測に適すると考えられた。

第五章では、以上の研究成果と意義をまとめ、今後の課題と展望について記述した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、代謝プロファイルを酵母変異株に固有のフィンガープリントとして用いることで、複雑な表現型である寿命を見積もり、寿命関連変異株を戦略的にスクリーニングできることを示したものである。主な成果は以下の通りである。

(1) 代謝物情報に基づいて、野生株と種々の分裂寿命を有する変異株を、主成分分析により比較した。この結果、第 2 主成分に基づく分離は、寿命の延長・短縮に応じた分離と一致していた。このことから、代謝情報の中には寿命に関する情報が含まれていることが示された。これは、分裂寿命という数量化可能な表現型は、メタボロームを用いて、定量的に区別されうる可能性を示唆している。さらに、第 2 主成分による分離、つまり各々の菌株の寿命による分離に寄与した代謝物を確認した。この結果、寿命延長方向を正とした時、当該分離に対して、主にアミノ酸群は正に、ヌクレオチドとその代謝物は負に寄与していた。このことから、種々のアミノ酸の合成は寿命に対して正に、一方、ヌクレオチドの代謝は負に、影響している可能性が示唆された。また、寿命への影響が示唆された代謝経路に注目することで、新しい寿命関連遺伝子が推定された。推定された遺伝子は、アミノ酸代謝に関わる 2 遺伝子とヌクレオチド代謝に関わる 5 遺伝子である。

(2) 上記 (1) で測定された寿命関連変異株の代謝プロファイルデータと寿命延長率とを OPLS 解析により関連付けることで、代謝プロファイルを予測マルチマーカーとした、寿命予測モデルを構築した。さらに、クロスバリデーションを行うことで、当該モデルを用いて寿命延長を予測できることが示された。

(3) 上記 (2) で作成された寿命予測モデルを用いて、上記 (1) で予想された 7 株の推定寿命関連変異株の寿命を予測した。この結果、得られた予測値が最も高かった 3 株については、実測においても寿命延長が観測された。このことから、作成されたモデルは寿命延長株の予測に適すると考えられた。

以上のように、本論文では、代謝プロファイリング技術によるスループットの高い表現型解析方法を提示し、それらの特徴を精査し、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。