

Title	ガスクロマトグラフィー質量分析を用いたメタボロミクス研究に資するノンターゲット解析システムの開発
Author(s)	津川, 裕司
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59925
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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 津 川 裕 司

博士の専攻分野の名称 博士(工学)

学位記番号 第 25620 号

学位授与年月日 平成24年9月25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 **ガスクロマトグラフィー質量分析を用いたメタボロミクス研究に資する
ノンターゲット解析システムの開発**論文審査委員 (主査)
教授 福崎 英一郎(副査)
教授 清水 浩 教授 紀ノ岡 正博
東京大学大学院理学系研究科准教授 有田 正規 教授 福井 希一
教授 村中 俊哉 教授 大竹 久夫 教授 原島 俊
教授 仁平 卓也 教授 金谷 茂則 教授 渡邊 肇
教授 藤山 和仁

論文内容の要旨

本論文では、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)を用いたメタボロミクス研究におけるノンターゲット解析を円滑に行うための実用的かつ有用なデータ解析システムの開発を行った。

第一章では緒論として、GC/MSメタボロミクス研究において複雑かつボトルネックであったデータ解析行程の問題点を詳細に提示し、解決策及び本研究の目的を論じた。

第二章では、従来解析者の目視手作業により主観的に行われていた化合物同定、及び化合物構造推定の自動化を目的としたアルゴリズム開発を行った。化合物同定において、代謝産物由来ピークを擬似内部標準物質として保持時間補正を行うことで外部標準物質を用いない補正アルゴリズムの開発を行った。また、重み付きマスペクトルのピアソン相関係数を用いたマスペクトルの類似度、及び保持時間の類似度のトータルスコアを計算することで、化合物同定を客観的に行うアルゴリズムの開発を行った。化合物構造推定に関しては、Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMCA)を用いた化合物構造推定法を考案した。SIMCAは、多変量を扱うことができる分類手法であり、主成分分析に基づいたクラスモデルを複数作成できるというメリットを持っている。当該研究では、化合物のマスペクトルを説明変数とし、5つの化合物グループ(アミン、有機酸、脂肪酸、糖、糖リン酸)を構築した。そして未知ピークのマスペクトルをSIMCAに適用することで、未知ピークの代謝物構造推定を行うアルゴリズムを構築した。また、本研究にて開発されたソフトウェアを『AIoutput』と命名した。

第三章では、AIoutputの汎用性の検証及びreference libraryを異なる分析装置に適用するための解析技術の開発、そしてより安価かつ高解像度のメタボロミクス研究が実行可能な実用性の高いプラットフォームの開発を試みた。100化合物標準品混合液の結果は、構築されたreference library及びAIoutputソフトウェアが分析装置非依存的に使用可能であることを示していた。濃度を割り振った10アミノ酸混合液、及び炎症モデルマウス血漿の代謝物表現型解析の結果は、四重極型質量分析装置が、従来GC/MSメタボロミクス研究の標準装置であった飛行時間型質量分析装置に比べて、より実用的なGC/MSメタボロミクスプラットフォームであることが示唆された。

第四章では、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。

本論文では、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)を用いたメタボロミクス研究におけるノンターゲット解析を円滑に行うための実用的かつ有用なデータ解析システムの開発を行った。

第一章では緒論として、GC/MSメタボロミクス研究において複雑かつボトルネックであったデータ解析行程の問題点を詳細に提示し、解決策及び本研究の目的を論じた。

第二章では、従来解析者の目視手作業により主観的に行われていた化合物同定、及び化合物構造推定の自動化を目的としたアルゴリズム開発を行った。化合物同定において、代謝産物由来ピークを擬似内部標準物質として保持時間補正を行うことで外部標準物質を用いない補正アルゴリズムの開発を行った。また、重み付きマスペクトルのピアソン相関係数を用いたマスペクトルの類似度、及び保持時間の類似度のトータルスコアを計算することで、化合物同定を客観的に行うアルゴリズムの開発を行った。化合物構造推定に関しては、Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMCA)を用いた化合物構造推定法を考案した。SIMCAは、多変量を扱うことができる分類手法であり、主成分分析に基づいたクラスモデルを複数作成できるというメリットを持っている。当該研究では、化合物のマスペクトルを説明変数とし、5つの化合物グループ(アミン、有機酸、脂肪酸、糖、糖リン酸)を構築した。そして未知ピークのマスペクトルをSIMCAに適用することで、未知ピークの代謝物構造推定を行うアルゴリズムを構築した。また、本研究にて開発されたソフトウェアを『AIoutput』と命名した。

第三章では、AIoutputの汎用性の検証及びreference libraryを異なる分析装置に適用するための解析技術の開発、そしてより安価かつ高解像度のメタボロミクス研究が実行可能な実用性の高いプラットフォームの開発を試みた。100化合物標準品混合液の結果は、構築されたreference library及びAIoutputソフトウェアが分析装置非依存的に使用可能であることを示していた。濃度を割り振った10アミノ酸混合液、及び炎症モデルマウス血漿の代謝物表現型解析の結果は、四重極型質量分析装置が、従来GC/MSメタボロミクス研究の標準装置であった飛行時間型質量分析装置に比べて、より実用的なGC/MSメタボロミクスプラットフォームであることが示唆された。

第四章では、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。

以上のように本論文は、GC/MSを用いたメタボロミクス研究に資する基本技術を開発し、その一般性と拡張性を検証している。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。