

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名： (日本語) 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けたミリューリポドミクス基盤技術の構築

(英語) Development of milieu-lipidomics platform for grasping metabolic crosstalk between host and intestinal bacteria

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター
メタボローム研究チーム 副チームリーダー池田和貴

所属 役職 氏名： (英語) Kazutaka Ikeda, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS),
Laboratory for Metabolomics, Deputy Team Leader

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

多種多様な脂質は、腸内細菌によってさらに代謝され、一部は宿主の免疫応答や腸管のホメオスタシスに関与することが分かってきている。宿主と腸内細菌との共生関係から生まれる代謝クロストークを捉えるため、質量分析計 (MS) を用いたメタボロミクスは有用な技術である。しかしながら、腸内細菌によってリノール酸などの脂肪酸は 2 重結合の水酸化や異性化反応などを受けて、哺乳動物の代謝系で生成しない様々な異性体が生成されるため、宿主側にフォーカスした既存技術では網羅的な探索は困難である。

本研究では、これらの共生関係から生まれる代謝クロストークを捉えるために、四重極飛行時間型質量分析計 (Q-TOFMS) を用いて、申請者の先端的なノンターゲット型のリポドミクス (ミリュー

リピドミクス) 解析技術のさらなる向上などに取り組む。

本年度は、イオンモビリティ分離技術と高速電子捕獲解離法 (ECD) による構造解析技術を組み合わせた高分離同定法の開発を進めた。その結果、リノール酸・ α リノレン酸・ γ リノレン酸など由来の脂肪酸代謝物 (共役型・水酸化型・オキソ型など) の計 36 種類について分離可能になった。また、これらの 2 重結合・水酸基・ケト基の位置を決めることも可能になった。さらに、現在開発中の高精度な MS/MS サーチ (LipidDiscovery) を用いて、未知を含めた約 500 種の脂質代謝物が同定できた。

これらの技術により、従来では分離同定できなかった腸内細菌由来の脂質代謝物をより詳細に捕らえることが可能になり、これらの代謝クロストークの理解が進むだけでなく、生理活性を持つ代謝物の発見に繋がることも期待できる。

英文

Lipid metabolites consist of a wide variety of hydrophobic molecular species. Some of them are metabolized by intestinal bacteria, and function to regulate host immune response and intestinal homeostasis. Mass spectrometry-based metabolomics is an effective method to grasp metabolic interplay between intestinal bacteria and host metabolism. However, it remains insufficient to measure these metabolites comprehensively because conventional analytical methods are focused only on the host metabolites with a limited search range.

In this study, we designed a new non-targeted lipidomics, namely milieu-lipidomics, to search lipid metabolites derived from the symbiotic relationship using Q-TOF MS. We developed a new separation and identification method in combination with high-resolution ion-mobility and high-precision Electron Capture Detector (ECD). As a result, 36 fatty acid metabolites (conjugated types, hydroxyl types, oxo types) were individually separated and possible to identify these modification positions from the MS/MS spectra with a high degree of accuracy.

Also we developed in-house lipid screening software “LipidDiscovery” to achieve comprehensive identification for the diverse molecular species of lipids. As a result, about 500 molecular species including unknown lipids were detected.

Our non-conventional lipidomics platform has a strong potential that help to understand the interplay between intestinal bacteria and host metabolism unbiasedly. Also this system could lead to the identification of bioactive metabolites that control intestinal tissue homeostasis.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 2 件)

1. Kato A, Use K, Takatani N, Ikeda K, Matsuura M, Kojima K, Aichi M, Maeda S, Omata T. Modulation of the balance of fatty acid production and secretion is crucial for enhancement of growth and productivity of the engineered mutant of the cyanobacterium *Synechococcus elongatus*. *Biotechnol Biofuels*, 9, 2016, doi: 10.1186/s13068-016-0506-1

2. Murase R, Sato H, Yamamoto K, Ushida A, Nishito Y, Ikeda K, Kobayashi T, Yamamoto T, Taketomi Y, Murakami M. Group X Secreted Phospholipase A2 Releases ω 3 Polyunsaturated Fatty Acids, Suppresses Colitis, and Promotes Sperm Fertility. *J Biol Chem.*, 291, 2016, 6895–6911
3. 池田和貴, 有田誠. メタゲノム解析 実験プロトコール. 細菌叢研究を支える重要技術. 実験医学別冊., 2016, 187-192
4. 磯部洋輔, 池田和貴, 有田誠. ヒトマイクロバイオーーム研究最前線. NTS., 2016, 81-86

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けた新技術展開, 口頭, 池田和貴, 第 137 回日本薬学会, 2017/3/27, 国内.
2. Milieu-lipidomics for grasping metabolic crosstalk between host and intestinal bacteria, 口頭, 池田和貴, University of Strasbourg – RIKEN Workshop on Membrane Lipidology, 2017/3/9, 国外.
3. ノンターゲット解析によるリポクオリティ研究の新展開, 口頭, 池田和貴, 第 41 回日本医用マススペクトル学会, 2016/9/16, 国内.
4. 腸内環境での脂質代謝を捉える新しいリピドミクス技術, 口頭, 池田和貴, 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016/9/11, 国内.
5. 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けたミリューリピドミクス, 口頭, 池田和貴, SCIEX LC/MS Forum in Japan, 2016/7/26, 国内.
6. 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けたミリューリピドミクス基盤技術の構築, 口頭, 池田和貴, 第 64 回質量分析総合討論会, 2016/5/20, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 質量分析による脂肪酸の質の違い(リポクオリティ)の解析, 池田和貴, バイオエキスパート研究体験, 2016/5/28, 国内.

(4) 特許出願

該当無し