

## シンポジウム 2-1

## メタボロミクスを用いた消化管疾患の病態解析

○吉田 優<sup>1-3</sup>, 西海 信<sup>2</sup>, 東 健<sup>2</sup><sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科内科系講座病因病態解析学分野<sup>2</sup>神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野<sup>3</sup>神戸大学大学院医学研究科質量分析総合センター

〔背景〕メタボロミクスは、ゲノミクスやプロテオミクスと同じくオミックスのひとつであり、生体内に存在する低分子代謝物を分析対象とする技術である。生体における代謝物の変動は、ゲノムやタンパク質と比較して生体の表現型に近く、生体の状態をより詳細に表現している可能性が高いことから、近年、その解析技術が飛躍的な進歩を遂げており、生命科学分野の研究においても徐々に活用され始めている。

〔目的〕我々は、メタボロミクスを医学分野の研究に応用していくことで、疾患バイオマーカーの発見、新規創薬技術の開発、疾患発症機序の解明などにつながる新たな知見を得ることができないのではないかと考え、研究を進めている。そこで本シンポジウムでは、メタボロミクスについて紹介するとともに、消化管疾患の病態解析をメタボロミクスの視点から評価した我々の研究成果について講演する。

〔方法〕ヒト、あるいは、マウスから採取した血清・血漿や組織などから有機溶媒を用いた液液抽出により様々な代謝物を抽出し、ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）や液体クロマトグラフ質量分析計等に供して、水溶性代謝物や脂溶性代謝物の分析を実施した。

〔結果〕消化管疾患のひとつである潰瘍性大腸炎についての研究成果の一例を示す。潰瘍性大腸炎のマウスモデルとして広く用いられているデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発性腸炎マウスモデル、ならびに、ヒト潰瘍性大腸炎を、GC/MSを用いたメタボローム解析に供した。マウスモデルにおいて、血清と大腸組織から代謝物を抽出し、GC/MS分析を行った結果、血清と大腸組織いずれにおいても、炎症期、あるいは、炎症収束期において、非炎症期と比較して有意に変動する代謝物を数種類同定できた。その中で、腸炎の進展を反映して変動する代謝物のひとつとしてグルタミンを見出した。グルタミンは、代謝物プロファイリングの結果において、腸炎の進展によってその存在量が劇的に減少し、炎症の収束に伴いその存在量が回復することが確認できたことから、続いて、DSS誘発性腸炎モデルマウスにグルタミンを摂取させる実験を実施した。この結果、グルタミン投与が腸炎治療作用を発揮できるということ、組織病理学的評価により明らかにした。さらに、ヒト炎症性腸疾患患者の病変組織においても同様に、グルタミン量の顕著な減少を確認でき、ヒト炎症性腸疾患患者血清におけるグルタミン量の低下も同様に明らかとなった。

〔考察〕潰瘍性大腸炎におけるメタボローム解析の結果は、メタボロームは腸炎の進展を反映できるということ、さらには、メタボローム解析により炎症性腸疾患に対して治療効果を発揮できる物質を探索できる可能性を示している。潰瘍性大腸炎のみならず、様々な消化管疾患において、これまでに明らかにされてきたゲノムやタンパク質解析の研究成果にメタボロミクス情報を付与することで、腸内オミックスの新展開につながると考える。

## Metabolomics for Gastrointestinal Diseases

○Masaru Yoshida<sup>1-3</sup>, Shin Nishiumi<sup>2</sup>, Takeshi Azuma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Metabolomics Research, Department of Internal Medicine,  
Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup>The Integrated Center for Mass Spectrometry, Kobe University Graduate School of Medicine

[Background] ‘Metabolomics’, which is one of omics, is the study of the characteristics and interactions of low molecular weight metabolites under a given set of conditions. There is the high possibility that the metabolite profiles in the cells represent the status of cells in detail compared with DNA, RNA and proteins, because the alterations of metabolites are the downstreams of DNA, RNA and proteins and are closer to the phenotype of the body. Therefore, ‘metabolomics’ may be able to detect the subtle changes of metabolic pathways and the deviation from homeostasis before the recognition of phenotypic changes. Recently, ‘metabolomics’ has made dramatic progress and begun to be gradually utilized in the life science research field.

[Aim] Until now, we have utilized ‘metabolomics’ for the purpose of discovery of novel biomarkers, development of novel drug-discovery technology and elucidation of pathogenetic mechanisms behind gastrointestinal diseases, for example inflammatory bowel disease and colorectal cancer. In this symposium, we introduce ‘metabolomics,’ and then speak on our research progress of ‘metabolomics’ for gastrointestinal diseases.

[Methods] Metabolites in serum/plasma, tissue and so on derived from human and mouse were extracted with organic solvents, and then subjected to the gas chromatography mass spectrometer (GC/MS) and liquid chromatography mass spectrometer before analysis of soluble and insoluble metabolites.

[Results] We performed GC/MS-based metabolomics for ulcerative colitis (UC), which is one of gastrointestinal diseases. In the dextran sulfate sodium (DSS)-evoked UC animal model, it was found that the levels of low molecular weight metabolites in the sera and colon tissues from colitis mice changed along with the progression of colitis. Among the changed metabolites, the level of glutamine was significantly decreased at the acute phase of inflammation, and its level was recovered at the resolution phase of inflammation. Therefore, the DSS-treated mice were supplemented with glutamine, and then the degree of colitis was evaluated. As a result, histopathological examination revealed that glutamine could achieve the therapeutic effect against colitis. In addition, it was demonstrated that the glutamine level in the lesional tissues of UC patients was significantly lower than the non-lesional tissues. In the sera of UC patients, the lower level of glutamine was also observed in comparison to those of healthy volunteers.

[Discussion] From the results of ‘metabolomics’ for UC, it was revealed that changes in the levels of low molecular weight metabolites accompany the progression of colitis, and it was indicated that our metabolomic approach will lead to the discovery of therapeutic agents for UC. ‘Metabolomics’ open a new frontier in the life science research field, and the integration of ‘metabolomics’ with genomics, transcriptomics, proteomics and so on for various gastrointestinal diseases as well as UC will lead to the new development of intestinal omics.