

# 主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	西野 泰子
主論文題目： Biochemical Simulation and Metabolomic Analysis for the Improvement of Red Blood Cell Storage (血液保存手法の改良に向けた赤血球代謝シミュレーションとメタボロミクス解析)				
(内容の要旨)				
<p>本研究では、数値シミュレーションとメタボロミクス解析により、血液保存下における代謝動態の特性を明らかにし、良好な状態での血液の長期保存方法を考察する。赤血球中の ATP と 2,3-ビスホスホグリセリン酸 (2,3-BPG) は、輸血後の細胞生存率と酸素運搬能に直接関与することが知られているが、これらの代謝物質を効率良く維持できる赤血球の保存方法はいまだ確立されていない。また、これらの代謝物質が血液保存時に減少する本質的なメカニズムは解明されてこなかった。細胞シミュレーションとメタボロミクス解析は、複雑な生化学反応ネットワークの動的な変動により生じるこれらの代謝物質濃度の減少を包括的かつ根本的に理解する上で、非常に有効な手段である。</p> <p>まず、従来の血液保存法により保存された赤血球の代謝を模した数理モデルを構築し、メタボロミクス実験によるモデルの検証を行った。また、当モデルを用いた予測によって、血液保存下で観測される ATP と 2,3-BPG の減少が解糖系上流の酵素反応（ヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ）の活性低下によることを明らかにした。今回予測したこれらの酵素反応段階は、血液保存法開発のターゲットになりうる。さらに、メタボロミクス解析によって血液保存下における赤血球内代謝物質の網羅的な測定を世界で初めて行った。</p> <p>次に、構築した保存赤血球モデルを用いて、ATP と 2,3-BPG の減少を緩和する新規保存液（PAGGGM 液）による赤血球保存の状態を再現した。さらに、<i>in vitro</i> 実験では困難な代謝動態の観測と解析をシミュレーション実験により行った。予測結果から、保存液に含まれるアデニンおよびグアノシンによる協調効果が保存初期におけるペントースリン酸回路と解糖系上流の活性化を促進し、保存期間を通じた ATP および 2,3-BPG の効率良い維持に貢献していることを解明した。</p> <p>本研究の成果は、メタボロミクス解析による精緻なモデリングに基づいた <i>in silico</i> 実験による血液保存法最適化の道筋を示した。このことは、数理シミュレーションと網羅的測定技術を融合した本研究の戦略が、多数の要素の複雑な相互作用からなる生命機能を理解し予測する上で、非常に有効であることを示している。</p>				
キーワード： 赤血球代謝、血液保存、細胞シミュレーション、メタボロミクス解析、システム生物学				