

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保と
リスクコミュニケーションのための研究」
分担研究報告書（令和4年度）

メタボロームインフォマティクスによる未知化合物推定

研究分担者 早川 英介 沖縄科学技術大学院大学

研究要旨：

本研究はゲノム編集等の新しい技術で作られた食物に含まれる未知化合物の迅速な検出・解析を可能にする解析手法の開発および一般利用可能なツールとしての実装である。本年度はゲノム編集トマトと多品種トマトとのノンターゲットでの網羅的な比較定量解析および多変量解析に関して、本解析技術の適用を行うことで化合物群の変動を明らかにした。本解析技術に関してデータ解析ツールを公開可能な Web アプリとしてサーバー上に構築し、各種解析機能を実装した。本研究により開発されたツールは食品分析に従事する研究者・分析者に広く利用される解析プラットフォームとなり得る。

A. 研究目的

近年では CRISPR 等の技術によるゲノム編集などの新しい技術を用いて食品の品種改良が行われている。一方でこれまで一般ではなかった技術により作られた食品（生物）に想定外の変化が起きる可能性とそれに伴う食品衛生上のリスクの懸念も高まっている。生物に含まれる化合物・代謝物は生体内の複雑な代謝パスウェイの連鎖により生成されるため、僅かの代謝パスウェイの変化が想定外の化合物・代謝物の質的・量的変化につながることも考えられる。そのような想定外の化学的なリスクを迅速に検出・解析する技術が今後重要になることは明らかである。

食品分析において広く用いられる質量分析のアプローチはあらかじめ分析対象の化合物を決めておく“ターゲット分析”が主である。しかし、ゲノム編集等で危惧される想定外の未知化合物はその“ターゲット”の外であり検出が不可能である。一方事前にターゲットを設定しない“ノンターゲット分析”のアプローチでは未知化合物に関して構

造情報を得る解析技術が整っておらず未だ困難である。そこで本研究ではゲノム編集食品を含む食品のノンターゲット質量分析データから未知化合物・代謝物を網羅的に迅速に検出および構造解析するデータ解析プラットフォームの開発を行った。

B. 研究方法

本研究では一般にも広く用いられている液体クロマトグラフィー連結型質量分析（LC-MS）によるノンターゲット分析を機器分析の手法として採用し、得られたデータを解析するための技術開発・アプリケーション・解析システムの構築を行っている。本年度は昨年度までにすでに構築したフラグメントスペクトル類似度による未知化合物解析を行う解析システム、スペクトルライブラリを用いて、ゲノム編集トマトの網羅的な多品種間の比較定量解析および多変量解析を行い、それを基にした変動化合物の特定及び構造解析を実施した。

データ解析システムの構築に関しては昨年度ま

でローカルなツールとして実装されていたものを一般公開可能な Web アプリとして発展させるための開発を行うとともに、広範囲なユーザーを想定した各種機能とその GUI の開発及び実装を行った。

C. 研究結果および考察

昨年までに実装していたデータ解析機能およびスペクトルライブラリのアプリケーションとしてゲノム編集トマト（GABA シェント代謝系 GAD を編集）とその他非ゲノム編集トマトの多品種での比較解析を行った。現在市販されているゲノム編集トマトに加え9種の非ゲノム編集トマトの計10種を LC-MS 分析を行い、ノンターゲット分析データを取得した。10種のデータに関して検出された全未知化合物ピークを比較定量解析および主成分解析を行った。その結果、ゲノム編集トマトは主成分プロットにおいて非ゲノム編集トマト群とは主成分1で明確に区別され（図1）、またゲノム編集トマトで増加しているとされている GABA 以外の多数の化合物が量的に変動し主成分に寄与していることが分かった。

特に大きく変動し主成分1に寄与している化合物に関してスペクトル類似度計算に基づくスペクトルライブラリとのネットワーク解析を行ったところ Carboxylic acids and derivatives, organooxygen compounds, flavonoids に属する化合物であることが推定された。この結果から、ゲノム編集食品における想定外（編集対象の代謝パスウェイ外）の化合物・代謝物に量的な変動が生じていることが強く示唆された。

このデータ解析技術に関して、昨年までローカルで稼働していたプログラムを Web アプリケーションとしてオンライン公開可能なシステムとしての開発が行われた。前述のような多試料分析の多変量解析の結果を可視化ツールに取り入れたことに加え、化合物クラス・部分構造・ネットワーク解析といった機能も Web アプリ上に実装された。

さらに質量範囲の指定、化合物クラスの指定、化合物構造のポップアップでの表示などのユーザビリティが向上する各種機能が実装された。

D. 結論

今年度は昨年度までに開発されたデータ解析システムおよびスペクトルライブラリを実際のゲノム編集食品を含む多試料比較解析への適用を行うことで、多変量解析への対応とさらにその結果を反映した未知化合物解析ワークフローの確立が行われた。

すでに述べたように、ゲノム編集トマトでは他品種との比較で複数の未知化合物が量的に変動しており、その未知化合物の構造（化合物クラス）推定を本解析手法で迅速に行うことが可能であることが実証された。一方で、より厳密な化学構造を提示する機能に関しては今後の課題であり、すでに実装したプログラムを解析システムに組み込むことで来年度に実現可能である。

この解析システムは広く一般の食品分析に関わる研究者・分析者に利用されるプラットフォームとして成立することを目指しており、今年度に整えた Web アプリとしての実装（図2）を基盤としつつ、今後ユーザーのフィードバックを取り入れながら拡張をしていく予定である。

E. 研究発表・業績

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

早川英介、渡邊 寛、近藤一成：質量分析インフォマティクスによる 食品試料の迅速・ノンターゲットな未知化合物解析プラットフォーム、日本食品衛生学会第 118 回学術講演会、長崎、令和 4 年 11 月 10 日－11 日

F. 健康危険情報

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし