

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3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技術により作られた食品中の未知化合物の迅速な検出・解析を可能にする解析システムの構築である。本年度は従来のスペクトルライブラリをさらに拡張することに加え、未知化合物の構造推定のためのアルゴリズム解析システムに実装した。これにより、未知化合物の構造クラスだけでなく、部分構造候補を網羅的に推定することが可能になった。さらに本解析システムのアプリケーションとしてゲノム編集トマトの代謝成分変化を液体クロマトグラフィー質量分析で網羅的に分析し、得られたデータを解析することで本アプローチの有効性を示した。

A. 研究目的

ゲノム編集などの新しい技術を応用して作られた食品の開発が近年活発に行われている。一方で新たな技術で作られた生物には想定外の代謝の変化とそれに伴う未知・新規の化合物の生成などが懸念されている。そのような想定外の化合物を正確・迅速に検出してリスク管理を行うことが今後重要になってくることは明らかである。

食品分析においては質量分析が定性・定量の目的で広く用いられているが、特定の化合物のみを測る“ターゲット分析”が主流である。しかし、ターゲット分析ではゲノム編集等で危惧される未知化合物等を検出することはできない。そこで本研究では食品の質量分析データから未知化合物の迅速な検出と構造推定を可能にするデータ解析プラットフォームの開発を目的として研究を行った。

B. 研究方法

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データをもとに、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の機能拡張を行った。数百種類の新たな標準物質の組織的な分析に加え、植物などの試料由来のスペクトルデータに関しては内在性代謝物のアノテーションを行うことでスペクトルライブラリの大幅な拡張を行った。さらに、ライブラリ内のスペクトルに対する類似度から未知化合物の部分構造・共通構造を自動的に推測・リスト化する機能を実装し、構造推定に向けた構造解析機能の大幅な強化を行った（図1）。

さらに、解析システムのアプリケーションとしてゲノム編集トマトの未知化合物群に関して LC-MS 分析データを用いた比較定量解析と構造解析を行った。

C. 研究結果および考察

本研究では前研究班（H30-食品-一般-002）においてすでに根幹部分を構築していたデータ解析システムに関して、標準品および標準試料を組織的に分析し、フラグメントスペクトルライブラリの拡充を図った。これまでに1000種以上の標準化合物、200種以上の食品・植物などの標準試料を分

析し、それらを標準化されたスペクトルライブラリとして整備した。この分析データに関して化合物クラス・内在化合物情報・毒性情報等の各種情報を整備することにより、分析データの中からスペクトル・構造類似性を見出せる範囲が飛躍的に広がった。さらに、このスペクトルライブラリを利用してフラグメントイオンの化学構造を推定し、スペクトル類似性から未知化合物の部分構造を直接示す機能を実装した。

本解析システムの有用性を示す一つのアプリケーションとしてゲノム編集トマトと非編集トマトに関して未知化合物群の比較定量および構造推定（化合物構造クラス・部分構造）を行った。ゲノム編集により変動しているとされる GABA およびその代謝系の化合物以外にも多数の未知化合物がゲノム編集トマトにおいてシグナルが増強していることが分かり、それら化合物の構造クラス・部分構造に関しても推定された（図 2）。今回の結果では、検体数が限られるためゲノム編集前後の差が有意かどうかはわからないが、本システムが代謝成分の変化を捉え、その構造を推定するための有用なツールであることを示すことができた。

今後は部分構造情報等を構造データベース・理論的な構造生成等の技術と連携することで、未知化合物の精密な構造自体の推定のワークフローが確立できると考える。

D. 結論

今年度は未知化合物の解析システムのスペクトルライブラリおよび構造解析機能の拡張を行うとともに解析アプリケーションとしてゲノム編集トマトを LC-MS 分析・データ解析を行った。機能が拡張された本解析プラットフォームにより、すでに知られている GABA 代謝系以外の未知化合物の量的・質的変動を検出することができ、それら未知化合物の構造クラス・部分構造の推定を行った。これはゲノム編集食品の想定外の代謝の変動・未知化合物の発生を示唆するとともに、本解析シス

テムの迅速性・有効性を示している。

今後は構造推定機能の発展とともに、ゲノム編集食品を含む様々な食品試料への適応が期待される。

E. 研究発表・業績

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

日本食品化学学会 第 27 回総会・学術大会 (2021.6.10)、オンライン開催 「質量分析インフォマティクスによる食品中の未知化合物の解析プラットフォーム」(早川英介, 渡邊寛, 近藤一成) LC-MS/MS によるノンターゲット分析データから未知化合物を解析するシステムを紹介した。

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