A power law distribution of metabolite abundance levels in mice regardless of the time and spatial scale of analysis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 駿平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003500

博士（医学）　佐藤　駿平

論文題目

A power law distribution of metabolite abundance levels in mice regardless of the time and spatial scale of analysis

（マウス組織における解析の時空間に依存しない代謝物存在量のべき分布）

論文の内容の要旨

［はじめに］

生体分子の存在量は環境に応じて変化し、生命を環境へと適応させる。個々の分子はこうした変動を示す一方で、生命は恒常性といった性質を保持する。生命現象において維持されていると考えられる特徴の一つとして、べき分布が挙げられ、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームにおいて、各分子の存在量がべき分布に従うことが明らかとなっている。これらの結果は細胞の持つ普遍的な化学反応構造を示唆してきたが、そこで用いられてきたデータは複数細胞のライセートから取られてきた。そのため、べき分布が空間スケールに対して観察される範囲はこれまで明らかではなかった。また、時間方向でのべき分布の変化もこれまで知られてこなかった。老化現象は無秩序な崩壊現象であると考えられ、その仕組みを特定の分子のプログラムのみによって記述するのは難しいと考えられる。そこで我々は、生命現象において維持されるはずのべき分布が時間に伴って崩壊する可能性を検証した。

［材料ならびに方法］

質量顕微鏡法を用い、マウスの肝臓、脳、心臓、腎臓の新鮮凍結切片について、測定範囲を組織切片全体から 1 点測定まで段階的に変化させた際のスケーリング則を調べた。調べ方としては、まず得られた質量顕微鏡像にある組織全体を関心領域とし、その範囲の平均質量分析スペクトルを出力した。次に関心領域を約 2~4 分の 1 に任意に縮小し、この関心領域の平均質量分析スペクトルを同様に出力した。これを繰り返し、関心領域に含まれる測定点が 1 点になるまで繰り返した。最後に、これらの質量分析スペクトルそれぞれからピークを抽出し、ピーク強度の順に並べ替えて順位分布を作成し、その両対数グラフが直線か否かでべき分布か否かを判定した。また 2 ヶ月、及び 22 ヶ月齢のマウスの肝臓組織切片について、スケーリング則を調べて比較した。なお、本実験は動物実験委員会の承認に基づいて行われた。

［結果］

マウス組織の代謝物存在量は、測定の空間的範囲に関係なくべき分布を示した。これはマウスの肝臓、脳、心臓、腎臓いずれの場合も同様であった。この

結果の詳細を調べるために、肝臓の 1 点測定から適当な測定点を 9 点とってそれぞれの分布を調べたところ、いずれの測定点からも同様のべき分布が観察された。また、これらの点のいくつかのペアについて、散布図を作成することで、代謝産物の構成が測定点間でどの程度異なるのか調べた。その結果、各比較において代謝産物存在量に一定の相関が見られた。さらに、べき分布は若齢、老齢マウスの両方で維持されており、老化は代謝産物の構成に対して、べき分布を崩す程の大きな変化をもたらさないことが分かった。

［考察］

マウス組織における代謝産物の存在量は、組織レベルから細胞レベルまで、空間スケールに依存せずに観察できる生命システムの特徴と考えられる。また、他の組織でも同様の結果が得られたことから、1 個体内ではどの空間レベルであっても、得られる代謝産物の存在量分布はべき則に従うと考えられる。これは代謝産物の細胞毎の構成の違いがべき分布の崩壊をもたらす程大きくはないことに由来するだろう。何故ならば、統計的に、互いに相関のないランダムに異なる生体分子の構成を持つ細胞が混ぜ合わされた場合、分布はそれら存在量の平均の一様分布に近づくからである。各細胞における生体分子存在量の相関は、この一様分布への変化を抑えるように働く。

老化に従った代謝物存在量のべき分布の崩壊が期待されたが、べき分布は加齢に従っても維持された。老化に伴って分子群の過誤は増え、それらを直す分子もまた過誤の増加を受けるため、老化に伴って細胞内の異常な構造を持つ分子の割合は増えてゆくと考えられている。質量分析ではこうした変化がピークのずれとなり、別の分子として検出されるため、我々は老化に伴って代謝物存在量のべき分布が崩れることを予想したが、べき分布は維持された。べき分布を形成させるシステムは老化よりも強く生命活動と関連する特徴と考えられる。

［結論］

代謝物存在量のべき分布は、時空間スケール両方ともに依存しない強固な生命システムの特徴である。