

E-cell
これまでの実績

Kinoshita, et al.
J Biol Chem 2007
FEBS J 2007

現在のE-cell: 細胞内が**単純な均一系**である代謝モデル

- ・赤血球「問題」では仮想実験で予測を導き実測実験で証明することに寄与
- 1 低酸素スイッチとしてのHbの解糖系作用点の予測と実証
- 2 濃厚赤血球パック内での低温保存赤血球のviability評価予測
- 3 循環血液中の酸素勾配暴露による赤血球エネルギー代謝変動評価

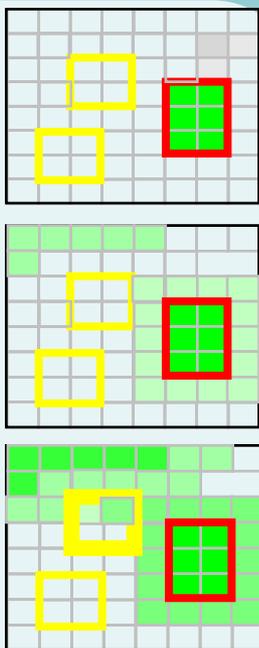
「代謝+拡散+膜透過を勘案した細胞代謝モデル構築」により肝代謝モデルを構築し、低酸素・低グルコース応答等を予測

STEP 1: 肝細胞代謝モデル
<2008-2009>

● t=0
Xの介在する反応によって生成する物質Pの初期局在

t=t+Δt

代謝 + 拡散 + 膜透過

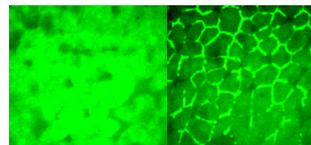


エルトリエーションによる肝細胞分離

メタボローム解析



胆汁排泄のバイオイメージング

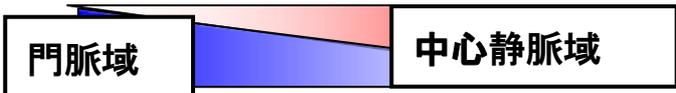
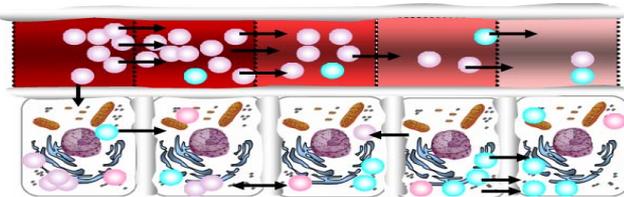


応用実績: PNS 2005 Circ Res 2005
J Biol Chem 2006, J Biol Chem 2007
Science 2007

実測実験による各ステップのバックアップ

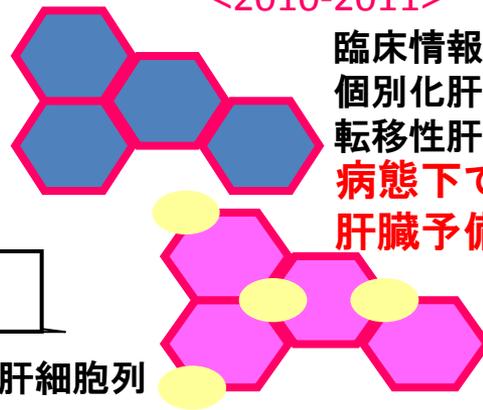
STEP 2: 類洞単位代謝モデル
<2009-2010>

拡散・膜透過を勘案した小葉モデル構築



10数個の類洞・毛細胆管側の極性のある肝細胞列

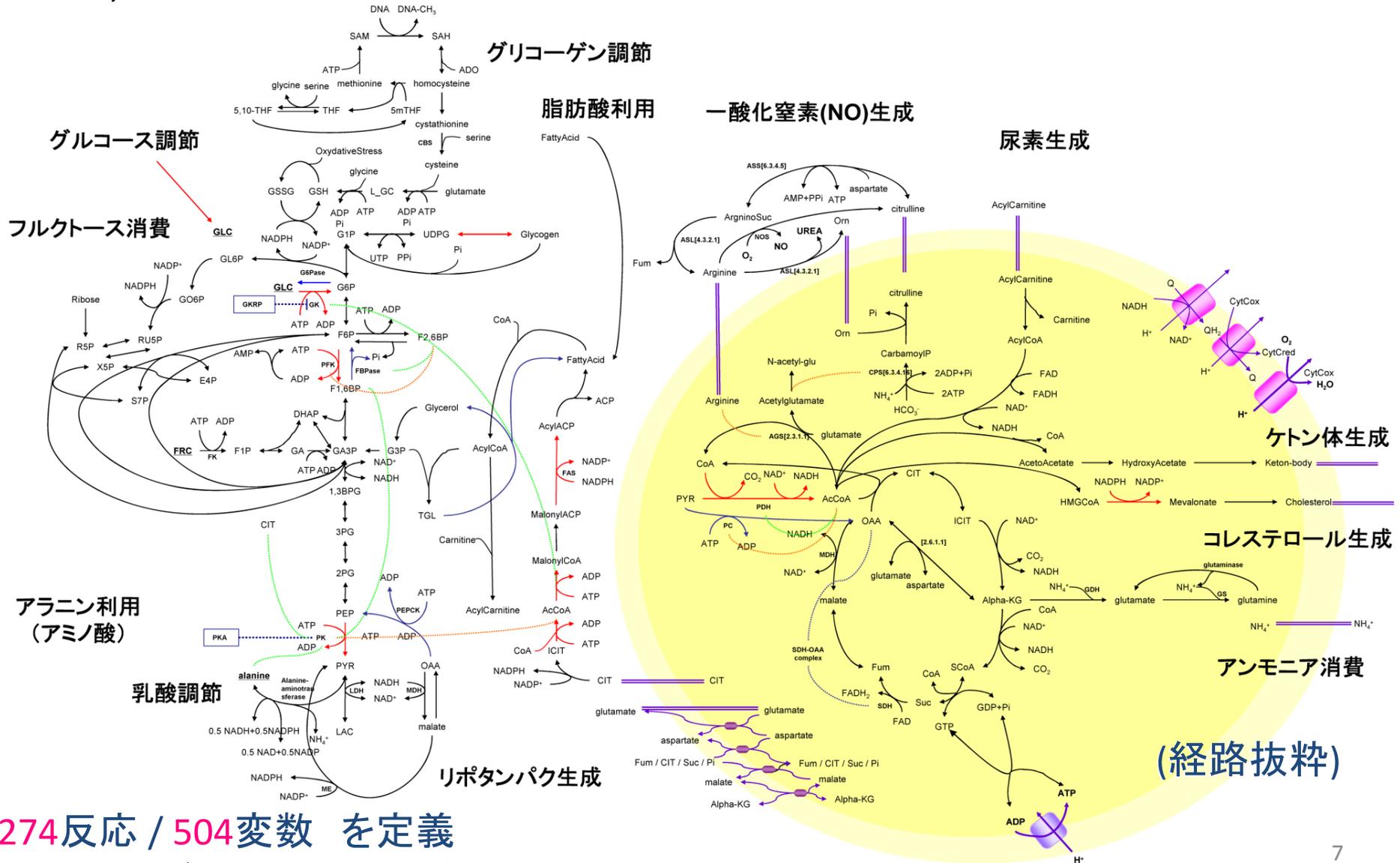
STEP 3: 臓器代謝モデルへの拡張
<2010-2011>



臨床情報に立脚した個別化肝硬変・転移性肝癌モデル
病態下での肝臓予備能予測

単一肝細胞代謝シミュレーションモデルをE-Cell上に構築

解糖系、プリン代謝、乳酸代謝、尿素回路、TCAサイクルなど要素のモデル(数十変数程度)は存在したが、細胞代謝機能を網羅した包括的な大規模代謝モデルは世界初



門脈域(P zone)で発現優位な酵素

糖新生

PEPCK 100 : 1
G6Pase 100 : 50
FBPase 100 : 80

ソルビトール代謝

SorbitolIDH 100 : 50

尿素回路

CPSyn 100 : 1

Asp-Malシャトル

AspGlu輸送 100 : 1

脂肪酸β酸化

HMGCoASyn 100 : 1
Thiolase 100 : 1

50 : 100 GK

50 : 100 PK

50 : 100 LDH

75 : 100 6PGODH

50 : 100 G6PDH

100 : 50

100 : 1

50 : 100 GlnSyn

100 : 1

75 : 100 CitrateLyase

100 : 1

100 : 1

解糖系

ペントースリン酸回路

グルタミン産生

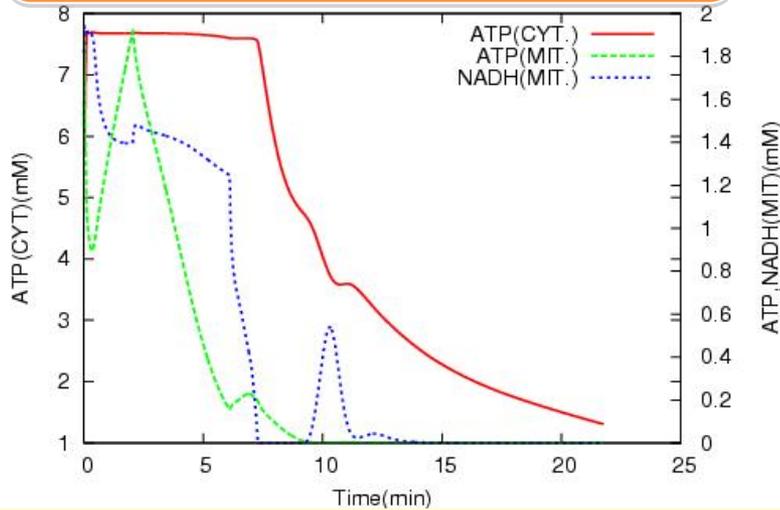
脂肪酸合成

中心静脈域(C zone)で発現優位な酵素

“Super-P型”

“Super-C型”

“Super-P型”



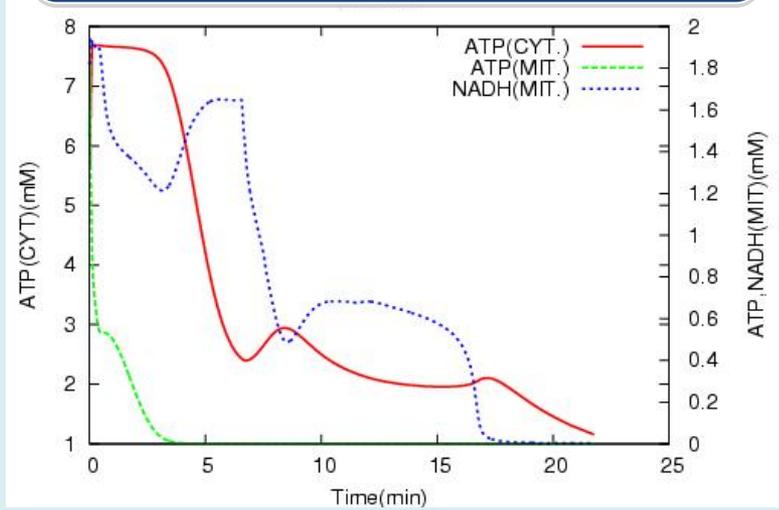
ミトコンドリア内ATPの枯渇

ミトコンドリア内NADHの枯渇

ミトコンドリアからのエネルギー供給停止

細胞質ATPの枯渇

“Super-C型”



ミトコンドリア内ATPの枯渇

ミトコンドリア内NADHの枯渇

細胞質ATPの枯渇

単一細胞では数分間で
細胞内エネルギー枯渇

肝臓における細胞の部位によって、全く違うメカニズムで細胞内エネルギー状態の破綻が起こることを初めて示した