

研究報告書

Ⅱ型糖尿病の機序解明を目的とした  
ラット・肝臓のメタボローム解析

(試験番号 : MS18-001-XX)

九州プロサーチ有限責任組合

## 委受託

|        |  |  |                    |  |
|--------|--|--|--------------------|--|
| 表題     | Ⅱ型糖尿病の機序解明を目的としたラット・肝臓のメタボローム解析          |  |                    |  |
| 研究番号   | MS18-001-XX                              |  |                    |  |
| 研究目的   | 本試験はⅡ型糖尿病の機序解明のためのラット・肝臓のメタボローム解析を目的とした。 |  |                    |  |
| 研究委託者  | 名称                                       | 〇〇大学医学部 〇〇講座消化器内科部門                        |                    |  |
|        | 所在地                                      | 〒XXX-XXXX 〇〇県〇〇市〇〇町                        |                    |  |
|        | 委託者                                      | 〇〇 〇〇 先生                                   |                    |  |
|        | 連絡先                                      | Tel: XXXX-XX-XXXX                          | Fax: XXXX-XX-XXXX  |  |
|        |  | e-mail : XXXXXX@XXX.XXXXX.ac.jp            |                    |  |
| 研究受託者  | 名称                                       | 九州プロサーチ有責任事業組合                             |                    |  |
|        | 所在地                                      | 〒819-0388 福岡市西区九大新町4番地1                    |                    |  |
| 研究実施施設 | 名称                                       | 株式会社L S I メディエンス 志村事業所                     |                    |  |
|        | 所在地                                      | 〒174-8555<br>東京都板橋区志村三丁目30番1号              |                    |  |
|        | 研究管理者                                    | 鈴木 開                                       | メディカルソリューション推進部    |  |
|        | 研究責任者                                    | 田辺 和弘                                      | メディカルソリューション推進部    |  |
|        | 連絡先                                      | TEL : 070-5597-7284                        | FAX : 03-5994-2291 |  |
|        |  | e-mail : tanabe.kazuhiro@mp.medience.co.jp |                    |  |
| 日程     | 研究開始日                                    | 2017年10月16日                                |                    |  |
|        | 測定試料受領日                                  | 2017年10月12日                                |                    |  |
|        | 測定実施期間                                   | 2017年10月16日～2017年11月10日                    |                    |  |
|        | 研究終了日                                    | 2017年11月10日                                |                    |  |

## 委託者へ提出する資料

|            |       |
|------------|-------|
| 名称         | 提出数   |
| 最終報告書（日本語） | コピー1部 |
| 電子データ      | エクセル  |

## 資料保存

原本および生データは2年間、LSI メディエンスにて保管する。

## 研究責任者の署名

|                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 表題                                | Ⅱ型糖尿病の機序解明を目的としたラット・肝臓のメタボローム解析 |
| 試験番号                              | MS18-001-XX                     |
| 研究責任者<br>田辺 和弘<br>メディカルソリューション推進部 |                                 |
| (日付)                              |                                 |

## 目次

|   |    |
|---|----|
| I. 要旨 .....                                     | 7  |
| II. 材料および方法 .....                               | 7  |
| 1. 測定試料 .....                                   | 7  |
| 2. 測定対象物質 .....                                 | 7  |
| 3. 試薬 .....                                     | 7  |
| 3.1. 購入試薬 .....                                 | 7  |
| 3.2. 調製試薬 .....                                 | 7  |
| 4. 前処理 .....                                    | 8  |
| 5. 主な使用機器 .....                                 | 8  |
| 6. 主な消耗品 .....                                  | 8  |
| 7. 測定条件 .....                                   | 9  |
| 7.1. 質量分析装置性能の確認 .....                          | 9  |
| 7.2. LC-MS .....                                | 9  |
| 7.3. CE-MS (Cation) .....                       | 9  |
| 7.4. CE-MS (Anion) .....                        | 10 |
| 8. データ解析 .....                                  | 10 |
| III. 試験結果 .....                                 | 11 |
| 1. Differential Analysis .....                  | 11 |
| 1.1. Diabetes vs Controls .....                 | 11 |
| 2. Box Plot Analysis .....                      | 12 |
| 2.1. Diabetes vs Controls .....                 | 12 |
| 3. ヒートマップ解析（赤：増加、緑：減少） .....                    | 13 |
| 4. 代謝マップ解析 .....                                | 14 |
| 4.1. Glycolysis, TCA .....                      | 14 |
| 4.2. Nucleotides .....                          | 14 |
| 4.3. Polyamine, Urea Cycle Metabolism .....     | 15 |
| 4.4. Serine, Glycine, Cysteine Metabolism ..... | 15 |
| 4.5. Vitamin Metabolism .....                   | 15 |
| 4.6. Fatty acids .....                          | 16 |
| 4.7. Tyrosine, Phenylalanine Metabolism .....   | 16 |
| 4.8. Bile acids .....                           | 16 |
| 4.9. Conjugation .....                          | 17 |
| 4.10. PC .....                                  | 17 |
| 4.11. PE, DG .....                              | 18 |
| 4.12. TG .....                                  | 18 |
| 5. 増減率 .....                                    | 19 |

IV. 考察および結論 .....29

V. 参考資料.....29

## 略語一覧

| 略称    | 省略しない名称                                     | 日本語名称             |
|-------|---|-------------------|
| LSIM  | LSI Medience                                | L S I メディエンス      |
| LC-MS | Liquid chromatograph-mass spectrometer      | 液体クロマトグラフ-質量分析装置  |
| CE-MS | Capillary electrophoresis-mass spectrometer | キャピラリー電気泳動-質量分析装置 |
| ESI   | Electrospray ionization                     | エレクトロスプレーイオン化法    |
| HPLC  | High performance liquid chromatography      | 高速液体クロマトグラフィー     |
| TOF   | Time of flight                              | 飛行時間測定            |
| TIC   | Total Ion Chromatogram                      | トータルイオンクロマトグラム    |
| EIC   | Extracted Ion Chromatogram                  | 抽出イオンクロマトグラム      |
| QC    | Quality control                             | 精度管理              |
| IS    | Internal standard                           | 内部標準物質            |
| CV    | Coefficient of variation                    | 変動係数              |

## I. 要旨

本試験ではⅡ型糖尿病の機序解明を目的とし、ラット・肝臓のメタボロームを解析した。  
その結果、〇〇、××、□□などの代謝物の増加、および〇〇、××、□□などの代謝物の減少を認めた。

## II. 材料および方法

## 1. 測定試料

| 略号             | 検体名       | 材料 | 重量 |
|----------------|-----------|----|----|
| Rat_Liver_01_1 | Ⅱ型糖尿病 01  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_01_2 | Ⅱ型糖尿病 02  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_01_3 | Ⅱ型糖尿病 03  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_01_4 | Ⅱ型糖尿病 04  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_01_5 | Ⅱ型糖尿病 05  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_01_6 | Ⅱ型糖尿病 06  | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_1 | コントロール 01 | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_2 | コントロール 02 | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_3 | コントロール 03 | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_4 | コントロール 04 | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_5 | コントロール 05 | 肝臓 |    |
| Rat_Liver_02_6 | コントロール 06 | 肝臓 |    |

## 2. 測定対象物質

メタボロームおよびリピドーム

## 3. 試薬

## 3.1. 購入試薬

| 名称        | グレード   | 製造元        | 保存条件 |
|-----------|--------|------------|------|
| 酢酸アンモニウム  | 特級     | 和光純薬株式会社   | 室温   |
| アセトニトリル   | HPLC 用 | 関東化学株式会社   | 室温   |
| ギ酸        | 特級     | 関東化学株式会社   | 室温   |
| メタノール     | HPLC 用 | 関東化学株式会社   | 室温   |
| 28%アンモニア水 | 特級     | 和光純薬工業株式会社 | 室温   |
| 酢酸        | 特級     | 関東化学株式会社   | 室温   |

## 3.2. 調製試薬

| 名称                  | 調製方法  | 保存 | 使用期限        |
|---------------------|---|----|-------------|
| 水                   | 超純水製造装置 (Milli-Q Integral 10、メルク) 製造                            | 室温 | 用時調製        |
| キャピラリー電気泳動<br>シース液  | 酢酸アンモニウム 385mg、<br>メタノール 500 mL と水 500 mL を混和                   | 室温 | 調製後<br>3 箇月 |
| CE-MS cation buffer | ギ酸 46g を水 1L でメスアップ   | 室温 | 調製後 3 箇月    |
| CE-MS anion buffer  | 酢酸アンモニウム 1.54g、ギ酸アンモニウム 1.26g、<br>28%アンモニア水 13.5mL を水 1L でメスアップ | 室温 | 調製後 3 箇月    |
| LC-MS A buufer      | 酢酸アンモニウム 385mg を水 1L でメスアップ                                     | 室温 | 調製後 3 箇月    |
| LC-MS B buufer      | アセトニトリル   | 室温 | 調製後 3 箇月    |

## 4. 前処理

(臓器)

|     |   |
|-----|---|
| 1)  | 肝臓の入ったチューブを十分液体窒素で冷却した後、マルチビーズショッカーにて肝臓を破碎する  |
| 2)  | 肝臓粉碎物(パウダー)に水 700 $\mu$ L を加え、よく混合後、ホモジネートをガラス試験管に移す。   |
| 3)  | すばやくメタノール 2 mL を加え、よく混合する。(代謝酵素反応停止)  |
| 4)  | マルチビーズショッカーに残った粉碎パウダーを水 300 $\mu$ L で共洗いし、試験管に移す。   |
| 5)  | 試験管にクロロホルム 2 mL を加え(計 5 mL)、シェーカーにて 10 分間振盪する。  |
| 6)  | 室温にて 1000 g, 15 分間遠心する  |
| 7)  | 上層 2.2 mL を 15 mL ファルコンチューブに移し、窒素气流をあてて乾固する(ターボバップ 30°C)  |
| 8)  | Lipidomics 用に下層 100 $\mu$ L 採取し、1/4 量の IS(25 $\mu$ L)を添加後 LC-MS_Lipidomics を測定する                            |
| 9)  | 乾固物に 200 $\mu$ L の 10%アセトニトリル水溶液を加え、再溶解する。  |
| 10) | CE-MS 分析用に 60 $\mu$ L 分注し、IS 15 $\mu$ L を加えたあと、0.45 $\mu$ m フィルターで遠心ろ過(10,000 rpm, 10 分間)し、ろ過物を CE-MS 測定する。 |
| 11) | LC-MS 分析用に 120 $\mu$ L 分注し、IS 30 $\mu$ L を加えたあと、LC-MS 測定する。   |

## 5. 主な使用機器

| 名称        | 型式                  | 製造元                  |
|-----------|---------------------|----------------------|
| 遠心機       | Himac CF9RX         | HITACHI              |
| ターボバップ    | TurboVap LV         | Biotage              |
| CE システム   | Agilent CE          | Agilent Technologies |
| HPLC システム | Agilent 1260 Series | Agilent Technologies |
| 質量分析計     | 6520 (Q-TOF)        | Agilent Technologies |
| 使用ソフト     | Mass Hunter         | Agilent Technologies |
|           | Marker Analysis     | LSI Medience         |
|           | Simca               | Umetrix              |

## 6. 主な消耗品

| 名称                   | 型式            | 製造元             |
|----------------------|---------------|-----------------|
| ウルトラフリー 0.45 $\mu$ m | ウルトラフリー MC HV | Merck Millipore |



## 7. 測定条件

## 7.1. 質量分析装置性能の確認

Agilent Technology 社が提供する質量数校正試薬を使い、キャリブレーション実施。  
質量数誤差を 3ppm 以内に補正。

## 7.2. LC-MS

|                   |  |       |       |             |
|-------------------|--|-------|-------|-------------|
| カラム               | CAPCELL PAK C18 IF<br>2.0 mm I.D. × 50 mm, 2 μm (資生堂製) |       |       |             |
| カラム温度             | 40℃  |       |       |             |
| 移動相 A             | 5mM 酢酸アンモニウム水溶液  |       |       |             |
| 移動相 B             | アセトニトリル  |       |       |             |
| グラジエント条件          | (min)  | A (%) | B (%) | 流速 (μL/min) |
|                   | 0.00   | 90.0  | 10.0  | 200         |
|                   | 10.00  | 0.0   | 100.0 | 200         |
|                   | 15.00  | 0.0   | 100.0 | 200         |
| オートサンプラー温度        | 4℃   |       |       |             |
| ニードル洗浄液           | 移動相 B  |       |       |             |
| 注入量               | 10 μL  |       |       |             |
| 測定時間              | 20.0 min   |       |       |             |
| イオン化モード           | ESI  |       |       |             |
| 測定モード             | Single MS  |       |       |             |
| 検出モード             | Positive および Negative                                  |       |       |             |
| 検出範囲              | m/z 60~1200  |       |       |             |
| Drying gas        | 8 L/min (Nitrogen)                                     |       |       |             |
| Gas Temperature   | 350 °C   |       |       |             |
| Capillary Voltage | 3500 V   |       |       |             |

## 7.3. CE-MS (Cation)

|                   |   |
|-------------------|---|
| カラム               | Polymicro tube<br>50 μm I.D. × 1000 mm (GL Science) |
| カラム温度             | 室温  |
| シース液              | 5mM 酢酸アンモニウム 50%メタノール, 50%水溶液                       |
| 電解液               | 1M 硝酸溶液   |
| 電気泳動電圧            | 30 kV   |
| 注入量               | 15 sec  |
| 測定時間              | 25 min  |
| イオン化モード           | ESI   |
| 測定モード             | Single MS   |
| 検出モード             | Positive  |
| 検出範囲              | m/z 60~1200   |
| Drying gas        | 10 L/min (Nitrogen)                                 |
| Gas Temperature   | 250 °C  |
| Capillary Voltage | 3500 V  |

## 7.4. CE-MS (Anion)

|                   |   |
|-------------------|---|
| カラム               | Polymicro tube<br>50 $\mu$ m I.D. $\times$ 1000 mm (GL Science) |
| カラム温度             | 室温  |
| シース液              | 5mM 酢酸アンモニウム 50%メタノール, 50%水溶液                                   |
| 電解液               | 20mM ギ酸アンモニウム,<br>20mM 酢酸アンモニウム水溶液 (pH 10)                      |
| 電気泳動電圧            | 30 kV   |
| 注入量               | 15 sec  |
| 測定時間              | 35 min  |
| イオン化モード           | ESI   |
| 測定モード             | Single MS   |
| 検出モード             | Negative  |
| 検出範囲              | m/z 60~1200   |
| Drying gas        | 10 L/min (Nitrogen)   |
| Gas Temperature   | 250 $^{\circ}$ C  |
| Capillary Voltage | 3500 V  |

## 8. データ解析

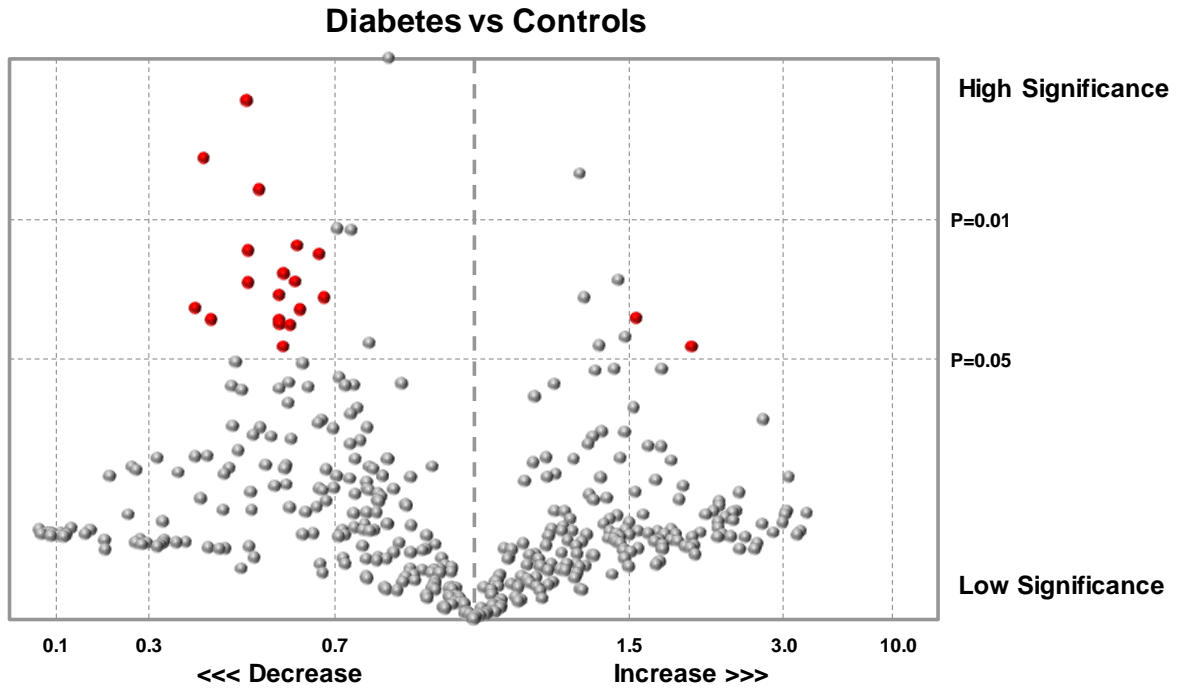
- 1) 質量分析装置の測定結果（電子データ）をテキストデータに変換 (Agilent, CSV Data Converter)
- 2) ピーク溶出時間、m/z およびピーク面積を計算 (LSIM, R Peak Area Calculator)
- 3) データアライメント (LSIM, MarkerAnalysis)
  - ・ IS の m/z, 溶出時間を基準に、すべてのピークの m/z および溶出時間を補正
  - ・ すべてのサンプルのすべてのピークを 1 枚のテーブルに集約
- 4) ピーク強度補正
  - ・ 検体細胞数によるピーク強度の補正
  - ・ IS ピーク面積によるピーク面積を補正
- 5) ノイズの削除
  - ・ 再現性不良ピークの削除
  - ・ バックグラウンドピークの削除
  - ・ 同位体ピークの削除
- 6) ピークアサイメント (データベース照合)

III. 試験結果

1. Differential Analysis

1.1. Diabetes vs Controls

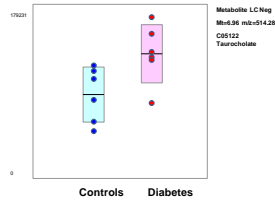
Diabetes 群と Controls 群との比較において、Taurocholate、TG(50:5)、および Xanthine の顕著な増加が認められ、また DG(38:4)、Methylimidazoleacetic acid、および N-Acetyl-L-aspartate の顕著な減少が認められた。



## 2. Box Plot Analysis

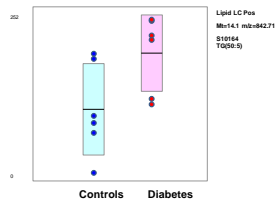
### 2.1. Diabetes vs Controls

#### 2.1.1 Taurocholate



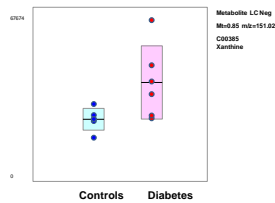
胆汁酸であるコール酸がタウリンと抱合したもので胆汁酸の主成分を占める。ナトリウム塩として胆汁中に存在し、脂肪を可溶化する働きがある。

#### 2.1.2 TG(50:5)



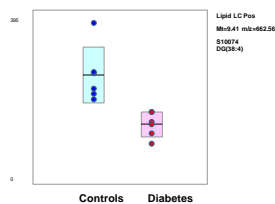
1分子のグリセロールに3分子の脂肪酸がエステル結合したもので、単純脂質に属する中性脂肪の1つである。トリグリセリドは動物の体内脂肪を構成する脂質のほとんどを占める。

#### 2.1.3 Xanthine



プリン塩基の一種でほとんどの体組織や体液に見られる。キサンチンは生体内でプリン化合物が分解して生じ、キサンチンデヒドロゲナーゼにより尿酸へ変化する。キサンチン尿症ではキサンチンオキシダーゼが不足しキサンチンから尿酸への変換が滞る。

#### 2.1.4 DG(38:4)



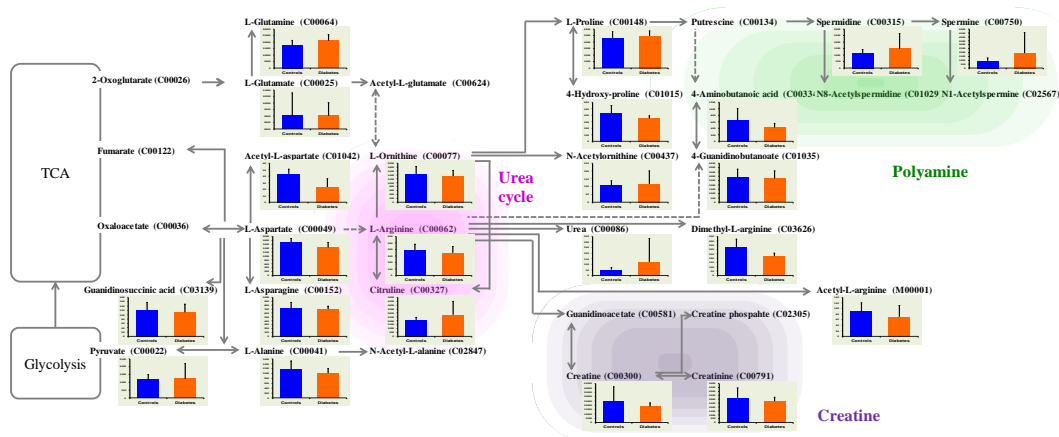
グリセリンに2つの脂肪酸がエステル結合を介して結合したもので、1,2-sn-ジアシルグリセロールは、イノシトールトリスリン酸(IP3)とともにホスホリパーゼCによるシグナルのセカンドメッセンジャーとして働く。

3. ヒートマップ解析 (赤：増加、緑：減少)

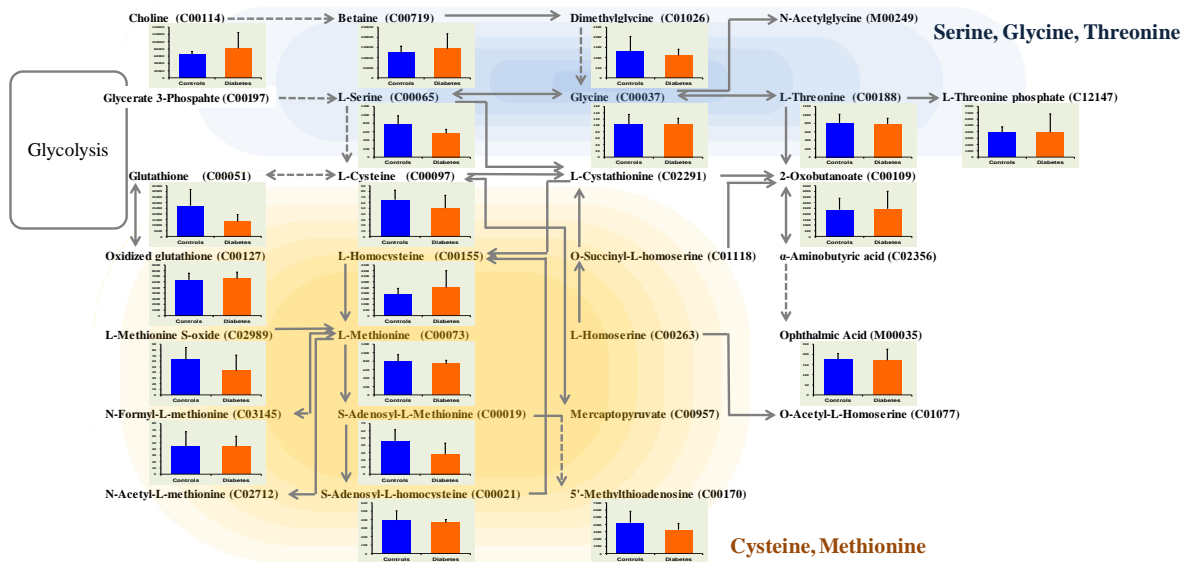




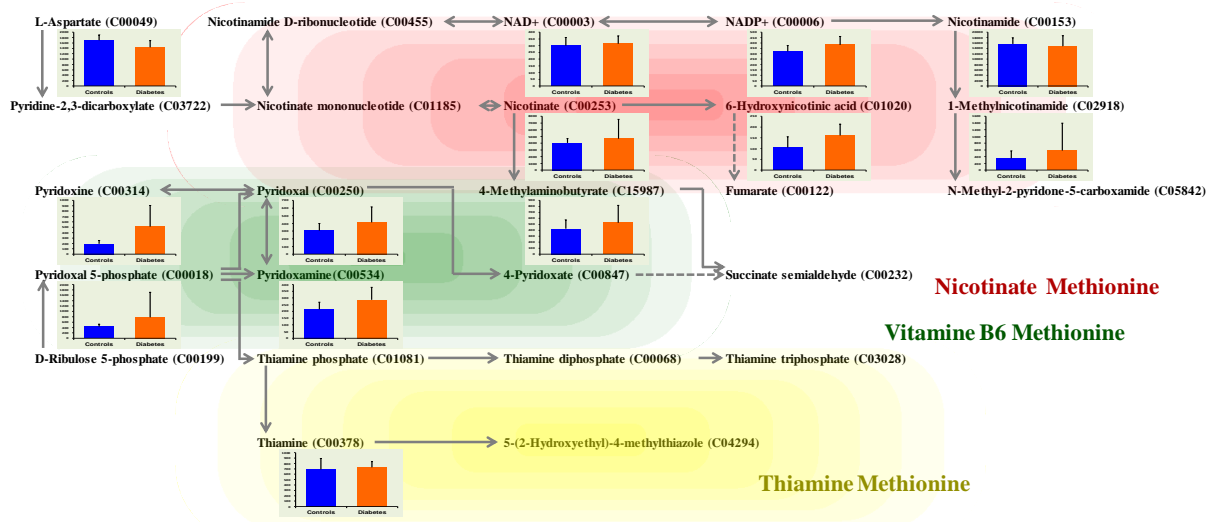
### 4.3. Polyamine, Urea Cycle Metabolism



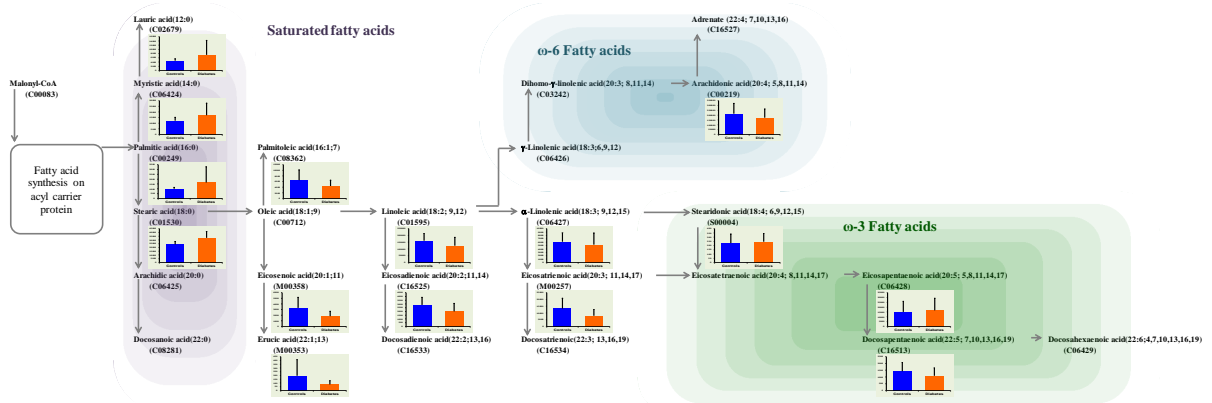
### 4.4. Serine, Glycine, Cysteine Metabolism



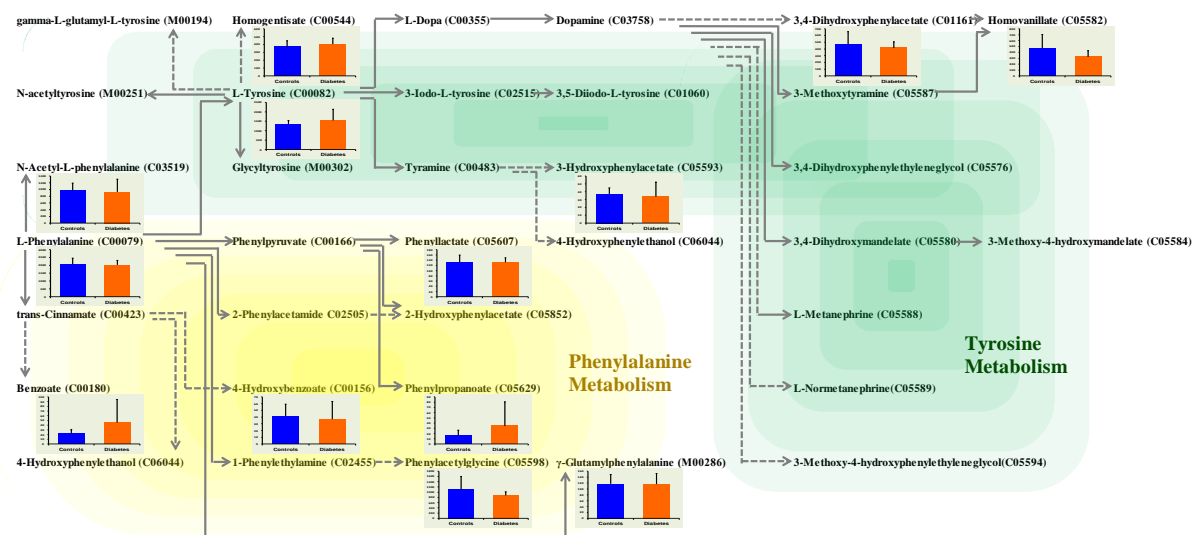
### 4.5. Vitamin Metabolism



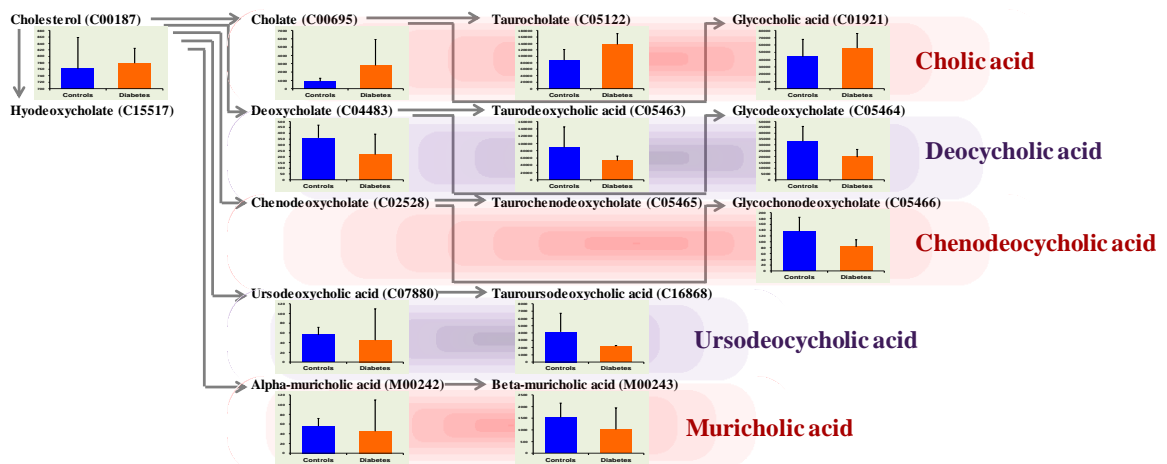
### 4.6. Fatty acids



### 4.7. Tyrosine, Phenylalanine Metabolism

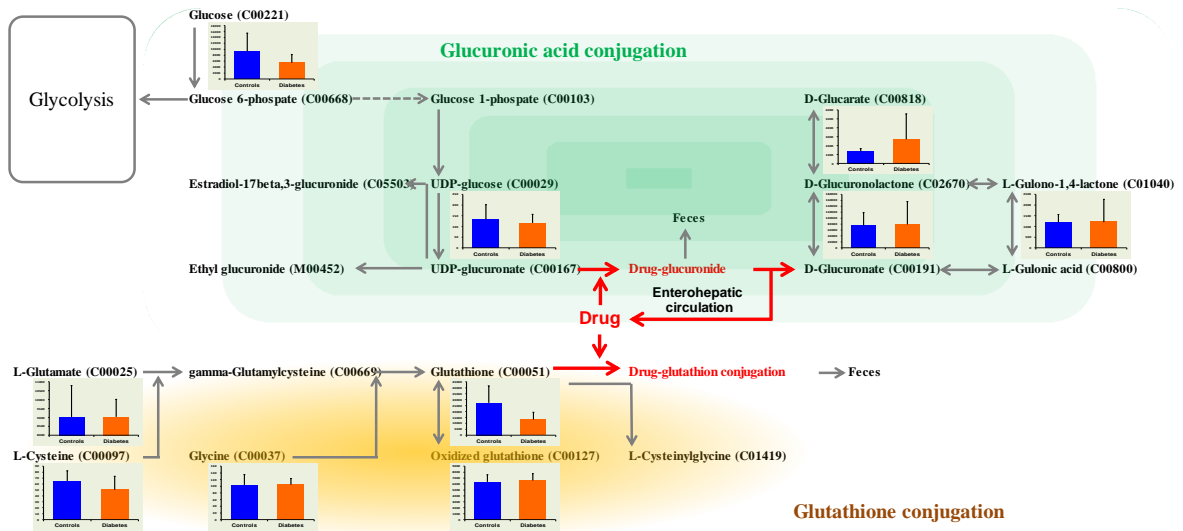


### 4.8. Bile acids

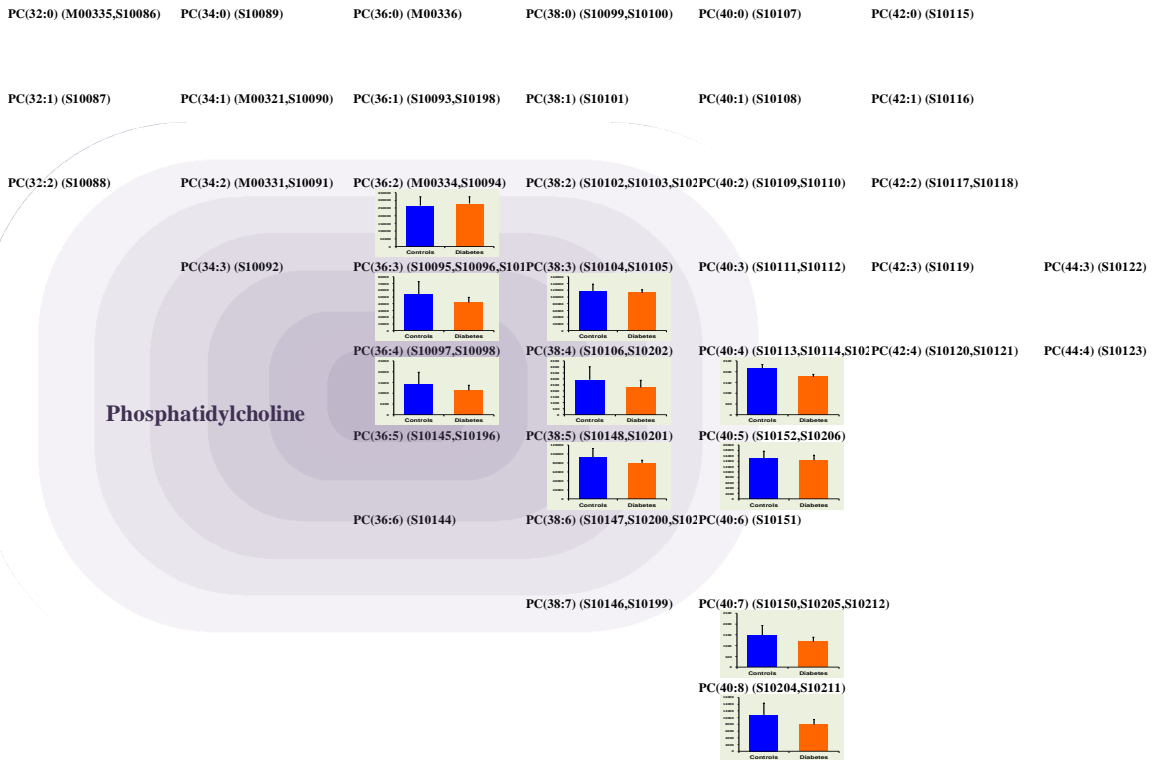




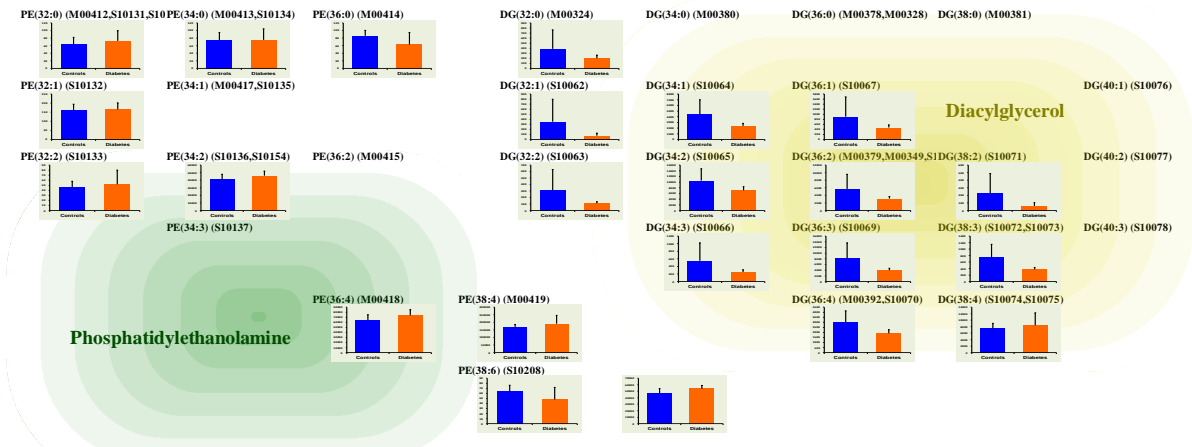
### 4.9. Conjugation



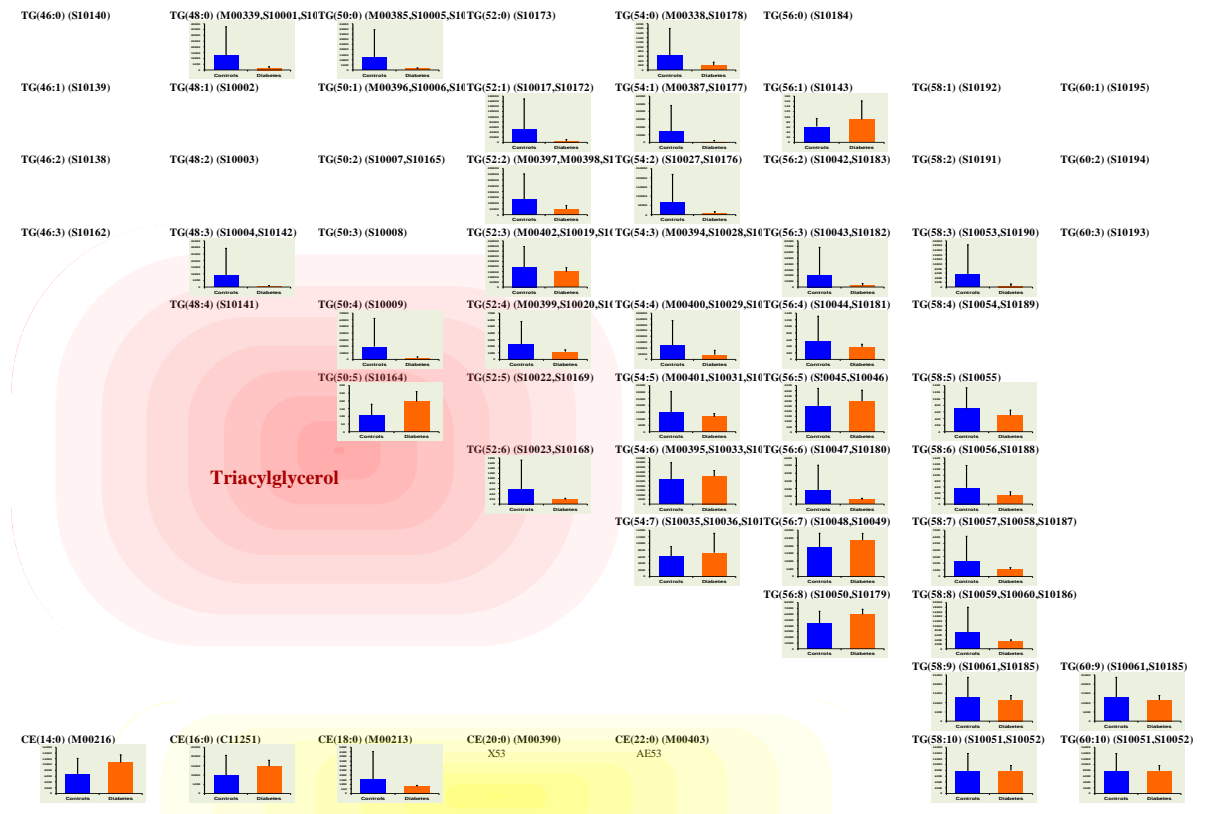
### 4.10. PC



4.11. PE, DG



4.12. TG



## 5. 増減率

| Category                          | Number | Name                           | Ratio                | P Value |
|-----------------------------------|--------|--------------------------------|----------------------|---------|
|                                   |        |                                | Diabetes vs Controls |         |
| Acyl carnitine                    | C02990 | L-Palmitoylcarnitine(16:0)     | 0.63                 | 2.8E-02 |
|                                   | C02862 | Butyrylcarnitine               | 0.65                 | 3.7E-01 |
|                                   | M00312 | Octanoylcarnitine(8:0)         | 0.58                 | 2.4E-02 |
|                                   | S00019 | O-Dodecanoyl-L-carnitine(12:0) | 1.70                 | 3.8E-01 |
| Alkaloids                         | C06536 | Harmaline                      | 1.65                 | 2.0E-01 |
|                                   | C10172 | Stachydrine                    | 1.67                 | 5.2E-01 |
| Amino acid                        | C00047 | L-Lysine                       | 0.97                 | 8.0E-01 |
|                                   | C00135 | L-Histidine                    | 0.95                 | 7.0E-01 |
|                                   | C00062 | L-Arginine                     | 0.89                 | 4.5E-01 |
|                                   | C00037 | Glycine                        | 1.01                 | 9.6E-01 |
|                                   | C00041 | L-Alanine                      | 0.87                 | 3.4E-01 |
|                                   | C00183 | L-Valine                       | 1.06                 | 6.0E-01 |
|                                   | C00065 | L-Serine                       | 0.74                 | 6.8E-02 |
|                                   | C00188 | L-Threonine                    | 0.97                 | 8.4E-01 |
|                                   | C00123 | L-Leucine                      | 1.05                 | 6.5E-01 |
|                                   | C00152 | L-Asparagine                   | 0.96                 | 7.0E-01 |
|                                   | C00073 | L-Methionine                   | 0.93                 | 4.9E-01 |
|                                   | C00148 | L-Proline                      | 1.09                 | 4.5E-01 |
|                                   | C00064 | L-Glutamine                    | 1.19                 | 2.0E-01 |
|                                   | C00025 | L-Glutamate                    | 1.00                 | 1.0E+00 |
|                                   | C00078 | L-Tryptophan                   | 1.21                 | 2.9E-01 |
|                                   | C00079 | L-Phenylalanine                | 0.98                 | 8.4E-01 |
|                                   | C00082 | L-Tyrosine                     | 1.14                 | 4.8E-01 |
|                                   | C00097 | L-Cysteine                     | 0.77                 | 2.2E-01 |
|                                   | C00049 | L-Aspartate                    | 0.84                 | 6.6E-02 |
|                                   | C00407 | L-Isoleucine                   | 1.15                 | 4.8E-01 |
| Amino acid metabolism             | C01042 | N-Acetyl-L-aspartate           | 0.54                 | 7.2E-03 |
|                                   | M00296 | Iminodiacetate (IDA)           | 1.29                 | 5.9E-01 |
|                                   | M00028 | Monomethyl glutarate           | 0.64                 | 2.9E-01 |
|                                   | M00034 | L-3-Phenyllactic acid          | 0.85                 | 6.5E-01 |
| Arginin, Proline metabolism       | C00791 | Creatinine                     | 0.87                 | 4.6E-01 |
|                                   | C01924 | Homoarginine                   | 0.98                 | 9.4E-01 |
|                                   | C03626 | N-N-dimethylarginine           | 0.68                 | 2.5E-02 |
|                                   | C03139 | Guanidinosuccinic acid         | 0.92                 | 6.5E-01 |
|                                   | M00001 | N-alpha-Acetyl-L-arginine      | 0.78                 | 3.6E-01 |
|                                   | C04137 | D-Octopine                     | 0.58                 | 7.0E-02 |
|                                   | C01015 | L-Hydroxyproline               | 0.82                 | 1.6E-01 |
|                                   | C00437 | N-Acetylornithine              | 1.10                 | 7.8E-01 |
| Ascorbate and Aldarate metabolism | C00818 | D-Glucarate                    | 1.99                 | 3.0E-01 |
|                                   | C02670 | D-Glucuronolactone             | 1.05                 | 9.2E-01 |
|                                   | C01040 | L-Gulono-1,4-lactone           | 1.02                 | 9.5E-01 |
|                                   | C01620 | Threonate                      | 1.41                 | 3.2E-01 |

|                           |            |                             |         |         |
|---------------------------|------------|-----------------------------|---------|---------|
| Benzoate degradation      | C00633     | p-Hydroxybenzaldehyde       | 2.27    | 3.2E-01 |
| Bile secretion            | C05466     | Glycochonoxycholate         | 0.61    | 3.4E-02 |
| Biotin metabolism         | C01909     | Dethiobiotin                | 1.45    | 3.0E-01 |
| Butanoate metabolism      | C01089     | (R)-3-Hydroxybutanoate      | 1.36    | 5.7E-02 |
| C5-Branched dibasic acid  | C00490     | Itaconate                   | 2.53    | 4.5E-01 |
| Citrate cycle (TCA cycle) | C00024     | Acetyl-CoA                  | 0.94    | 8.8E-01 |
| Cofactors and Vitamins    | C00016     | FAD                         | 1.00    | 9.7E-01 |
|                           | C00061     | FMN                         | 0.86    | 5.6E-01 |
|                           | C00010     | Coenzyme A                  | 0.70    | 1.1E-01 |
|                           | C00534     | Pyridoxamine                | 1.33    | 1.3E-01 |
|                           | C00378     | Thiamine                    | 1.06    | 6.9E-01 |
|                           | C00250     | Pyridoxal                   | 1.35    | 2.5E-01 |
|                           | C00272     | 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin | 0.52    | 1.5E-02 |
|                           | C01004     | Trigonelline                | 0.32    | 1.6E-01 |
|                           | C00864     | (R)-Pantothenate            | 1.08    | 5.0E-01 |
|                           | C00647     | Pyridoxamine-phosphate      | 1.74    | 1.6E-01 |
|                           | C00314     | Pyridoxine                  | 2.66    | 1.0E-01 |
|                           | C00018     | Pyridoxal 5-phosphate       | 1.78    | 4.1E-01 |
| C00255                    | Riboflavin | 1.48                        | 1.2E-01 |         |
| Cystein metabolism        | C00021     | S-Adenosyl-L-homocysteine   | 0.93    | 5.6E-01 |
|                           | C02989     | L-Methionine S-oxide        | 0.70    | 2.2E-01 |
|                           | C00155     | L-Homocysteine              | 1.32    | 3.8E-01 |
|                           | C03145     | N-Formyl-L-methionine       | 1.00    | 1.0E+00 |
|                           | C00170     | 5'-Methylthioadenosine      | 0.77    | 2.1E-01 |
| Diacylglycerol            | S10063     | DG(32:2)                    | 0.37    | 1.8E-01 |
|                           | S10066     | DG(34:3)                    | 0.46    | 1.9E-01 |
|                           | S10070     | DG(36:4)                    | 0.64    | 7.0E-02 |
|                           | S10062     | DG(32:1)                    | 0.22    | 1.9E-01 |
|                           | S10065     | DG(34:2)                    | 0.67    | 1.0E-01 |
|                           | S10069     | DG(36:3)                    | 0.48    | 1.1E-01 |
|                           | S10074     | DG(38:4)                    | 0.51    | 2.6E-03 |
|                           | S10075     | DG(38:4)                    | 1.11    | 6.1E-01 |
|                           | M00324     | DG(32:0)                    | 0.52    | 2.8E-01 |
|                           | S10064     | DG(34:1)                    | 0.54    | 1.1E-01 |
|                           | M00379     | DG(36:2)                    | 0.55    | 1.7E-01 |
|                           | S10073     | DG(38:3)                    | 0.50    | 7.1E-02 |
|                           | S10067     | DG(36:1)                    | 0.52    | 2.3E-01 |
| S10071                    | DG(38:2)   | 0.26                        | 1.7E-01 |         |
| Dipeptide                 | C00993     | D-Alanyl-D-alanine          | 1.05    | 8.6E-01 |
|                           | M00236     | Gly-Gly                     | 0.77    | 3.4E-01 |
| Drug or Drug metabolism   | C06952     | Cimetidine                  | 1.06    | 8.1E-01 |
| Fatty Acid                | C08365     | Ricinoic acid(18:1-OH)      | 0.82    | 3.4E-01 |
|                           | C01530     | Octadecanoic acid(18:0)     | 1.37    | 4.3E-02 |
|                           | M00353     | Erucic acid(22:1)           | 0.41    | 2.5E-01 |
|                           | M00352     | Docosanoic acid(22:0)       | 0.79    | 3.6E-01 |

|                                |        |                                      |      |         |
|--------------------------------|--------|--------------------------------------|------|---------|
|                                | C08320 | Tetracosanoic acid(24:0)             | 0.97 | 8.2E-01 |
|                                | C01585 | caproate(6:0)                        | 3.04 | 3.0E-01 |
|                                | M00044 | heptanoate(7:0)                      | 3.38 | 3.7E-01 |
|                                | C06423 | caprylate(8:0)                       | 3.30 | 3.8E-01 |
|                                | C01601 | Nonanate(9:0)                        | 2.57 | 4.2E-01 |
|                                | C01571 | Capric acid(10:0)                    | 3.53 | 3.0E-01 |
|                                | C13790 | 2-Hydroxytetradecanoic acid(14:0-OH) | 0.95 | 8.5E-01 |
|                                | M00254 | 5-Dodecenoate (12:1n7)               | 2.30 | 2.9E-01 |
|                                | M00047 | Undecanoate (11:0)                   | 2.11 | 3.5E-01 |
|                                | C08322 | Myristoleate (14:1n5)                | 2.11 | 3.3E-01 |
|                                | C02679 | Dodecanoic acid(12:0)                | 1.60 | 3.7E-01 |
|                                | C17076 | Tridecanoic acid                     | 1.50 | 3.8E-01 |
|                                | S00004 | Stearidonic acid (18:4)              | 1.07 | 8.1E-01 |
|                                | C06428 | Eicosapentaenoic acid                | 1.11 | 8.2E-01 |
|                                | C06427 | Linolenic acid(18:3)                 | 0.85 | 6.2E-01 |
|                                | C06424 | Myristic acid(14:0)                  | 1.39 | 3.4E-01 |
|                                | C08362 | Palmitoleic acid                     | 0.68 | 2.6E-01 |
|                                | S00008 | Docosahexaenoic acid (22:6)          | 0.74 | 3.5E-01 |
|                                | C16513 | Docosapentaenoate (n3 DPA; 22:5n3)   | 0.76 | 3.6E-01 |
|                                | C00219 | Arachidonate                         | 0.81 | 5.0E-01 |
|                                | C00249 | Palmitate(16:0)                      | 1.66 | 3.7E-01 |
|                                | C01595 | linoleate(18:2n6)                    | 0.77 | 2.9E-01 |
|                                | C16537 | Pentadecanoate (15:0)                | 1.19 | 3.9E-01 |
|                                | M00257 | Dihomo-linolenate (20:3n6)           | 0.60 | 1.7E-01 |
|                                | C01712 | Elaidic acid                         | 0.66 | 1.1E-01 |
|                                | C16525 | Eicosadienoic acid (20:2)            | 0.70 | 1.9E-01 |
|                                | M00255 | Heptadecanoic acid(17:0)             | 1.09 | 6.7E-01 |
|                                | M00358 | Eicosenoic acid (20:1)               | 0.56 | 1.2E-01 |
| Fatty acid metabolism          | C02678 | Dodecanedioate                       | 1.46 | 4.2E-01 |
| Glutathione metabolism         | C00127 | Oxidized glutathione                 | 1.04 | 7.2E-01 |
|                                | M00035 | Ophthalmic Acid                      | 0.97 | 8.4E-01 |
|                                | C00051 | Glutathione                          | 0.49 | 5.2E-02 |
| Glycerophospholipid metabolism | C06772 | Diethanolamine                       | 1.46 | 3.9E-01 |
|                                | C00307 | Cytidine 5'-diphosphocholine         | 0.72 | 6.8E-02 |
| Glycine, Serin metabolism      | C00114 | Choline                              | 1.26 | 4.0E-01 |
|                                | C01026 | N,N-Dimethylglycine                  | 0.86 | 5.9E-01 |
|                                | C00719 | Betaine                              | 1.17 | 5.4E-01 |
|                                | C00979 | O-Acetyl-L-serine                    | 0.76 | 1.3E-01 |
|                                | C01005 | 3-Phosphoserine                      | 1.04 | 8.5E-01 |
|                                | C00109 | 2-Oxobutanoate                       | 1.03 | 9.2E-01 |
|                                | C00258 | D-Glycerate                          | 1.48 | 4.6E-01 |
|                                | M00221 | Isovalerylglycine                    | 0.67 | 1.5E-02 |
|                                | C12147 | L-Threonine phosphate                | 1.01 | 9.7E-01 |
| Glycolysis                     | C00186 | L-Lactic acid                        | 0.79 | 2.4E-01 |
|                                | C00093 | Glycerol-3-phosphate                 | 0.91 | 1.7E-01 |

|  |        |   |      |         |
|--|--------|---|------|---------|
|  | C00074 | Phosphoenolpyruvate                             | 0.74 | 3.0E-01 |
|  | C00022 | Pyruvate  | 1.04 | 9.2E-01 |
|  | C00111 | Glycerone phosphate                             | 1.74 | 4.0E-01 |
|  | M00171 | 2-3-Diphospho-D-glyceric acid                   | 1.48 | 4.5E-01 |
| Histidine metabolism                   | C00388 | Histamine                                       | 0.48 | 6.9E-02 |
|  | C01152 | 1-Methylhistidine                               | 1.00 | 9.7E-01 |
|  | C05828 | Methylimidazoleacetic acid                      | 0.42 | 5.0E-03 |
|  | C00785 | Urocanic acid                                   | 1.53 | 2.3E-01 |
|  | C05570 | Ergothioneine                                   | 1.04 | 8.6E-01 |
| Lipid metabolism                       | M00146 | Allocholic Acid                                 | 0.93 | 8.7E-01 |
|  | C07599 | Oxypurinol                                      | 1.31 | 2.5E-02 |
|  | M00179 | 3-Hydroxyoctanoic acid                          | 1.25 | 5.3E-01 |
|  | M00180 | 3-Hydroxydecanoic acid                          | 1.28 | 6.3E-01 |
|  | M00053 | Abietic acid                                    | 1.24 | 5.7E-01 |
|  | M00241 | 9-Octadecenamide                                | 2.24 | 3.9E-01 |
| Lysine metabolism                      | C00318 | L-Carnitine                                     | 0.90 | 3.8E-01 |
|  | C12989 | N2-Acetyl-L-lysine                              | 0.80 | 1.9E-01 |
|  | C00449 | N6-(L-1,3-Dicarboxypropyl)-L-lysine             | 0.68 | 2.3E-01 |
|  | C02727 | N6-Acetyl-L-lysine                              | 0.59 | 1.9E-02 |
|  | C00408 | L-Pipecolate                                    | 2.18 | 3.1E-01 |
| Lyso PC                                | S00010 | 1-Myristoylglycerophosphocholine(14:0)          | 1.49 | 3.6E-01 |
|  | S00012 | 1-Palmitoleoylglycerophosphocholine(16:1)       | 0.95 | 7.7E-01 |
|  | S00017 | 1-Arachidonoylglycerophosphocholine(20:4)       | 0.82 | 3.3E-01 |
|  | C04102 | 1-Palmitoylglycerophosphocholine(16:0)          | 1.01 | 9.6E-01 |
|  | S00024 | 1-Pentadecanoyl-glycero-3-phosphocholine(15:0)  | 0.98 | 9.4E-01 |
|  | S00025 | 1-Heptadecanoyl-glycero-3-phosphocholine (17:0) | 0.92 | 4.2E-01 |
| Lyso PE                                | S10129 | Lyso PE(18:1)                                   | 0.98 | 8.4E-01 |
|  | S10128 | Lyso PE(18:0)                                   | 1.29 | 6.0E-03 |
| Monoacylglycerol                       | M00165 | 1-Stearoyl-rac-glycerol                         | 1.17 | 5.5E-01 |
|  | M00288 | 1-Palmitoylglycerol (1-monopalmitin)            | 1.06 | 6.1E-01 |
| Nicotinate and Nicotinamide metabolism | C00003 | NAD+  | 1.05 | 6.9E-01 |
|  | C00006 | NADP+   | 1.18 | 1.6E-01 |
|  | C00153 | Nicotinamide                                    | 0.95 | 6.9E-01 |
|  | C15987 | 4-Methylaminobutyrate                           | 1.23 | 4.7E-01 |
|  | C01020 | 6-Hydroxynicotinate                             | 1.53 | 8.7E-02 |
|  | C00253 | Nicotinate                                      | 1.16 | 6.2E-01 |
|  | C02918 | 1-Methylnicotinamide                            | 1.65 | 5.3E-01 |
| Nucleotide metabolism                  | C00004 | NADH  | 1.29 | 4.8E-01 |
|  | C02494 | 1-Methyladenosine                               | 1.21 | 6.7E-02 |
|  | M00313 | 3-Methylcytidine                                | 0.94 | 8.9E-01 |
|  | M00261 | N4-Acetylcytidine                               | 1.46 | 1.6E-01 |

|                                   |        |                                     |      |         |
|-----------------------------------|--------|-------------------------------------|------|---------|
|                                   | M00310 | N2,N2-Dimethylguanosine             | 1.26 | 3.2E-01 |
| Organic acid                      | C06104 | Adipic acid                         | 0.77 | 1.1E-01 |
|                                   | C01984 | Mandelate                           | 1.16 | 5.0E-01 |
|                                   | C01606 | Phthalic acid                       | 1.50 | 5.5E-01 |
|                                   | C03264 | 2-Hydroxy-4-methylpentanoate        | 1.23 | 5.6E-01 |
| Unclassified                      | S10211 | PC(40:8)                            | 0.74 | 9.4E-02 |
|                                   | S10205 | PC(40:7)                            | 0.80 | 1.9E-01 |
|                                   | S10208 | PE(38:6)                            | 0.74 | 1.6E-01 |
|                                   | S10148 | PC(38:5)                            | 0.86 | 2.0E-01 |
|                                   | S10149 | PC(40:8)                            | 0.91 | 5.9E-01 |
|                                   | S10202 | PC(38:4)                            | 0.78 | 2.3E-01 |
|                                   | S10152 | PC(40:5)                            | 0.95 | 5.8E-01 |
|                                   | S10207 | PC(40:4)                            | 0.97 | 7.9E-01 |
|                                   | S10164 | TG(50:5)                            | 1.89 | 4.3E-02 |
|                                   | S10168 | TG(52:6)                            | 0.30 | 4.2E-01 |
|                                   | S10180 | TG(56:6)                            | 0.33 | 4.2E-01 |
|                                   | S10187 | TG(58:7)                            | 0.45 | 4.5E-01 |
|                                   | S10188 | TG(58:6)                            | 0.52 | 4.3E-01 |
|                                   | S10181 | TG(56:4)                            | 0.68 | 5.9E-01 |
|                                   | S10143 | TG(56:1)                            | 1.44 | 4.1E-01 |
| Pentose phosphate pathway         | C00257 | D-Gluconic acid                     | 0.71 | 6.2E-02 |
|                                   | C05382 | D-Sedoheptulose 7-phosphate         | 0.40 | 2.8E-02 |
|                                   | C00085 | D-Fructose 6-phosphate              | 0.82 | 1.6E-01 |
|                                   | C00117 | D-Ribose 5-phosphate                | 0.78 | 4.2E-02 |
|                                   | C00345 | 6-Phospho-D-gluconate               | 2.64 | 3.4E-01 |
| Phenylalanine Tyrosine metabolism | C05607 | Phenyllactate                       | 1.02 | 8.8E-01 |
|                                   | C01161 | 3,4-Dihydroxyphenylacetate          | 0.89 | 5.7E-01 |
|                                   | C05582 | Homovanillate                       | 0.68 | 1.8E-01 |
|                                   | C00544 | Homogentisate                       | 1.08 | 5.0E-01 |
|                                   | C03672 | 3-(4-Hydroxyphenyl)lactate          | 0.73 | 2.0E-01 |
|                                   | C01586 | Hippuric acid                       | 0.83 | 4.6E-01 |
|                                   | C00156 | 4-Hydroxybenzoate                   | 0.90 | 7.6E-01 |
|                                   | C05593 | 3-Hydroxyphenylacetate              | 0.91 | 6.9E-01 |
|                                   | C05598 | Phenylacetylglycine                 | 0.79 | 3.0E-01 |
|                                   | C03519 | N-Acetyl-L-phenylalanine            | 0.96 | 8.3E-01 |
|                                   | C01198 | 3-(2-Hydroxyphenyl)propionic acid   | 1.95 | 3.7E-01 |
|                                   | C00180 | Benzoate                            | 2.07 | 2.9E-01 |
|                                   | C05629 | 3-Phenylpropionate (hydrocinnamate) | 2.16 | 3.8E-01 |
|                                   | M00286 | $\gamma$ -Glutamylphenylalanine     | 0.99 | 9.5E-01 |
|                                   | C05620 | N-Acetyl-D-phenylalanine            | 1.28 | 1.6E-01 |
| Phenylpropanoid                   | C00903 | Cinnamic aldehyde                   | 0.83 | 2.3E-01 |
|                                   | C01494 | trans-4-Hydroxy-3-methoxycinnamate  | 1.20 | 3.5E-01 |
|                                   | C10545 | Arctigenin                          | 0.63 | 5.3E-02 |
| Phosphatidyl inositol             | M00479 | 16:0 PI                             | 0.85 | 2.7E-01 |
| Phosphatidylcholine               | S10097 | PC(36:4)                            | 0.80 | 2.6E-01 |

|  |                       |  |      |         |
|--|-----------------------|--|------|---------|
|  | S10096                | PC(36:3)                                 | 0.78 | 1.7E-01 |
|  | S10104                | PC(38:3)                                 | 0.95 | 5.5E-01 |
|  | S10094                | PC(36:2)                                 | 1.05 | 6.5E-01 |
|  | S10114                | PC(40:4)                                 | 0.82 | 1.6E-03 |
| Phosphatidylethanolamine               | S10133                | PE(32:2)                                 | 1.13 | 6.4E-01 |
|  | M00418                | PE(36:4)                                 | 1.15 | 1.6E-01 |
|  | S10132                | PE(32:1)                                 | 1.04 | 7.6E-01 |
|  | S10136                | PE(34:2)                                 | 1.12 | 2.0E-01 |
|  | M00420                | PE(40:6)                                 | 1.15 | 7.7E-02 |
|  | M00419                | PE(38:4)                                 | 1.12 | 4.2E-01 |
|  | M00412                | PE(32:0)                                 | 1.13 | 5.4E-01 |
|  | M00421                | PE(C16/18:1)                             | 0.75 | 2.4E-01 |
|  | S10134                | PE(34:0)                                 | 1.02 | 9.4E-01 |
|  | M00414                | PE(36:0)                                 | 0.73 | 1.3E-01 |
| Phosphonate and phosphinate metabolism | C03557                | Ciliatine                                | 1.00 | 1.0E+00 |
|  | C00009                | Phosphate                                | 1.77 | 3.8E-01 |
|  | C00013                | Pyrophosphate                            | 2.99 | 3.3E-01 |
| Plant metabolites                      | C04083                | 6-gamma-gamma-dimethylallyl-amino-purine | 0.90 | 4.5E-01 |
|  | C06082                | Abscisate                                | 1.30 | 5.5E-01 |
| Polyamine                              | C00750                | Spermine                                 | 2.10 | 3.9E-01 |
|  | C00315                | Spermidine                               | 1.28 | 5.3E-01 |
|  | C01672                | 1,5-Diaminopentane                       | 2.82 | 3.7E-01 |
| Prostaglandins                         | C00584                | Prostaglandin E2                         | 1.21 | 1.9E-01 |
| Purine metabolism                      | C01762                | Xanthosine                               | 1.23 | 3.7E-01 |
|  | C02350                | (S)(+)-Allantoin                         | 0.80 | 2.5E-01 |
|  | C00301                | ADP-ribose                               | 0.46 | 2.9E-01 |
|  | C00366                | Urate                                    | 0.99 | 9.2E-01 |
|  | C00144                | GMP                                      | 0.87 | 6.4E-01 |
|  | C00008                | ADP                                      | 0.96 | 7.7E-01 |
|  | C00002                | ATP                                      | 0.74 | 1.1E-02 |
|  | C00130                | IMP                                      | 0.33 | 3.2E-01 |
|  | C00035                | GDP                                      | 0.94 | 5.4E-01 |
|  | C00054                | Adenosine 3',5'-bisphosphate             | 0.84 | 4.2E-01 |
|  | C03794                | N6-(1,2-Dicarboxyethyl)-AMP              | 0.49 | 1.4E-01 |
|  | C00212                | Adenosine                                | 1.38 | 2.0E-01 |
|  | C00262                | Hypoxanthine                             | 1.24 | 3.5E-01 |
|  | C00385                | Xanthine                                 | 1.68 | 5.7E-02 |
|  | C00575                | 3',5'-Cyclic AMP                         | 0.71 | 1.1E-02 |
|  | C00387                | Guanosine                                | 1.35 | 4.8E-01 |
|  | C01367                | 3'-AMP                                   | 1.89 | 3.9E-01 |
|  | C00942                | 3',5'-Cyclic GMP                         | 0.57 | 2.2E-01 |
|  | C00559                | Deoxyadenosine                           | 1.19 | 4.3E-01 |
|  | Pyrimidine metabolism | C00055                                   | CMP  | 0.96    |
| C00029                                 |                       | UDP-glucose                              | 0.87 | 6.1E-01 |



|                   |        |                                   |      |         |
|-------------------|--------|-----------------------------------|------|---------|
|                   | C00380 | Cytosine                          | 1.33 | 2.4E-01 |
|                   | C00475 | Cytidine                          | 1.45 | 2.0E-02 |
|                   | C00299 | Uridine                           | 0.92 | 6.7E-01 |
|                   | C00106 | Uracil                            | 0.78 | 1.8E-01 |
|                   | C00015 | UDP (Uridine 5'-diphosphate)      | 3.07 | 2.9E-01 |
|                   | C00105 | UMP                               | 1.43 | 6.0E-01 |
|                   | M00023 | 5'-CMP                            | 2.42 | 3.9E-01 |
|                   | C00295 | Orotate                           | 1.64 | 4.1E-01 |
|                   | C02170 | Methylmalonate                    | 1.30 | 7.1E-01 |
|                   | C01013 | Hydroxypropionic acid             | 1.17 | 7.3E-01 |
|                   | C02067 | Pseudouridine                     | 1.32 | 5.4E-01 |
|                   | C00178 | Thymine                           | 1.11 | 8.0E-01 |
|                   | C03451 | (R)-S-Lactoylglutathione          | 0.79 | 2.5E-01 |
|                   | C03248 | Acetylenedicarboxylate            | 1.28 | 4.3E-01 |
| SphingoLipids     | C00346 | Phosphoethanolamine               | 0.91 | 5.7E-01 |
|                   | C00319 | D-Sphingosine                     | 1.20 | 5.3E-01 |
| Steroids          | C18043 | Cholesterol sulfate               | 1.04 | 7.6E-01 |
|                   | C05141 | Estriol                           | 1.82 | 2.2E-01 |
|                   | C00762 | Cortisone                         | 1.69 | 4.5E-01 |
|                   | C01921 | Glycocholate                      | 1.27 | 3.7E-01 |
|                   | M00242 | $\alpha$ -Muricholic acid         | 0.58 | 3.4E-02 |
|                   | M00243 | $\beta$ -Muricholic acid          | 0.66 | 2.8E-01 |
|                   | C03747 | 11 $\alpha$ -Hydroxy Progesterone | 0.51 | 2.1E-02 |
|                   | C00951 | Estradiol                         | 2.12 | 2.6E-01 |
|                   | C05463 | Taurodeoxycholic acid             | 0.59 | 1.8E-01 |
|                   | C07880 | Ursodeoxycholic acid, Ursodiol    | 0.81 | 7.1E-01 |
|                   | C04483 | Deoxycholate                      | 0.61 | 1.3E-01 |
|                   | C04042 | 20 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone  | 1.68 | 1.4E-01 |
|                   | M00467 | 16-Epiestriol                     | 1.69 | 4.5E-01 |
|                   | C00735 | Cortisol                          | 0.92 | 7.2E-01 |
|                   | C02140 | Corticosterone                    | 0.60 | 2.8E-01 |
|                   | C00535 | Testosterone                      | 2.12 | 2.7E-01 |
|                   | C08902 | Hecogenin                         | 1.40 | 2.5E-01 |
| Sterol metabolism | C00187 | Cholesterol                       | 1.02 | 6.9E-01 |
|                   | M00216 | CE(14:0)                          | 1.60 | 1.4E-01 |
|                   | C11251 | CE(16:0)                          | 1.50 | 3.3E-01 |
|                   | M00213 | CE(18:0)                          | 0.50 | 5.6E-01 |
|                   | C16868 | Tauroursodeoxycholic acid         | 0.52 | 1.2E-01 |
|                   | C05464 | Glycodeoxycholate                 | 0.59 | 4.3E-02 |
|                   | C00695 | Cholic acid                       | 3.11 | 2.0E-01 |
|                   | C05290 | 19-Hydroxyandrostenedione         | 1.80 | 2.5E-01 |
| Sugar             | C00221 | beta-D-Glucose                    | 0.60 | 2.1E-01 |
|                   | C01235 | Galactinol                        | 0.40 | 1.5E-01 |
|                   | C00645 | N-Acetyl-D-Mannosamine            | 1.34 | 1.2E-01 |
|                   | C02013 | Cellotetraose                     | 0.26 | 3.0E-01 |

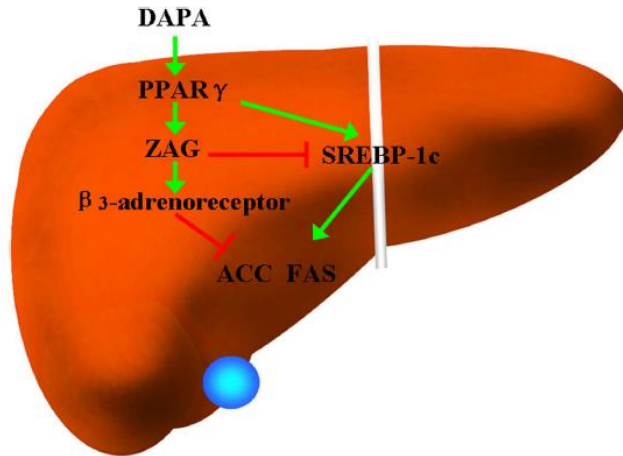
|                                    |        |                                 |      |         |
|------------------------------------|--------|---------------------------------|------|---------|
|                                    | C01835 | Maltotriose                     | 0.27 | 1.8E-01 |
|                                    | C00243 | Lactose                         | 0.43 | 1.5E-01 |
|                                    | C02045 | L-Erythrulose                   | 1.06 | 8.7E-01 |
|                                    | C00121 | D-Ribose                        | 0.77 | 5.0E-01 |
|                                    | C00962 | $\beta$ -D-Galactose            | 0.79 | 4.9E-01 |
|                                    | C00794 | D-Sorbitol                      | 1.34 | 4.8E-01 |
|                                    | C00333 | D-Galacturonate                 | 1.06 | 8.8E-01 |
|                                    | C00392 | D-Mannitol                      | 1.90 | 4.3E-01 |
|                                    | M00234 | Glucosamine                     | 1.30 | 7.2E-01 |
|                                    | C00208 | Maltose                         | 0.63 | 3.8E-01 |
| Sugar metabolism                   | C00357 | N-acetylglucosamine 6-phosphate | 0.75 | 8.8E-02 |
|                                    | C00043 | UDP-N-acetylglucosamine         | 0.43 | 3.2E-02 |
|                                    | C00577 | D-Glyceraldehyde                | 0.72 | 3.6E-01 |
|                                    | C00128 | CMP-N-acetylneuraminate         | 1.88 | 4.4E-01 |
| Taurine and hypotaurine metabolism | C00519 | Hypotaurine                     | 0.47 | 1.8E-01 |
|                                    | C05123 | Isethionate                     | 1.18 | 7.9E-01 |
|                                    | C05122 | Taurocholate                    | 1.54 | 3.1E-02 |
|                                    | C01959 | Taurocyamine                    | 2.34 | 2.3E-01 |
| Triacylglycerol                    | S10023 | TG(52:6)                        | 0.29 | 4.3E-01 |
|                                    | S10051 | TG(58:10)                       | 1.03 | 9.3E-01 |
|                                    | S10035 | TG(54:7)                        | 0.32 | 4.3E-01 |
|                                    | S10036 | TG(54:7)                        | 1.19 | 6.8E-01 |
|                                    | S10009 | TG(50:4)                        | 0.12 | 3.8E-01 |
|                                    | S10004 | TG(48:3)                        | 0.07 | 3.6E-01 |
|                                    | S10033 | TG(54:6)                        | 0.27 | 4.2E-01 |
|                                    | S10050 | TG(56:8)                        | 1.38 | 1.2E-01 |
|                                    | S10061 | TG(58:9)                        | 0.90 | 7.9E-01 |
|                                    | S10016 | TG(51:4)                        | 0.28 | 4.0E-01 |
|                                    | S10048 | TG(56:7)                        | 0.81 | 6.9E-01 |
|                                    | S10059 | TG(58:8)                        | 0.47 | 4.5E-01 |
|                                    | S10034 | TG(54:6)                        | 1.14 | 6.6E-01 |
|                                    | M00399 | TG(52:4)                        | 0.84 | 7.2E-01 |
|                                    | M00401 | TG(54:5)                        | 0.36 | 4.2E-01 |
|                                    | S10049 | TG(56:7)                        | 1.24 | 2.9E-01 |
|                                    | S10014 | TG(51:3)                        | 0.16 | 3.7E-01 |
|                                    | S10057 | TG(58:7)                        | 0.43 | 4.4E-01 |
|                                    | S10021 | TG(52:4)                        | 0.53 | 4.9E-01 |
|                                    | S10032 | TG(54:5)                        | 0.77 | 6.3E-01 |
|                                    | S10047 | TG(56:6)                        | 0.67 | 5.3E-01 |
|                                    | M00402 | TG(52:3)                        | 0.77 | 6.1E-01 |
|                                    | S10029 | TG(54:4)                        | 0.33 | 4.0E-01 |
|                                    | S10046 | TG(56:5)                        | 1.19 | 5.7E-01 |
|                                    | S10012 | TG(51:2)                        | 0.11 | 3.7E-01 |
|                                    | M00386 | TG(50:1)                        | 0.17 | 3.6E-01 |
|                                    | M00397 | TG(52:2)                        | 0.38 | 4.1E-01 |

|                       |        |   |      |         |
|-----------------------|--------|---|------|---------|
|                       | M00339 | TG(48:0)                                      | 0.13 | 3.5E-01 |
|                       | S10044 | TG(56:4)                                      | 0.21 | 4.0E-01 |
|                       | S10010 | TG(51:1)                                      | 0.08 | 3.7E-01 |
|                       | S10025 | TG(53:2)                                      | 0.09 | 3.7E-01 |
|                       | S10055 | TG(58:5)                                      | 0.72 | 4.9E-01 |
|                       | M00384 | TG(51:2)                                      | 1.43 | 5.6E-02 |
|                       | S10017 | TG(52:1)                                      | 0.09 | 3.8E-01 |
|                       | M00385 | TG(50:0)                                      | 0.09 | 3.7E-01 |
|                       | S10027 | TG(54:2)                                      | 0.11 | 3.8E-01 |
|                       | S10043 | TG(56:3)                                      | 0.12 | 3.9E-01 |
|                       | M00387 | TG(54:1)                                      | 0.07 | 3.8E-01 |
|                       | S10053 | TG(58:3)                                      | 0.09 | 3.9E-01 |
|                       | S10011 | TG(51:1)                                      | 0.72 | 3.8E-01 |
|                       | M00338 | TG(54:0)                                      | 0.33 | 4.2E-01 |
| Tryptophan metabolism | C00328 | L-Kynurenine                                  | 1.11 | 6.9E-01 |
|                       | C01717 | Kynurenic acid                                | 1.21 | 6.5E-01 |
|                       | C02693 | Indole-3-acetamide                            | 0.86 | 2.7E-01 |
|                       | C02043 | Indolelactic acid                             | 0.71 | 3.9E-01 |
|                       | C08493 | Indole-3-carboxaldehyde                       | 2.26 | 2.9E-01 |
|                       | C00954 | Indole acetate                                | 0.58 | 3.2E-02 |
|                       | M00252 | Indolepropionate                              | 0.61 | 2.1E-02 |
|                       | C00780 | Serotonin                                     | 1.84 | 4.3E-01 |
| Unclassified          | M00260 | 5-Methyleytidine                              | 1.58 | 3.0E-01 |
|                       | C01205 | $\beta$ -Aminoisobutyric acid                 | 1.44 | 4.0E-01 |
|                       | C02979 | Glycerol 2-phosphate                          | 1.69 | 4.2E-01 |
|                       | M00056 | 4-Amino-3-Hydroxybutyric acid                 | 1.16 | 6.9E-01 |
|                       | M00010 | Ethylmalonic acid                             | 0.60 | 8.3E-02 |
|                       | M00222 | 3-Furoic acid                                 | 0.79 | 5.1E-01 |
|                       | M00073 | Quinine                                       | 0.91 | 7.1E-01 |
|                       | C02512 | L-3-Cyanoalanine                              | 1.44 | 3.7E-01 |
|                       | M00250 | 3-Methoxytyrosine                             | 1.55 | 3.7E-01 |
|                       | C01769 | (S)-2-Acetoin                                 | 0.62 | 1.4E-02 |
|                       | M00012 | 2-Hydroxyisobutyric acid                      | 1.66 | 4.0E-01 |
|                       | C00571 | Cyclohexylamine                               | 1.41 | 3.7E-01 |
|                       | C03137 | N-acetyl-D-tryptophan                         | 1.77 | 3.8E-01 |
|                       | M00015 | 1,4-Pregnadien-11 beta,17,21-triol-3-20-dione | 1.74 | 3.6E-01 |
| Urea Cycle            | C00270 | N-Acetylneuraminate                           | 1.07 | 4.5E-01 |
|                       | C00077 | L-Ornithine                                   | 0.93 | 5.9E-01 |
|                       | C00019 | S-Adenosyl-L-Methionine                       | 0.60 | 6.6E-02 |
|                       | C00334 | 4-Aminobutanoic acid                          | 0.67 | 2.2E-01 |
|                       | C01035 | 4-Guanidinobutanoate                          | 0.95 | 7.9E-01 |
|                       | C00300 | Creatine                                      | 0.76 | 4.3E-01 |
|                       | C00213 | Sarcosine                                     | 0.73 | 5.3E-01 |
|                       | C00327 | L-Citrulline                                  | 1.30 | 4.1E-01 |

|   |        |                               |      |         |
|---|--------|-------------------------------|------|---------|
|   | C00086 | Urea                          | 2.35 | 4.5E-01 |
| Valine, leucine and isoleucine metabolism | C02612 | Citramalic acid               | 1.55 | 4.5E-01 |
|   | C00141 | 3-methyl-2-oxobutyric acid    | 1.48 | 5.0E-01 |
|   | M00013 | beta-hydroxyisovaleric acid   | 1.51 | 4.6E-01 |
|   | M00304 | N-Acetyl-DL-valine            | 0.92 | 5.7E-01 |
|   | C00233 | 4-Methyl-2-oxopentanoate      | 1.05 | 8.4E-01 |
|   | C02710 | N-Acetyl-L-leucine            | 1.41 | 4.0E-01 |
| $\beta$ -Alanine metabolism               | C01262 | Anserine                      | 0.21 | 4.5E-01 |
|   | C00099 | beta-Alanine                  | 1.48 | 3.9E-02 |
|   | C02642 | N-Carbamoyl- $\beta$ -alanine | 1.91 | 4.8E-01 |

#### IV. 考察および結論

Diabetes 群と Controls 群との比較において、Taurocholate、TG(50:5)、および Xanthine の顕著な増加が認められ、また DG(38:4)、Methylimidazoleacetic acid、および N-Acetyl-L-aspartate の顕著な減少が認められた。



Sci Rep. 2016 ;6:32887 より引用

#### V. 参考資料

1. Tanabe K, Kitagawa K, Kojima N, Iijima S. J Proteome Res. 2016;15(9):2935-44. Multifucosylated Alpha-1-acid Glycoprotein as a Novel Marker for Hepatocellular Carcinoma.
2. Mikami M, Tanabe K, Matsuo K, Miyazaki Y, Miyazawa M, Hayashi M, Asai S, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Kojima N, Sho R, Iijima S. Gynecol Oncol. 2015;139(3):520-8. Fully-sialylated alpha-chain of complement 4-binding protein: Diagnostic utility for ovarian clear cell carcinoma.
3. Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, Akiyama S, Sato W, Maruyama S, Matsuo S, Tomita M, Yuzawa Y, Soga T. Anal Bioanal Chem. 2012 ;404(10):3101-9. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy.
4. Liao X, Wang X, Li H, Li L, Zhang G, Yang M, Yuan L, Liu H, Yang G, Gao L., Sci Rep. 2016 ;6:32887., Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Increases Circulating Zinc-A2-Glycoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes.
5. Bao Y, Bing C, Hunter L, Jenkins JR, Wabitsch M, Trayhurn P. FEBS Lett. 2005;579(1):41-7. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes.
6. 水田栄之助、浜田紀宏、大田原顕、井川修、重政千秋、久留一郎、痛風と核酸代謝 2011;33(1)58 UTP 代謝産物ウリジンの糖・脂質代謝物へ与える影響