



## 代謝統合オミクス

平成29～33年度 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 (研究領域提案型)  
代謝アダプテーションのトランスオミクス解析



## 代謝統合オミクス

平成29～33年度 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 (研究領域提案型)  
代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

### 問合せ先

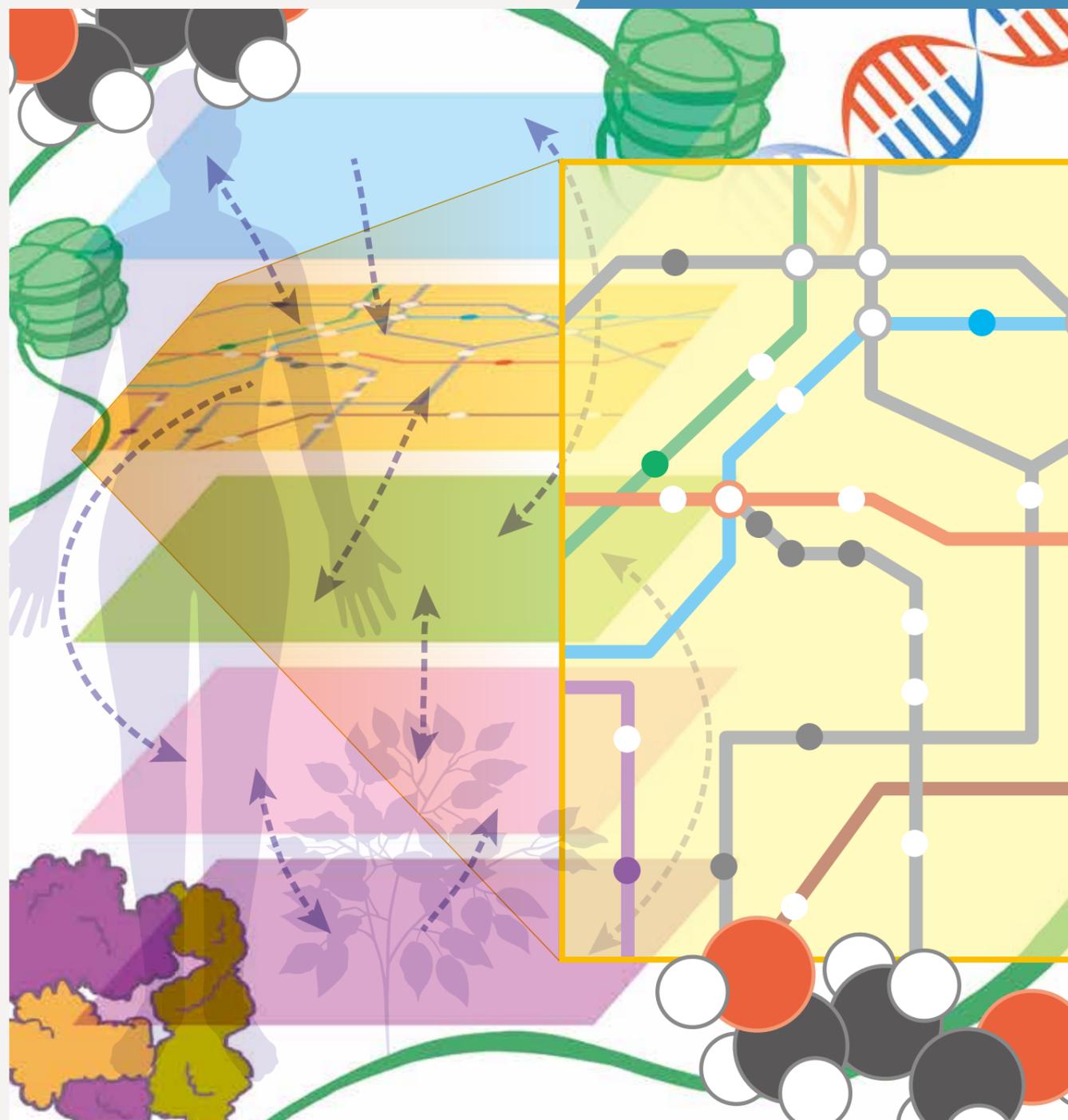
東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

郵便 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 理学部3号館4F 411号室

宅急便 〒113-0032 東京都文京区弥生2-11-16 理学部3号館4F 411号室

E-mail [transomics\\_jimukyoku@bs.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:transomics_jimukyoku@bs.s.u-tokyo.ac.jp)

<http://transomics.umin.jp/index.html>





## 代謝統合オミクス

平成29～33年度 文部科学省科学研究費 新学術領域研究  
(研究領域提案型)  
代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

Vol. **01** May 2018

## CONTENTS

## 領域代表挨拶

## 計画研究代表者紹介

02

## 研究トピックス

## 2型糖尿病の代謝アダプテーション

研究代表者：黒田 真也 (東京大学)

04

## 炎症疾患の代謝アダプテーション

研究代表者：岡田 真里子 (大阪大学)

06

## 次世代ヒト全ゲノム・オミクスの解析方法論の開発と応用

研究代表者：角田 達彦 (東京医科歯科大学)

08

## 次世代メタボローム解析技術開発と応用

研究代表者：馬場 健史 (九州大学)

10

## イベントレポート

## 第一回総括班会議開催報告

12

## 国際シンポジウム開催報告

12

## 今後の活動の予定

13

## 編集後記

## MESSAGE

## 領域代表挨拶

新学術領域「代謝アダプテーションのトランスオミクス解析（代謝統合オミクス）」は平成29年度に8つの計画班でスタートしました。平成30年度からは14の公募班も加わり一気に研究を加速したいと思っています。

代謝統合オミクス領域の運営のポイントは「統合」にあります。本領域の目的は、さまざまな代謝アダプテーションのメカニズムを、多階層オミクスデータの計測と、そのデータを階層縦断的に統合して数理モデルで解析するトランスオミクスの戦略・方法により明らかにすることです。一番のポイントは、本領域に参加するさまざまなバックグラウンドを持つ研究者が密接に協力して異分野融合を行うことです。そのために総括班ではデータ計測センターとデータ解析センターを設置して可能な限りに皆さんの研究をサポートしたいと思っています。

また、異分野融合には研究者間のコミュニケーションが重要です。それを促進する機会として、第2回領域会議（平成30年6月11日・12日、東大小柴ホール）に加えて、第一回若手合宿を第2回国際トランスオミクスシンポジウム（平成30年11月14～16日、ブラサヴェルデ（静岡県沼津市））を合わせて企画しております。普段合わない分野の異なる研究者とのコミュニケーションは簡単ではないこともあるかもしれませんが、きっとその分長期的には大きな成果をもたらすものと確信しています。特に若手にとっては生涯の財産となるような人や分野の出会いの機会になればいいなと思っています。

領域代表としては、皆さんの本領域での研究成果があがることはもちろん期待していますが、それだけではなく本領域を通じて班員の方々のinteractionにより皆さんが将来新しい新学術領域を立ち上げるような「種」を見つけることができる機会になれば本当にうれしいです。

研究代表者 **黒田 真也**  
東京大学・大学院理学系研究科・教授



## 2型糖尿病の代謝アダプテーション

**研究代表者：黒田 真也**  
 東京大学・大学院理学系研究科・教授  
<http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/ja/>

**連携研究者：**  
 柚木 克之 理化学研究所・統合生命科学研究センター 上級研究員

野生型および2型糖尿病のモデルマウスを用いて、糖負荷に対する代謝アダプテーションとその破たんを対象にトランスオミクス解析を行う。糖負荷前後の肝臓、筋肉の各オミクスデータから、代謝制御システムのトランスオミクスネットワークを同定し、疾患特異的なネットワークの同定や多剤併用標的分子の推定を行う。



## がん細胞の代謝アダプテーション

**研究代表者：中山 敬一**  
 九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授  
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/>

我々は次世代型プロテオミクス技術iMPAQT法を用いて代謝酵素を網羅的に計測し、がんにおける代謝状態の全体像の描出を行うと共に、数理科学的手法によってがん代謝シフトにおける責任分子を明らかにする。このように最新のトランスオミクス解析によって、がんにおける代謝状態の変化を総合的に明らかにしていく。



## 炎症疾患の代謝アダプテーション

**研究代表者：岡田 眞里子**  
 大阪大学・蛋白質研究所・教授  
[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/)

**連携研究者：**  
 久保 允人 東京理科大学・生命科学研究所 教授

慢性炎症、免疫応答、免疫応答制御に関わる細胞や組織におけるトランスオミクス解析を行い、免疫細胞や周辺細胞の相互作用における代謝の役割を明らかにする。数理モデルを用いた再構成ネットワークのシミュレーション解析を通じて、免疫システムにおける代謝アダプテーションの制御機構の理解と疾患操作を目指す。



## 薬剤耐性の代謝アダプテーション

**研究代表者：松田 史生**  
 大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授  
<http://www.shimizu.ist.osaka-u.ac.jp/hp/member/matsuda.html>

**連携研究者：**  
 清水 浩 大阪大学・大学院情報科学研究科 教授  
 平井 優美 理化学研究所・環境資源科学研究センター チームリーダー  
 戸谷 吉博 大阪大学・大学院情報科学研究科 助教

薬剤投与を受けたヒト培養細胞が代謝適応する過程のトランスオミクス解析を行い、薬剤耐性の発現機構を明らかにする。得られたデータから数理代謝モデルを構築し、アロステリック制御、翻訳後制御、酵素発現量制御の検証と、薬剤耐性に関わるトランスオミクスネットワークを同定し、恒常性維持機構を解明する。



## 次世代メタボローム解析技術開発と応用

**研究代表者：馬場 健史**  
 九州大学・生体防御医学研究所・教授  
<http://bamba-lab.com/?lang=ja>

**研究分担者：**  
 山田 健一 九州大学・大学院薬学研究院 教授  
 和泉 自泰 九州大学・生体防御医学研究所 准教授  
 相馬 悠希 九州大学・生体防御医学研究所 助教  
**連携研究者：**  
 福崎 英一郎 大阪大学・大学院工学研究科 教授

本研究では、トランスオミクスをベースとした代謝アダプテーション解析に資する次世代メタボローム解析技術の開発に取り組む。開発したメタボローム解析技術は、領域内研究者に提供し共有する。また、他オミクス解析グループとも連携して代謝アダプテーションに関する応用研究に取り組む。



## 次世代エピゲノム解析技術の開発とその応用

**研究代表者：伊藤 隆司**  
 九州大学・大学院医学研究院・教授  
<https://www.biochem1.med.kyushu-u.ac.jp/>

**研究分担者：**  
 梅山 大地 理化学研究所・統合生命科学研究センター 研究員  
**連携研究者：**  
 三浦 史仁 九州大学・大学院医学研究院 講師

我々は、世界最高感度のメチローム解析法PBAT-seqや新規ゲノムフットプリント法DMS-seqを開発してきました。今後は、それらの高度化を進めるとともに、ヒストン修飾や核内高次構造の解析にも取り組み、トランスオミクスにおけるエピゲノムレイヤーの充実に貢献します。独自の発想に基づく純国産O<sup>6</sup>-seqの開発が我々の目標です。



## 次世代トランスクリプトーム解析技術の開発と応用

**研究代表者：鈴木 穰**  
 東京大学・新領域創成科学研究科・教授  
<http://www.cb.k.u-tokyo.ac.jp/suzukilab/>

本研究領域のすべての研究班に対して、次世代シーケンシングプラットフォームを提供する。また、独自に、がん細胞の薬剤応答時の代謝アダプテーションにおける多様性を解明するため、26細胞株x96薬剤の約2,500のライブラリーの構築とシーケンシング解析を行なう。特に薬剤摂動時の細胞集団内のシングルセル解析への拡充を試みる。



## 次世代ヒト全ゲノム・オミクスの解析方法論の開発と応用

**研究代表者：角田 達彦**  
 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授  
<http://www.tmd.ac.jp/mesm/>

**研究分担者：**  
 重水 大智 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 非常勤講師  
**連携研究者：**  
 宮 冬樹 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 講師

本計画研究では、トランスオミクス解析の方法論として、知識型、因果・階層型、統合型の3種類の方法を開発する。そしてヒトのオミクス計測データ解析などで実証し、マウスの知見を取り入れ、がん転移などの環境適応の解析、炎症疾患、糖代謝、薬剤応答による動的薬剤選択等のアダプテーション解明と個別化医療へ応用する。

# トランスオミクス解析による インスリンの代謝制御ネットワーク再構築



研究代表者  
**黒田 真也**

東京大学・大学院理学系研究科・教授

**川田 健太郎**

東京大学・大学院理学系研究科

生物は環境変動に対して、RNA・タンパク質・代謝物など複数のオミクス階層が密接に連携することでダイナミックに代謝を調整しホメオスタシスを維持している。各階層のオミクスデータの取得に関しては、次世代シーケンサーや質量分析計を用いた分析技術の発展により、計測の高感度化・高精度化・ハイスループット化が著しい。一方で、得られた多階層オミクスデータから階層間の連携をどのように理解すればよいのかはほぼ手付かずとなっており、各階層のオミクスデータを独立に解析した結果を、研究者が経験的に解釈することにとどまりやすい。

当研究室では、特定の刺激に対するシグナルを伝える多階層ネットワークを網羅的かつアンバイアスに再構築する「トランスオミクス解析」手法を開発した。本手法の最大の特徴は、同条件で測定した多階層オミクスデータと、複数のデータベース情報を組み合わせることで、制御を受ける分子と制御を行なう分子をつなぐシグナルの通り道を明らかにし、多階層ネットワークを再構築する点にある。単にデータベースの情報を寄せ集めただけでなく、複数階層のオミクスデータを用いることで、刺激依存的な応答のネットワークの全貌が把握可能となる。本稿ではこのトランス

オミクス解析によるネットワーク再構築を、インスリン刺激時の肝培養細胞の代謝制御ネットワークを例に概説する。

## 1. リン酸化プロテオーム・メタボロームを用いたトランスオミクス解析 | インスリン作用の代謝酵素リン酸化を介した短期的代謝制御ネットワーク

インスリン刺激後短時間における代謝制御は、代謝酵素のリン酸化や代謝物の可逆的結合（アロステリック制御）を介して酵素活性が変化することで引き起こされる。そこで、以下に示す5段階により、リン酸化プロテオーム・メタボロームを用いてインスリン作用の短期的代謝制御ネットワークを再構築した<sup>1)</sup> (図1)。

(1-i) インスリン刺激時のメタボロームデータから、量的に変動した代謝物を網羅的に同定する。(1-ii) 代謝物量の変動は、該当代謝物の生成・分解のバランス変化に起因する。そのため、変動代謝物を基質または産物とする代謝酵素（責任代謝酵素）をKEGGデータベースから網羅的に同定する。(1-iii) キナーゼによる代謝酵素のリン酸化は酵素活性の変化を引き起こす。従って、インスリン刺

## 参考文献

1. Yugi, K. et al. Reconstruction of Insulin Signal Flow from Phosphoproteome and Metabolome Data. *Cell Rep.* 8, 1171–1183 (2014).
2. Kawata, K. et al., *submitted*.

激時のリン酸化プロテオームデータを用いて、有意な変動を示すリン酸化部位を持つ責任代謝酵素を同定する。(1-iv) 同定した変動リン酸化部位の責任キナーゼを、キナーゼ推定ツールNetPhorestを用いて推定する。(1-v) 代謝物による代謝酵素のアロステリック制御は酵素活性の変化を引き起こす。従ってBRENDAデータベースを用いて、責任代謝酵素に対しアロステリック制御を示す変動代謝物を同定する。

これにより13個のキナーゼ、198個の責任代謝酵素、および44個の代謝物を含む、リン酸化を介したインスリン作用の短期的代謝制御ネットワークを再構築した。

## 2. リン酸化プロテオーム・トランスクリプトーム・メタボロームを用いたトランスオミクス解析 | インスリン作用の遺伝子発現を介した長期的代謝制御ネットワーク

インスリン刺激後長時間における代謝制御には、遺伝子発現による代謝酵素量の変化が影響を与える。そこで、以下に示す5段階により、リン酸化プロテオーム・トランスクリプトーム・メタボロームを用いてインスリン作用の長期的代謝制御ネットワークを再構築した<sup>2)</sup> (図2)。

(2-i) トランスクリプトームデータを用いて発現変動を示す遺伝子（発現変動遺伝子）を網羅的に同定する。(2-ii) 転写因子推定データベースTRANSFACを用いて発現変動遺伝子の転写に關与する転写因子を推定する。また遺伝子発現は転写因子の活性変化により時間的な挙動を示すため、遺伝子発現の時系列データにより遺伝子をクラス分けし、各遺伝子クラスに共通する転写因子を抽

出する。(2-iii) リン酸化プロテオームデータを用いてリン酸化変動タンパク質が有意にエンリッチされるシグナル伝達経路を同定し、統合することでシグナル伝達階層を構築する。また、KEGGデータベースを用いて推定された転写因子の活性制御に關与する因子を同定する。(2-iv) 遺伝子発現の変化は代謝酵素量を変化させることにより、長期的な代謝制御に影響を与える。従って発現変動遺伝子から代謝酵素をコードする遺伝子を網羅的に同定する。(2-v) メタボロームデータを用いて、遺伝子発現変動が認められる代謝酵素に近接する変動代謝物を同定する。また、1-vと同様にBRENDAデータベースを用いて、代謝酵素に対しアロステリック制御を示す変動代謝物を同定する。

これにより56個のシグナル伝達層上の制御因子、33個の転写因子、258遺伝子、23個の代謝酵素、および93個の代謝物を含む、遺伝子発現を介するインスリン作用の長期的代謝制御ネットワークを再構築した。

本稿で概説したトランスオミクス解析は、インスリンのみならず様々な刺激に対し適用可能である。従って、がんや免疫・炎症性疾患など代謝に影響を及ぼす疾患における代謝制御ネットワークの俯瞰的な理解が可能となる。また、疾患特異的なネットワークを健常細胞・個体と比較することにより、標的因子や多因子バイオマーカーの合理的な探索を可能とする。

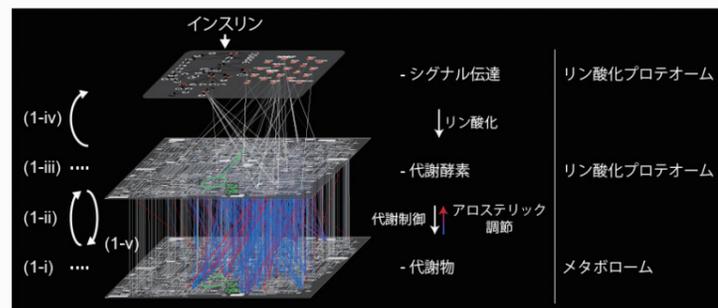


図1: リン酸化プロテオーム・メタボロームを用いたインスリン作用の短期的代謝制御ネットワークの再構築

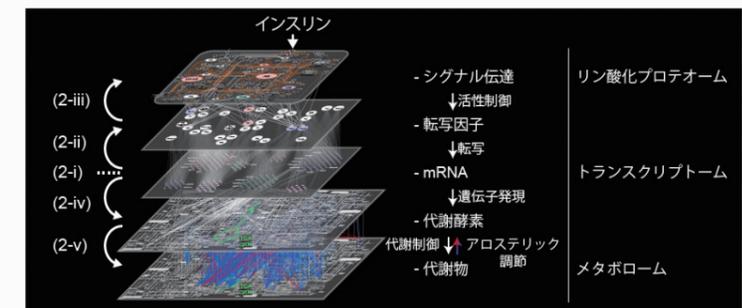


図2: リン酸化プロテオーム・トランスクリプトーム・メタボロームを用いたインスリン作用の長期的代謝制御ネットワークの再構築

# スーパーエンハンサーに焦点を当てた トランスオミクス解析手法 ～造血細胞分化系譜を例にした解析事例～



研究代表者

岡田 眞里子

大阪大学蛋白質研究所・  
細胞システム研究室・教授

岩本 一成

大阪大学蛋白質研究所・  
細胞システム研究室・助教

近年、細胞のアイデンティティや特異性に関与する遺伝子の発現制御に関わるゲノム領域として、“スーパーエンハンサー” (Super enhancer: SE) が提唱されている (Whyte et al., Cell, 2013; Loven et al., Cell, 2013; Hnisz et al., Cell, 2013)。SEは、従来知られているエンハンサーよりも広大なゲノム領域、もしくはエンハンサーがクラスタ化したゲノム領域を示しており、細胞種ごとにおよそ数百程度存在すると考えられている (図1左)。ゲノム上でのSE領域は細胞種ごとに大きく異なり、またその数も通常のエンハンサーやプロモーターよりも少ないため、SE領域に焦点を当てた解析は細胞種の違いや疾患制御を理解する上で重要なアプローチであると考えられている。本稿では、当研究室で行っている情報学的解析手法を用いたSEの推定方法、他のエピゲノムデータ(オープンクロマチンデータ)との統合方法、そしてこれらの2つのデータを用いた細胞種のカテゴリ分け方法について、造血細胞

の解析結果とともに紹介する(図1右)。

本解析では、10種類のマウス造血細胞を用いて取得された以下の2種類のシーケンスデータを使用した (Lara-Astiaso et al., Science, 2015, 図2左)。(1)エンハンサー活性マーカーの一つであるヒストンH3の27番目リジンのアセチル化修飾 (H3K27Ac) のChIP-seq (Chromatin immunoprecipitation with high-throughput sequencing) データおよび(2)ゲノム上でのクロマチンオープンな領域を同定可能な ATAC-seq (Assay for transposase-accessible chromatin using high-throughput sequencing) データ (Buenrostro et al., Nat. Methods, 2013) である。まず、これらのデータを公共データベース(表1)より取得し、Bowtie2 (<http://bowtie-bio.sourceforge.net/bowtie2/index.shtml>) を使用してゲノムへのマッピングを行う。

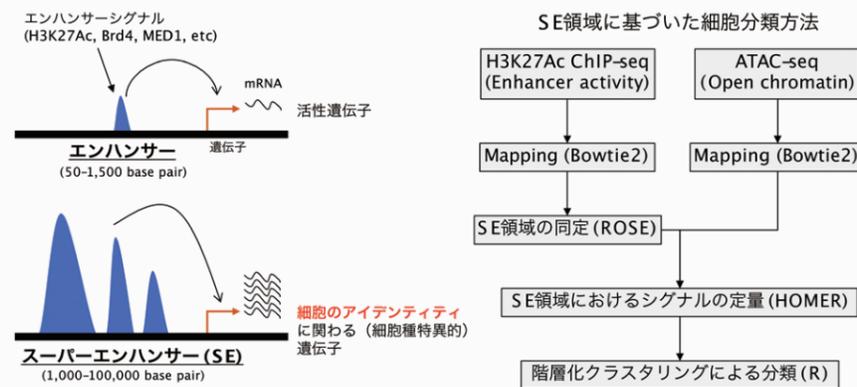


図1: スーパーエンハンサーとそれに基づく解析フローチャート

## 参考文献

1. Buenrostro, J. D., Giresi, P. G., Zaba, L. C., Chang, H. Y. & Greenleaf, W. J. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nat. Methods* 10, 1213–1218 (2013).
2. Hnisz, D., Shrinivas, K., Young, R. A., Chakraborty, A. K. & Sharp, P. A. A Phase Separation Model for Transcriptional Control. *Cell* 169, 13–23 (2017).
3. Iwamoto et al. *Submitted*.
4. Lara-Astiaso, D. et al. Chromatin state dynamics during blood formation. *Science* 345, 943–949 (2014).
5. Lovén, J. et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell* 153, 320–334 (2013).
6. Whyte, W. A. et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell* 153, 307–319 (2013).

次に、H3K27AcのマッピングデータをROSE (Rank Ordering of Super Enhancers)ソフトウェア ([http://younglab.wi.mit.edu/super\\_enhancer\\_cod-e.html](http://younglab.wi.mit.edu/super_enhancer_cod-e.html)) を用いて解析し、SE領域を同定する。この結果、今回のサンプルでは、細胞種ごとに40から400程度のゲノム領域がSEとしてそれぞれ同定することができ(図2左(各細胞上の数字は各細胞で同定されたSE数))、細胞種間で重複したSE領域を除去したそれぞれの細胞にユニークなSE領域を計1283個見出すことができた(造血細胞特異的SE)。さらに次に、造血細胞特異的SE領域におけるH3K27AcおよびATACシグナルをHOMERソフトウェア (<http://homer.ucsd.edu/homer>) により定量し、クラスタリング解析を行うと(図2右)、両シグナルを用いて精度良く細胞種を分類することができる。最終的に、わずか1000箇所程度のSE領域におけるヒストン修飾・クロマ

チン状態により、10種類の造血細胞を特徴付けることができた。この結果からは、ATACシグナルを用いた際の細胞分類精度は非常に高く (cluster purity=0.96)、SE領域におけるクロマチン状態はH3K27Ac修飾 (cluster purity=0.91) よりも細胞種の違いをよく反映していると推察された。このような解析データからは、さらに、細胞間で異なるSE領域、そのSEが標的とする遺伝子、SE領域における結合転写因子を予測することも可能である (Iwamoto et al. *Submitted*)。以上のように、SE領域に絞った解析は、それぞれの細胞特性のみならず、疾患とその制御機構を理解する上でも有用であると考えられ、本領域におけるさまざまな代謝に関わるシーケンスデータを複数統合(トランスオミクス)することで、より独創性の高い解析が可能になると期待できる。

細胞種	ChIP-seq	ATAC-seq	細胞種	ChIP-seq	ATAC-seq
1 多分化前駆細胞 (MPP)	SRX667510	SRX658387	6 単球 (Mono)	SRX667509	SRX658386
2 骨髄前駆細胞 (CMP)	SRX667505	SRX658379	7 B細胞 (B cell)	SRX667502	SRX658376
3 巨核-赤芽球前駆細胞 (MEP)	SRX667508	SRX658385	8 ヘルパー T細胞 (Th)	SRX667503	SRX658377
4 顆粒球-単球前駆細胞 (GMP)	SRX667506	SRX658382	9 細胞傷害性T細胞 (CTL)	SRX667504	SRX658378
5 顆粒球 (Gn)	SRX667507	SRX658383	10 ナチュラルキラー細胞 (NK)	SRX667511	SRX658388

GEO Accession Number: GSE60103 (Lara-Astiaso et al., Science, 2014)

表1 本解析に使用したデータ一覧

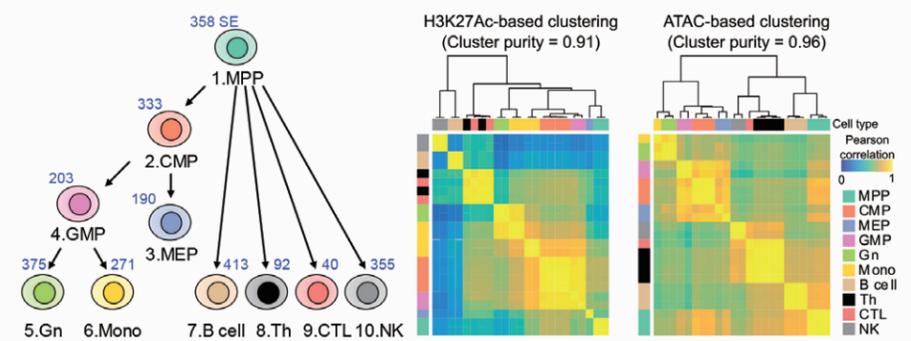


図2: 造血細胞分化系譜とSEに基づいた細胞分類結果 ※カッコ内の青字はSE数を表す。

# 次世代ヒト全ゲノム・オミクスの解析方法論の開発と応用



研究代表者

**角田 達彦**

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・  
医科学数理分野・教授

**重水 大智**

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・  
医科学数理分野・非常勤講師

**宮 冬樹**

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・  
医科学数理分野・講師

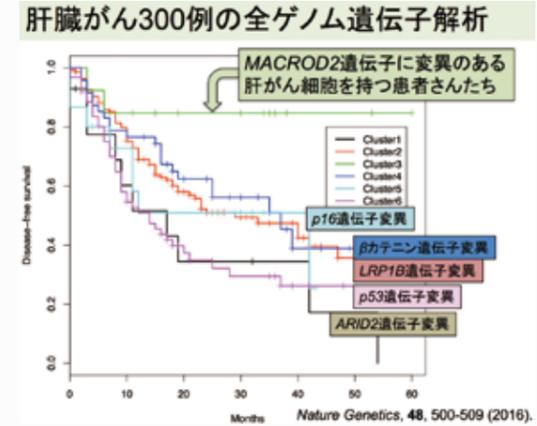
## 研究計画の概要

生命は環境に応じて動的に代謝を調整することにより恒常性を維持しています。代謝疾患、がん、炎症性疾患や薬剤耐性などで見られる特有の代謝状態は、それぞれの環境変化に対して、生体が代謝を調整して適応した結果（代謝アダプテーション）です。代謝アダプテーションは、状況に応じてトランスオミクスネットワークを動的に切り替えることでなされます。しかし、生体の基底状態から疾患へ至る全体像と挙動はとらえられていませんでした。その理由は、従来の各種オミクス計測・解析は、それぞれの階層単独で開発されており、階層を繋ぐことが考えられていなかったからです。そこで、マルチオミクスデータを、階層をまたいで統合する技術が必要です。本研究では、トランスオミクス統計解析手法を提案・開発し、各オミクス計測と応用の研究者と連携しオミクスデータを解析することで、トランスオミクスを読み解き、疾患や生体における代謝状態の変化を体系的網羅的に明らかにします。

## 研究の背景

本研究の背景として、国際がんゲノムプロジェクトの環境とし、日本の大きな貢献として、肝がん300症例の全ゲノム解析を行いました<sup>1)</sup>。特に、ゲノム変異にタンパク質間相互作用を加えて情報量を増し、クラスタリングを行ったところ、MACROD2遺伝子に変異のあるがんゲノムを持つクラスタを新規に発見しました（右図）。このクラスタは再発が非常に起こりにくいという特徴があります。その背景とし、肝臓の線維化が進んでいないことがわかりました。同じ肝がん300症例で、さらにメチル化とトランスクリプトームのデータも取得し、融合遺伝子の同定結果を加え、

全オミクスにまたがるデータとして同時に扱い、クラスタリングを行いました。すると、ゲノムの場合よりも、再発、全生存期間ともに、クラスタ分類との有意な相関が認められました。おそらくは、がん細胞の状態をより色濃く反映しているものと推察しましたが、オミクス層間の関係を精緻に解くことにより、その生物学的意味がより明確になるに違いないと考えました。

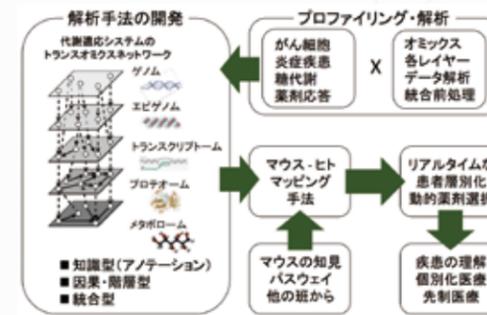


## 研究の目的

本研究は、統計的アプローチを用いたトランスオミクス統計解析手法の提案と開発、人のデータを中心としたオミクスデータを解析することで、トランスオミクスを解釈、そしてマウス等の知見をマッピング・変換し、疾患や生体における代謝状態の変化を体系的網羅的に解明、疾患特異的なバイオマーカーやネットワークを探り、疾患の機序を解明することを目指します（右上図）。

## 参考文献

1. *Nature Genetics*, 48, 500-509 (2016).
2. *Nature Genetics*, 49, 1120-1125 (2017).



## 研究の方法

### (1) 知識型、因果・階層型、統合型の3種類のトランスオミクス統計解析方法の開発と実証

トランスオミクス解析の方法論とし、知識型、因果・階層型、統合型の3種類の方法を検討します（下図）。知識型として、エピゲノムやトランスクリプトーム、染色体構造などのゲノムアノテーションデータにより、ゲノムから代謝にいたる発現制御などに関する制約を見出すことでフィルタリングを行います。このとき、細胞・組織ごとのエピゲノムの違いも考慮します。因果・階層型とし、ゲノム、トランスクリプトームから始まる階層間の分子の依存関係を、代謝パスウェイへマッピングすることで、代謝に関わるゲノム多様性を同定します。これには、例えばeQTLなどの発現に関わるゲノム多型による遺伝子発現予測などを用います。疾患のヘテロ性と原因の相補性を解く統合型とし、多階層データを同時に扱う枠組みと高次元空間からの次元圧縮、特徴抽出、特徴選択を行う数学的手法を開発します。また領域内の測定データや公共外部データを入れ込みます。

これらの手法の実証を、本領域で得られるメタボローム、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム計測のデータを用い、また公募研究と連携して行います。

### (2) 統計的解析による疾患の多因子バイオマーカーや多因子標的分子の候補の推定

上記の手法を用い、疾患トランスオミクスネットワーク

を統計的解析や数理モデル解析により、疾患の多因子バイオマーカーや多因子標的分子の候補を推定します。例えば、トランスオミクスネットワークの差分から、疾患特異的に変化しているネットワークを同定し、ネットワークを構成する因子群から疾患の多因子バイオマーカーを選択します。そして、代謝パスウェイにマッピングし統合することによって、疾患や生体における代謝状態の変化を体系的網羅的に明らかにします。

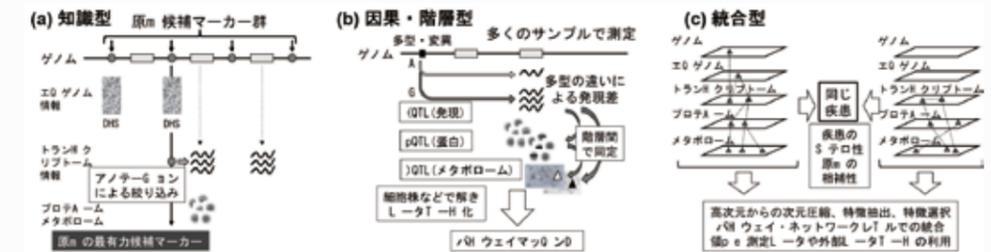
### (3) がん転移、炎症疾患、糖代謝、薬剤選択のアダプテーション解明と医学応用基盤の構築

実データを解析し、代謝アダプテーションのメカニズムの解明とその応用展開を目指します。すなわち、本領域での連携により、臨床サンプルにおける代謝アダプテーションモデルの構築、がん転移などの環境適応の解析、炎症疾患、糖代謝、薬剤応答による動的薬剤選択等のアダプテーション解明とプレジジョン医療へ応用するための基盤を構築します。

## 予想される結果と意義

本領域の研究計画は、人のさまざまな臓器や組織について統合オミクス解析を行い、個別臓器・組織の多階層生化学ネットワークをつなぐ個体レベルのネットワーク再構築を目指しており、糖代謝疾患などの多因子疾患の全体像の解明につながることを期待されます。肝がん・肝疾患、糖尿病、心疾患を解析することで、がん転移などの環境適応への対応や、動的な薬剤の選択などのプレジジョン医療の基盤となることを期待されます。また、従来、創薬標的分子同定はケースバイケースの経験に依存して行われていましたが、本手法により複数のターゲット分子をアンバイアスにネットワークごと同定することができ、新規治療法開発への多大なる貢献につながると予想されます。

また本領域での共同研究、特に若手研究者との連携に期待しております。どうぞよろしくお願ひします。



# 次世代定量 メタボロミクス技術の開発



研究代表者  
**馬場 健史**

九州大学生体防御医学研究所・教授

**和泉 自泰**

九州大学生体防御医学研究所・准教授

**相馬 悠希**

九州大学生体防御医学研究所・助教

1998年 Oliver S.G.らにより提唱された代謝物総体を捉える学問であるメタボロミクスは、ゲノム情報から転写、翻訳過程を経て生成した酵素に基づく低分子化合物の化学変化を包括的に捉えたものであり、ゲノム情報に最も隣接した高解像度表現型解析手段である。また、がん組織ではワールブルク効果に代表される特別なエネルギー代謝機構が存在することからも、疾患と代謝には深い関連性があることが伺える。よって、近年医学研究分野においても、メタボローム解析の重要性が認識され始め、世界中でバイオマーカー探索や疾患代謝研究に応用されるようになってきた。

一方で、メタボロームとは、物理化学的性質の大きく異なる多種多様な低分子化合物の集合であり、個々の化合物は酵素反応によってその存在量と性質が複合的かつ連続的に変化するため、これらの同時一斉分析を実現することは決して容易ではない。また、これまでのメタボローム解析は、主に抽出時に添加する数種類の内部標準物質を指標とした「相対定量」によって実施されてきた。相対定量値によるメタボローム解析によって、サンプル間の代謝プロファイルの違いが明らかとなり、重要な代謝物や代謝経路の特定に繋がった。しかし、代謝物濃度の定量値が取得できない現状では、メタボローム解析結果を多階層オミクスデータと対応させながら生理学的・生化学的考察を深めることは困難である。また、異なる施設間での異なる分析装置や異なる分析手法で取得したデータを直接比較、検証できないことが複数機関で取得したデータを統合解析する多階層オミクス研究の大きな障壁となっている。多階層オミクスデータを駆使した代謝アダプテーション解析のためには、メタボローム解析における定量値

の算出が不可欠である。以上の背景を踏まえ、本稿では、トランスオミクス解析に資する次世代のメタボローム分析法について概説する。

## 1. ワイドターゲットメタボローム分析法の開発

メタボロミクスの観測対象となる代謝物は、物理化学的性質（分子量・極性・電荷特性など）が多様であり、生体内には数多くの構造・幾何異性体が存在している。そのため、現状技術では1回の分析で全ての代謝物を測定することは実質不可能である。そこで、我々は豊富な分析科学の知識、経験をもとに、最新の分析技術を取り入れた代謝物の包括的かつ高感度の測定技術の開発に取り組んでいる。具体的には、代謝物の特性に応じて考案した4種のユニークなクロマトグラフィー質量分析システム（イオンクロマトグラフィー質量分析、IC/MS；超臨界流体クロマトグラフィー質量分析、SFC/MS；ガスクロマトグラフィー質量分析、GC/MS；逆相液体クロマトグラフィー質量分析、RP-LC/MS）を用いることでワイドターゲットメタボローム分析を実施している。本分析システムを用いて動物組織や細胞、体液のメタボローム解析を実施した結果、500–800種の代謝物（親水性代謝物200–300種、疎水性代謝物300–500種）の同定に成功した（当該同定数は世界トップ）。同定された代謝物数が多い理由として、1) マルチプラットフォームによって網羅性が向上した点、2) 既存の手法と比べて開発した分析システムのクロマト分離性能および検出感度が高い点、3) in-house代謝物ライブラリー（1,000種以上の化学合成標準品）の網羅性が高い点、が挙げられる。

## 2. 次世代定量メタボロミクスに向けた技術開発

現在、メタボローム解析に一般的に用いられるクロマトグラフィー質量分析では、測定時にイオン化抑制に代表されるマトリックス効果が起こるため、外部検量線からの定量値の算出がきわめて難しい。そのため、化合物濃度の定量に際して安定同位体ラベル化標準品が必要になるが、対象化物を網羅する標準品の整備・管理にかかるコストの問題から、メタボローム解析における定量測定の実施は困難な状況にある。

代謝アダプテーションを理解するためには、外乱に対する代謝ネットワークの再構成過程を表現型や多階層オミクスデータと対応させながら解析する必要があり、このためには代謝ネットワークを構成する変数である化合物濃度と酵素濃度・速度定数などを精密に測定する必要がある。そこで、我々は、比較的安価な安定同位体ラベル化基質（ $^{13}\text{CO}_2$ ・ $^{13}\text{C}_6$ -グルコース等）を元に、様々なモデル生物（藍藻・大腸菌・酵母・線虫・動物培養細胞）の代謝系を利用した *in vitro*・*in vivo*での網羅的な安定同位体ラ

ベル化標準品の調製に取り組んでいる。また、高品質の代謝物MS、MS/MSスペクトルライブラリーの構築とデータ処理技術を高度化させることで誤同定の低減とデータ処理のスループットの向上を図る。さらに、サンプル前処理操作の最適化・自動化を検討することで、系統誤差を低減させる。以上の要素技術を開発し統合させることで「次世代定量メタボロミクス」を構築し、代謝アダプテーションのトランスオミクス解析に当該技術を適応する（図1）。

本稿では、網羅性と定量性を兼ね備えた「次世代定量メタボロミクス」のための開発戦略を中心に概説した。定量メタボローム解析のための基盤技術を世界に先駆けて構築し、トランスオミクス研究の推進および代謝アダプテーションの理解に貢献したい。



図1：次世代定量メタボロミクス技術の開発

EVENT REPORT  
01

## 第1回領域会議

**日時** 2017年9月27日(水)  
**場所** 東京大学理学部3号館310号室

第1回領域会議が開催されました。計画研究班および学術調査官の伊藤晃成先生(千葉大)が参加し、本領域の運営方針の議論および計画研究班の研究紹介を行いました。



上段左から：馬場、松田、角田、伊藤、鈴木、梅山  
下段左から：柚木、岡田、黒田、伊藤晃成(学術調査官・千葉大)、中山、平井



EVENT REPORT  
02

## The 1st International Symposium for Trans-Omics

**日時** 2017年11月21日(火)・22日(水)  
**場所** 東京大学・小柴ホール  
**URL** <http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/symposium2017.html>

本新学術領域が共催するシンポジウムが開催されました。本学術領域のメンバー及び国内・海外演者にご講演をしていただきました。参加者は120名以上、企業からの参加者も20名以上となり盛況に終わりました。参加して下さった皆様、ありがとうございました。



## Event Schedule 今後の予定

- 01 第2回領域会議**  
日時 2018年6月11~12日  
場所 東京大学・小柴ホール
- 02 The 2nd International Symposium for Trans-Omics**  
日時 2018年11月14日  
場所 プラサヴェルデ(静岡県沼津市)
- 03 若手合宿**  
日時 2018年11月15~16日  
場所 プラサヴェルデ(静岡県沼津市)

## Editor's Note 編集後記

### ニュースレター第1号!

「代謝統合オミクス」の第1号ニュースレターをご拝読頂き、ありがとうございます。感想はいかがでしたでしょうか?ニュースレターは本当に必要なのか、本当に読まれるのか?というさまざまな議論の中、本領域が活発に動いていることのひとつの証明として、ニュースレターを刊行することとなりました。少しでも領域内外の皆さんのお役に立てるよう、トピックスは、実験や解析のノウハウ的なことを中心に掲載し、少しの間、手元に置いておきたいと思えるような魅力的な紙面作りを心がけていきたいと思います。カバーデザインもお気に召して頂けるとありがたいです。引き続き、ニュースレターを刊行していきますので、ご要望などがありましたら、是非ともご意見を頂けると幸いです。

大阪大学・蛋白質研究所・教授 岡田真里子