

領域略称名：代謝統合オミクス  
領域番号：3901

令和4年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「代謝アダプテーションのトランスオミクス解析」

領域設定期間

平成29年度～令和3年度

令和4年6月

領域代表者 東京大学・大学院理学系研究科・教授・黒田 真也

# 目 次

## **研究組織**

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	公募研究	3

## **研究領域全体に係る事項**

3	交付決定額	6
4	研究領域の目的及び概要	7
5	審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	9
6	研究目的の達成度及び主な成果	10
7	研究発表の状況	15
8	研究組織の連携体制	20
9	研究費の使用状況	21
10	当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	23
11	若手研究者の育成に関する取組実績	24
12	総括班評価者による評価	25

**研究組織**

(令和4年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	17H06299 代謝アダプテーションのトランス オミクス解析の総括	平成29年度 ～ 令和3年度	黒田 真也	東京大学・大学院理学系研 究科・教授	8
A01 計	17H06300 2型糖尿病の代謝アダプテーショ ン	平成29年度 ～ 令和3年度	黒田 真也	東京大学・大学院理学系研 究科・教授	5
A01 計	17H06301 (廃止) がん細胞の代謝アダプテーション	平成29年度 ～ 平成30年度	中山 敬一	九州大学・生体防御医学研 究所・主幹教授	1
A01 計	17H06302 炎症疾患の代謝アダプテーション	平成29年度 ～ 令和3年度	岡田 真里子	大阪大学・大阪大学蛋白質 研究所・教授	1
A01 計	17H06303 薬剤耐性の代謝アダプテーション	平成29年度 ～ 令和3年度	松田 史生	大阪大学・大学院情報科学 研究科・教授	1
A02 計	17H06305 次世代エピゲノム解析技術の開発 とその応用	平成29年度 ～ 令和3年度	伊藤 隆司	九州大学・大学院医学研究 院・教授	3
A02 計	17H06306 次世代トランスクリプトーム解析 技術の開発と応用	平成29年度 ～ 令和3年度	鈴木 穰	東京大学・大学院新領域創 成科学研究科・教授	1
A02 計	17H06304 次世代メタボローム解析技術開発 と応用	平成29年度 ～ 令和3年度	馬場 健史	九州大学・生体防御医学研 究所・教授	4
A02 計	17H06307 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	平成29年度 ～ 令和3年度	角田 達彦	東京大学・大学院理学系研 究科・教授	2
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	18H04794 イオウ代謝制御による骨格筋パフォーマンス改善とその分子機構の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	本橋 ほづみ	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A01 公	18H04795 細胞老化へ向かう代謝アダプテーションのエピゲノムからの探索	平成30年度 ～ 令和元年度	中山 啓子	東北大学・医学系研究科・教授	1
A01 公	18H04796 脂肪細胞を用いた転写から翻訳までの統合的制御機構の理解	平成30年度 ～ 令和元年度	稲垣 毅	群馬大学・生体調節研究所・教授	1
A01 公	18H04797 がん微小環境における代謝アダプテーションの解明	平成30年度 ～ 令和元年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授	1
A01 公	18H04804 がん細胞の飛び道具「エクソソーム」のトランスオミクス解析	平成30年度 ～ 令和元年度	平山 明由	慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任講師	1
A01 公	18H04805 腸内微生物生態系が有する代謝アダプテーション機構の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	福田 真嗣	慶應義塾大学・政策メディア研究科・特任教授	1
A01 公	18H04806 低体温と低酸素抵抗性を伴う生体保護代謝アダプテーションの解明	平成30年度 ～ 令和元年度	小早川 高	関西医科大学・附属生命医学研究所・准教授	1
A01 公	18H04807 実験室進化による代謝アダプテーションの制約の解析	平成30年度 ～ 令和元年度	堀之内 貴明	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員	1
A01 公	18H04808 植物乾燥ストレス応答のトランスオミクス解析	平成30年度 ～ 令和元年度	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	1
A01 公	18H04810 がん悪液質に対する代謝アダプテーションのトランスオミクス解析	平成30年度 ～ 令和元年度	河岡 慎平	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・特定准教授	1
A02 公	18H04798 生命現象の階層横断的な理解を可能する統計的モデリング技術の開発	平成30年度 ～ 令和元年度	島村 徹平	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公	18H04799 キノームの機能制御メカニズムの解明	平成30年度 ～ 令和元年度	杉山 直幸	京都大学・大学院薬学研究科・准教授	1

A02 公	18H04801 データ駆動アプローチからのトランスオミクスネットワーク推定法の開発	平成30年度 ～ 令和元年度	宇田 新介	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	1
A02 公	18H04802 空間トランスオミクス技術の開発	平成30年度 ～ 令和元年度	大川 恭行	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公	20H04832 骨格筋の機能的・器質的リモデリングにおける硫黄代謝の貢献	令和2年度 ～ 令和3年度	本橋 ほづみ	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A01 公	20H04834 代謝アダプテーションのトランスオミクス解析	令和2年度 ～ 令和3年度	大澤 毅	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授	1
A01 公	20H04835 代謝入力による脂肪細胞の遺伝子発現機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	酒井 寿郎	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	1
A01 公	20H04836 メタボロミクス可視化センサーによるニューロンの代謝調節機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	坪井 貴司	東京大学・大学院総合文化研究科・教授	1
A01 公	20H04838 転写後遺伝子発現制御に着目した低酸素応答の代謝アダプテーションの機序解明	令和2年度 ～ 令和3年度	秋光 信佳	東京大学・アイソトープ総合センター・教授	1
A01 公	20H04842 がん起因する多臓器代謝異常に対する宿主アダプテーションのトランスオミクス解析	令和2年度 ～ 令和3年度	河岡 慎平	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・特定准教授	1
A01 公	20H04849 冬眠・人工冬眠・生命保護を結ぶ代謝アダプテーション	令和2年度 ～ 令和3年度	小早川 令子	関西医科大学・附属生命医学研究所・教授	1
A01 公	20H04852 乾燥ストレスに対する植物の代謝アダプテーション機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	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	1
A01 公	20H04839 線虫の幼虫期発生プログラムを起動する栄養シグナルと遺伝子発現ネットワークの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	黒柳 秀人	琉球大学・医学研究科・教授	1
A02 公	20H04841 臓器関連トランスオミクスを読み解くベイズモデリング技術の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	島村 徹平	名古屋大学・大学院医学系研究科・教授	1
A02 公	20H04844 摂動による迅速な翻訳応答を捉えるプロテオームリボソームプロファイリング法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	今見 考志	京都大学・大学院薬学研究科・特任講師	1

A02 公	20H04845 活性制御部位関連ペプチドによる キノーム活性測定法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	杉山 直幸	京都大学・大学院薬学研究 科・准教授	1
A02 公	20H04846 高深度解析を可能とする単一細胞 空間オミクス技術の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	大川 恭行	九州大学・生体防御医学研 究所・教授	1
A02 公	20H04847 情報量に基づいたトランスオミク スデータ解析手法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	宇田 新介	九州大学・生体防御医学研 究所・准教授	1
A02 公	20H04848 テンソル分解を用いた教師無し学 習による変数選択法を用いたトラ ンスオミクス解析	令和2年度 ～ 令和3年度	田口 善弘	中央大学・理工学部・教授	1
A02 公	20H04853 複数シグナル経路活性の同時計測 を可能とする分子プローブ技術の 開発	令和2年度 ～ 令和3年度	足達 俊吾	産業技術総合研究所・生命 工学領域・主任研究員	1
公募研究 計 30 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 29 年度	327,470,000 円	251,900,000 円	75,570,000 円
平成 30 年度	316,160,000 円	251,900,000 円	72,960,000 円
令和元年度	286,130,000 円	220,100,000 円	66,030,000 円
令和 2 年度	286,130,000 円	220,100,000 円	66,030,000 円
令和 3 年度	286,130,000 円	220,100,000 円	66,030,000 円
合計	1,502,020,000 円	1,155,400,000 円	346,620,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

### 研究の学術的背景

生命は環境に応じてダイナミックに代謝を調整することによりホメオスタシスを維持している。糖尿病を含むメタボリックシンドローム、がん、炎症性疾患などの疾患や薬剤耐性などの病理的現象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アダプテーションした結果（代謝アダプテーション）である（図1）。例えば、ヒトなどでは空腹時の血糖値は一定に維持されているが、糖尿病では血糖の恒常性が失われ持続的に高血糖となる。がん細胞では糖をエネルギーに変換する異化反応よりも、増殖に必要な材料を作り出す同化反応が亢進して高速増殖を可能にしている。逆に老化細胞では、増殖を完全に放棄して細胞体を膨大化させ、特殊な代謝状態を作り出している。アトピー性皮膚炎などの炎症疾患は、遺伝的要因と細菌感染などの環境要因に対するアダプテーションと捉えることができる。また、薬剤耐性も薬剤に対する応答を動的に変化させたアダプテーションした結果といえる。これら一連の代謝アダプテーションは、1000種類以上の代謝酵素が織りなす複雑なネットワークであり、決して静的なものではなく、正常な基底状態から時間に伴って細胞の置かれた環境に対してアダプテーションして適応状態へと遷移する動的な現象である。

一方、代謝アダプテーションは、直接的な代謝物（メタボローム）の変化だけでなく、その上位に位置するゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームの各階層を介した翻訳・転写レベルでの代謝酵素の発現量や、酵素の活性のリン酸化による制御、代謝物によるアロステリック性の制御など複数のオミクス階層が密接に連動したトランスオミクスネットワークにより制御されている。つまり、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により代謝アダプテーションを実現している（図1）。代謝アダプテーションは複数のオミクス階層が密接に動的に連動して機能するため、従来の個別の代謝物や分子をターゲットとした解析をパッチワークのようにつなげるのではなく、各オミクスデータを同時に計測して、マルチオミクスデータを階層をまたいで統合する技術（＝トランスオミクス解析）が必要である。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きており、階層を繋ぐことが念頭に置かれていない。メタボロームは生物種にかかわらず同じ物質であり代謝酵素も高度に種間で保存されているため、代謝経路の信頼度の高い情報が最大限に活用できる。このためオミクスデータからGWAS(Genome-Wide Association Study)のように統計的関連性を間接的に推定するだけでなく、代謝酵素反応を基に直接的な因果関係も同定できる。本研究では、まず同一条件で多階層オミクスデータを取得する。次いで、それらのデータを代謝を中心に、KEGGデータベースなど事前知識をベースにネットワークを仮説駆動型に再構築する方法と統計的な解析を主とするデータ駆動型の方法の双方を用いて解析し、代謝アダプテーションのメカニズムとその応用展開を行った。

本領域では、これまで別々の分野の個別研究として扱われてきたこれら一連の現象を、トランスオミクスの観点から代謝アダプテーションとして概念的に統一して理解・応用する新しい学問分野の創出を試みた。本研究が生み出す学問分野は二つある。一つは、代謝アダプテーション(A01)であり、もう一つはそれを解析する新規技術であるトランスオミクス解析技術開発(A02)である。代謝アダプテーショ

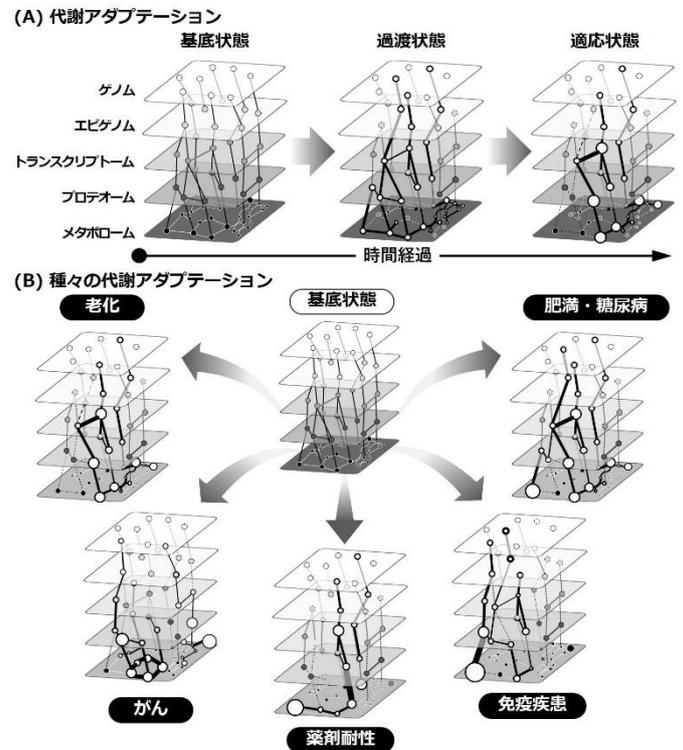


図1.トランスオミクスから見た代謝アダプテーション

(A) 代謝アダプテーションとは、外部環境に対応して、トランスオミクスネットワークが正常な基底状態から過渡状態を経て適応状態に動的に変遷するプロセス。(B) 最終的なアダプテーションの状態は、細胞の置かれた環境やその特定に従って最適解を取るはずであり、各々の環境で異なることが予測される。

ンに関するそれぞれの生命現象を縦串とすると、トランスオミクスはすべての現象に共通するアプローチなので横串であると言える。本領域により代謝アダプテーションのトランスオミクス解析という生物学、医学、薬学、工学など幅広い分野横断的な新しい学問分野の創出を試みた。

A01 代謝アダプテーション：従来、代謝疾患やがん、細胞代謝応答、薬剤応答、代謝工学などは、それぞれ個別の分野の現象として研究されてきた。本研究では、これまで別々の分野の個別研究として扱われてきた現象を、代謝アダプテーションとして概念的に統一して理解・応用する新しい学問分野を創出した。

A02 トランスオミクス解析技術開発：方法論としても新しいトランスオミクスはさまざまな分野の研究手法を統合するものである。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きており、階層を繋ぐことが念頭に置かれていない。多階層オミクスを繋ぐにあたり、代謝を中心としてオミクスデータを、KEGG データベースなど事前知識をベースにネットワークを再構築する方法と、統計的な解析を主とするデータ駆動型の方法の双方を用いて解析した。各階層間を統計的解析より読み解くデータ駆動型の解析を用い静的なネットワークとしても特徴を解析した。さらに、生化学反応をベースにした数理モデルを構築して、動的なネットワークの特徴も解析した。これらの解析から、新規代謝経路をデザインしたり、代謝疾患における多因子バイオマーカーや多剤併用標的分子の同定などを試みた。これらの一連の統合的アプローチは、これまでに全くない新規のものであり、さらに他の生命現象にも適用できる汎用性の高い技術を確立した。

### 革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域

代謝アダプテーションは、個別の生命現象として解析されてきたが、実態はトランスオミクスネットワークであり、代謝アダプテーションとして一つの概念として捉えることのできる。代謝アダプテーションのトランスオミクス解析には、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム、プロテオーム・メタボロームのマルチオミクス計測が必要であるだけでなく、各階層を統合するデータ解析技術も必要である。シングルオミクスやデータに基づかない数理解析は個別の研究室で対応できるものの、マルチオミクス計測や大規模データの解析は異分野の研究室が融合して初めて可能となるものである。本領域では、解析センターを中心として各班員間の異分野融合の共同研究を促進することにより、代謝制御のトランスオミクス解析の学問分野としての大きな潮流を作り出すことができた。本研究のような多細胞生物におけるトランスオミクスの試みは世界的にも初めてであり、本領域の活動を核にして大きな研究体制が構築できたので、今後も当我が国がリーダーシップを発揮して該分野を国際的にけん引していきたい。

### 研究期間終了後に期待される成果等

#### ライフイノベーションへの展開

研究期間終了後に期待される成果としては、ヒト全身トランスオミクスおよび GWAS を多階層オミクスに拡張した Trans-OWAS (Trans-Ome-Wide Association Study) の 2 つが上げられる。ヒト全身統合オミクスとは、トランスオミクスの方法論を拡張し、ヒト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す研究課題である。また、Trans-OWAS は、ヒト全身統合オミクスの方法論により個体レベルの多臓器・多階層生化学ネットワークと多因子疾患をつなぎ、疾患メカニズムを遺伝因子と環境因子の両方を包含したネットワークとして明らかにすることを目指す研究課題である。実際にマウスで得られたトランスオミクスネットワークを用いてヒト SNPs との対応を解析することにより、ヒト SNPs の因果関係を含むメカニズムを明らかにする手法をほぼ構築しつつある。Trans-OWAS では、遺伝因子および環境因子と表現型との間の分子メカニズムが包括的に明らかとなるため、今後さまざまなヒト疾患の実データ解析に基づく Trans-OWAS により、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や、動的な薬剤の選択などの precision medicine の基盤となることが期待される。

#### グリーンイノベーションへの展開

代謝アダプテーションのトランスオミクス解析を微生物や植物へ適応することにより、バイオプロダクション発展の基盤となる合成生物学・代謝工学などの幅広い分野におけるブレイクスルーのキーテクノロジーとして期待される。また細胞増殖を維持しつつ有用物質高生産をする有用物質生産代謝設計法の開拓が期待される。創薬の指針となるようなレッドバイオテクノロジーに限らず、持続性可能な社会構築のためのホワイトバイオテクノロジーへの応用が可能となる。実際に植物の 2 次代謝についてのトランスオミクス解析も本領域で進んでおり、今後もグリーンイノベーションへのさらなる展開が期待される。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 【審査結果の所見において指摘を受けたコメント】

コメント「本研究領域は、糖尿病、がん、炎症及び薬剤耐性にみられる代謝アダプテーションの現象を、多階層的なトランスオミクス解析によって理解しようとするものであり、新学術領域研究にふさわしい先進的な提案である。本研究領域におけるメタボローム解析に、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームを統合したアプローチにより、生命の環境応答機構や疾患発症機構、恒常性維持機構を理解するための新たな知見がもたらされることが期待される。多階層のオミクスを統合的に解析するためのトランスオミクス計測センターおよびデータ解析センターを設置する点も評価でき、将来的に生命科学や医学領域への広い応用性を持った分野への発展が期待できる。一方、トランスオミクス解析の多細胞生物、特にヒトへの展開には技術的困難を伴うことが予想される。本領域がカバーするトランスオミクスが有効に機能する範囲を見極め、領域として統一感のある研究遂行が望まれる。」

### 【対応】

ヒトへの展開についてはヒトの組織のサンプル調製などをふまえて技術的な困難があるため本領域で得られるマウスのトランスオミクスネットワークを用いてヒト GWAS の機能的解釈を行う。これによりヒトの組織サンプル調製などの技術的な困難を解決する。具体的には、GTEx プロジェクトにて網羅的に同定されたヒトの臓器・組織別 eQTL(expression Quantitative Trait Loci)のうち、同義遺伝子がマウス肝臓のトランスオミクスネットワークに含まれるものを同定する。当該ネットワークに紐付いた eQTL のうち、同じ疾患・形質でありながら、異なるオミクス階層の遺伝子に紐付くものを見出すことにより、疾患の層別化を目指す。さらに eQTL に対応する疾患・形質のうち、疾患モデルマウス等のトランスオミクスネットワーク特異的に enrich されている疾患・形質を同定する。実際に本領域では柚木らが中心に黒田と角田と協力してすでにトランスオミクスを用いた GWAS を読み解く解析手法の枠組みがほぼ完成しつつある。

### 【中間評価の所見において指摘を受けたコメント】

本研究領域は、環境変化に対する生体内の代謝ネットワーク構造の適応（代謝アダプテーション）をオミクス解析の多層連結により理解しようとするものであり、様々な生命現象への適応が期待される挑戦的かつ魅力的な研究が展開されている。代謝アダプテーションの解明とオミクスの計測技術に関して、着実に進展しており、個々の研究項目において十分な研究成果が得られている。とりわけ、摂食時と空腹時でのインスリン経路の使い分けに関する新しい知見は高く評価できる。また、総括班によるトランスオミクス計測センター・解析センターを中心に、研究領域組織が有機的に連携できるシステムが構築され、研究領域内の連携研究も順調に進んでいる。このように、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームの各層のオミクス解析を繋いで代謝ネットワーク構造を理解しようとする重要課題に向けて、研究のゴールに向けた準備は着実に整っている。一方、エピゲノムを含む全オミクス階層を真に繋ぐのは難しい課題であり、現時点では新学術領域の創成をもたらす最終モデルと概念が見えにくい。今後は、得られた知見の生物学的な重要性や普遍性の統合的整理や代謝アダプテーションの全容理解を通して、代謝統合オミクスという新たな次元の学問領域の基盤が確立することを強く期待する。

### 【対応】

黒田と伊藤はマウス肝臓と筋肉においてエピゲノムのひとつである DNA メチロームも計測して、トランスクリプトーム、プロテオームと統合するトランスオミクス解析技術の確立に成功した。その結果、アルブミンや補体、凝固系などの肝臓特異的な分泌タンパク質や、サルコメアを構成する骨格筋特異的なタンパク質はそれぞれ DNA 低メチル化による遺伝子発現により制御されることが明らかとなった。このようにエピゲノムを含む全オミクス階層を真に繋ぐのは難しい課題と思われたが、本領域終了までに解析技術を確立して、肝臓と骨格筋特異的なタンパク質発現制御機構のメカニズムまで明らかにすることができた。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### (1) 領域設定期間内に、何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

#### 【A01】代謝アダプテーション

**黒田班**は中間評価までにFAO細胞におけるトランスオミクスの解析手法を確立させ、さらにそれを*in vivo*に適用し、生物学的な意義を見出すことを目標とした。実際、*in vivo*でのマルチオミクス計測 (**鈴木班との共同研究**)・トランスオミクスネットワーク構築 (**宇田班との共同研究**)に成功した (Sci. Signal. 2020, iScience 2021)。加えて、代謝フラックスの推定にも成功している (iScience 2021, 2022, **鈴木班との共同研究**)。

**中山班**はがんにおける代謝アダプテーションを研究する基盤技術として、次世代プロテオミクス iMPAQTシステムを開発した。特にヒト型汎用ロボットによる厳密なサンプル調製によって高度の再現性と定量性を担保することに成功した (Nat. Biotechnol. 2017)。がん細胞における全代謝酵素測定を iMPAQTシステムによって施行し、がんにおける大規模な代謝変動を捉えることを試みた。これらの結果から、がんにおける様々な特性 (糖代謝、鉄代謝、グルタミン代謝、等) が明らかとなった (Nat. Commun. 2017, J. Exp. Med. 2019, Nat. Commun. 2020, Nat. Commun. 2022)。またがんと炎症の関与等が浮かび上がってきた (Cell Rep. 2017, Cell Rep. 2018, Immunity 2018, Nat. Immunol. 2018)。さらに代謝と細胞増殖との関連において様々な知見が得られた (Cancer Res. 2018)。

**岡田班**は、アトピー性皮膚炎 (AD) モデルマウスのオミクス解析により、STAT3欠損による皮膚バリア破綻と細菌感染の2条件が、NF- $\kappa$ B転写因子を介した炎症悪性を誘起することを明らかにし (Front. Immunol. 2021)、ヒトのADの数理モデルとして発展させた (J. Allergy Clin. Immunol. 2017)。さらに、免疫B細胞や上皮細胞を用いた系を用いて、NF- $\kappa$ B標的遺伝子の発現増強に、エンハンサー領域のクロマチン開閉頻度やNF- $\kappa$ B結合数が関与すること、これらが細胞間の転写の不均一性に関わることを明らかにした (Cell Rep. 2020, npj Syst. Biol. Appl. 2021, PLoS Genet. 2022) (**鈴木班との共同研究**)。これらのオミクス方法論をもとに、領域外研究者と連携を進め、インフルエンザ重症化における神経ペプチドの影響 (医薬基盤研) (Nat. Microbiol. 2019) や指定難病の22番染色体欠損症に糖代謝異常が関与する可能性を示した (シカゴ大学) (Life Sci. Alliance 2020)。

**松田班**は薬剤耐性にかかわる代謝アダプテーション基盤技術として、ヒトがん細胞株、出芽酵母を用いてトランスオミクスを測る、繋ぐ、読み解く解析手法の開発を行った。オミクス階層間の非線形な関係を埋める重要なピースの一つである代謝フラックス計測の高精度化に成功した (Metab. Eng. 2018) (トランスオミクスを測る)。ギブス自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) を算出し、代謝制御の責任反応を同定する手法を確立した (Metab. Eng. 2018) (トランスオミクスを繋ぐ)。さらに、プロテオーム (黒田班)、メタボローム (馬場班)、フラックスデータから数理代謝モデルを構築する手法 (アンサンブルモデリング法) を開発し、代謝フラックス階層と代謝酵素階層間をつなぐ責任反応を同定できることを実験的に実証した (Metab. Eng. 2019) (トランスオミクスを読み解く)。

#### 【A02】トランスオミクス解析技術開発

**伊藤班**は、次世代エピゲノム解析技術の開発に取り組んだ。まず、細胞透過性試薬ジメチル硫酸 (DMS) を用いて、核を単離することなく核内因子とDNAの*in vivo*相互作用を検出するフットプリント法 DMS-seqを開発し、これがヌクレオソーム中心も直接検出できるユニークな方法であることを示した (Cell Rep. 2017)。続いて、新たに開発した1本鎖DNA(ssDNA)連結技術TACS ligationの導入によって、独自の全ゲノムバイサルファイトシーケンス技術PBATの次世代バージョンtPBATを確立した (Nucleic Acids Res. 2019)。tPBATを駆使して、2型糖尿病 (**黒田班との共同研究**)、腸管オルガノイド (**福田班との共同研究**)、マクロファージ分化 (**本橋班との共同研究**)、脂肪細胞分化 (**稲垣班との共同研究**) のメチローム解析を行った。また、TACS ligationを応用して新規血中cell-free DNAを発見した (BMC Biol. 2021)。

**鈴木班**では、総括班活動において**本研究領域のすべての研究班**に対して次世代シーケンス解析設備および一連の鋳型調製技術、一次情報解析技術を提供した。例えば、河岡公募班に対しては、胆がん個体における宿主臓器、特に肝臓や脂肪の異常をとまなうがん悪液質へのアダプテーション現象について、一連のトランスクリプトーム解析を実施、大規模データを提供した。またその背景となる転写制御かく乱を明らかにするために、各種遺伝子・エンハンサー欠失マウスの脂肪や肝臓のエピゲノム解析も

担当した。胆がん状態における遠隔臓器での遺伝子発現かく乱を個体レベルで明らかにした意義深い研究として評価が高い (Nat. Commun. in press) (河岡班との共同研究)。

**馬場班**は、メタボローム分析における定量値の取得を可能にし、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基盤技術の構築に取り組んだ。LC/MS、GC/MS、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) などを用いた定量メタボローム分析系の開発を目的とした。また、LCと各種検出器を組み合わせた個別成分定量分析系の開発にも取り組んだ。さらに、質量分析における定量解析に必要な「安定同位体ラベル化内部標準群 (SILIS)」、微量成分の高感度化・絶対定量に向けたプローブの開発、定量メタボローム分析用データ解析システムの開発などにも取り組んだ。目的とした定量メタボローム解析基盤技術の構築に成功し、それらを用いた代謝アダプテーションの応用研究を領域内外の共同研究者と実施した。

**角田班**は、トランスオミクス解析の手法としてデータ駆動型解析手法を開発し、実データによる実証と現象の解析により疾患特異的機序を探ることを目的とした。その結果、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種類の統計解析方法を開発し、実証した。加え、オミクスデータを深層学習で解析・学習するためのオミクス等の非画像データを画像データに変換して用いる方法論と深層学習を活用したオミクス解析を開発した (Sci. Rep. 2019, Brief. Bioinform. 2021)。これらの方  
法論により、深層学習で科学的発見が可能なることを示した。そして実データの統計的解析により、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、がん免疫 (iScience 2022)、アルツハイマー病 (Hum. Genet. 2018, BMC Med. Genomics 2019)、糖尿病 (黒田班との共同研究、Diabetes Res. Clin. Pract. 2020など) を中心とした疾患メカニズムの解明と医学応用基盤の構築が達成できた。

## (2) 本研究領域により得られた成果

### [A01] 代謝アダプテーション

#### 計画研究

トランスオミクスを測る、繋ぐ、読み解く解析手法の確立(黒田班) (Sci. Signal. 2020)

**黒田班**はまずラット肝がん由来のFAO細胞を用いて解析手法の確立した (iScience 2018, Genes Cells 2018)。この手法を in vivo に適用し、経口糖負荷時のマウス肝臓におけるメタボローム計測とトランスクリプトーム計測 (鈴木班との共同研究) を行い、事前知識と統計解析 (宇田班との共同研究) によってトランスオミクスネットワークを構築した (Sci. Signal. 2020) (図 2 上段)。また、臓器連環トランスオミクスネットワーク解析を行った (iScience 2021、鈴木班との共同研究)。さらに、インスリン刺激時の Adipocyte から代謝フラックスを求めることに成功し (iScience, 2020)、in vivo で同位体ラベルを用いずに代謝フラックスを推定する方法を樹立した (iScience, 2022、鈴木班との共同研究) (図 2 下段)。

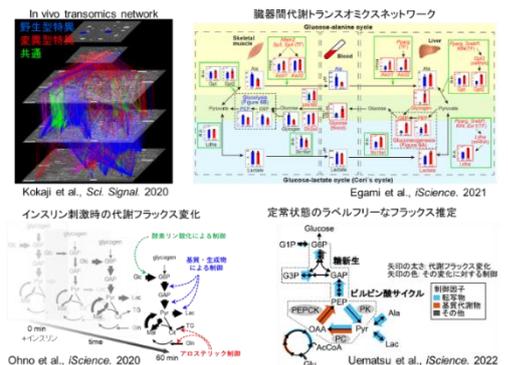


図 2. 黒田班の研究成果

次世代プロテオミクスによるがん代謝の全貌解明(中山班) (Nat. Commun. 2020)

がん代謝アダプテーションの全貌を次世代プロテオミクス技術 iMPAQT 法で解明した (図 3)。その結果、がんにおける代謝シフトは、炭素ソース利用をエネルギー産生から高分子化合物合成へリモデリングする大規模な適応戦略であることが明らかとなり、約 100 年前に発見されたワールブルグ効果は、その一部を見ているに過ぎないことが判明した。さらに主要な窒素源であるグルタミン代謝も、がんでは大きくシフトしていることを発見した。われわれはこれを「第二のワールブルグ効果」と呼び、窒素代謝シフトを生じさせるキー酵素 PPAT を同定することに成功した。実際にがん細胞で PPAT を抑制すると増殖阻害が起こることが明らかとなった。

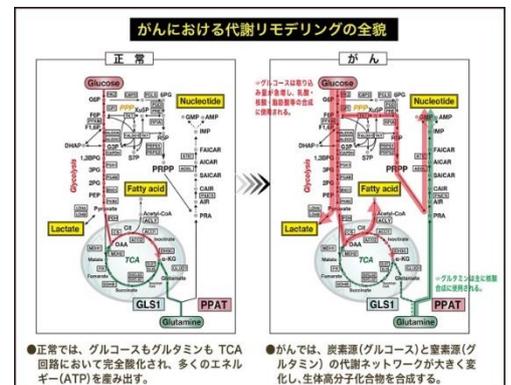


図 3. 中山班の研究成果

NF-κB による転写制御機構と細胞不均一性の解明(岡田班) (Cell Rep. 2020, PLoS Genet. 2022)

炎症や免疫応答において NF-κB は、多様な遺伝子発現制御を担うが、その制御機構は未だ不明な点が多い。そこで、NF-κB に関わる遺伝子発現制御を定量的に解析し、その機能発現を明らかにすることを試みた。免疫 B 細胞のトランスクリプトーム、エピゲノム、一細胞トランスクリプトーム、一細胞エピ

ゲノムの統合オミクス解析を進めたところ（鈴木班との共同研究）、NF- $\kappa$ B による標的遺伝子の発現増強には、エンハンサー領域のクロマチンが幅広く開き、その領域に NF- $\kappa$ B 分子が多数結合することが必要なことがわかった。さらに、一細胞の相関解析から、エンハンサー領域の DNA コンタクトの多さが、遺伝子ごとの細胞間の発現のばらつきを増強すること、またこのような現象に NF- $\kappa$ B を介した液液相分離 (LLPS) の関与が示唆された。一方で、これまで、NF- $\kappa$ B の負の制御因子として知られる I $\kappa$ B が、NF- $\kappa$ B による発現制御にむしろ正に働くことを明らかにした (npj Syst. Biol. Appl. 2021) (図 4)。

### トランスオミクスを測る、繋ぐ、読み解く解析手法の確立 (松田班) (Metab Eng. 2018)

オミクス階層間の非線形な関係を埋める重要なピースの一つである代謝フラックスを高精度に測定する技術（株）島津製作所と共同で開発した (図 5)。阻害剤を処理したヒトがん細胞株や出芽酵母の、短期的、長期的な代謝アダプテーションを比較解析し、酸化的リン酸化と好氣的解糖による ATP 再生法の補完関係を共通点として見出した。また、ヒトがん培養細胞 11 種の代謝フラックスデータからは、酸化的リン酸化の ATP 再生への寄与率は 2-7 割程度と高く、さらに ATP 再生速度と比増殖速度に全く相関がみられないという従来のイメージとは異なる結果が得られた。(トランスオミクスを測る)。そこで、フラックスバランス解析法による代謝シミュレーションを行い、ヒトがん細胞株中心代謝の制約を検討した。その結果、代謝が生成できる熱量 (エンタルピー変化) に上限がある。という制約をあたえると、実際の代謝フラックス分布をもっとも再現した。薬剤耐性の代謝アダプテーションを制約する要因として、新たに代謝熱の関与を示唆した (BioRxiv 2021)。(トランスオミクスを繋ぐ、読み解く)

### 公募研究

特定の代謝物濃度変化が脂肪細胞分化過程に与えるエピゲノム変化について統合的解析を行うとともに 1 細胞レベルで核内の  $\alpha$  ケトグルタル酸濃度測定を可能とするプローブ開発に成功した (Endocr. J. 2021) (稲垣班)。

がんの栄養飢餓におけるアミノ酸代謝アダプテーション機構を解明した (Cell Rep. 2019) (大澤班)。すい臓がん培養細胞から放出されたエクソソームのメタボローム解析を行い、低酸素ストレスによるエクソソーム内の代謝プロファイルの変化を明らかにした (Metabolites 2021) (平山班)。

メタボロゲノミクスアプローチを確立し、①食を介した腸内環境変動がもたらす代謝アダプテーションの解析 (Int. J. Mol. Sci., 2018) および皮膚細菌叢の変動解析を行った (mSystems 2019) (福田班)。恐怖情動による生命保護作用における代謝アダプテーションを発見した (Commun. Biol. 2021, Nat. Commun. 2021) (小早川高班)。

大腸菌遺伝子破壊ライブラリーを用いて、遺伝子破壊が薬剤へのアダプテーション能力に及ぼす影響を網羅的に解析した (Sci. Rep. 2020) (堀之内班)。

松田班と共同で、植物トランスオミクス解析の基盤を確立した (Metabolites 2020, Front. Mol. Biosci. 2022) (平井班)。

がん起因する多臓器代謝異常に関わる新しい宿主因子を同定し、本因子による代謝アダプテーションの一端を報告した (Nat. Commun. accepted) (河岡班・馬場班・鈴木班)。

エンハンサー欠損による微小ストレスの作出法を確立し、微小ストレスに対する代謝アダプテーションを調べるための技術基盤を確立した (Nat. Commun. 2019) (河岡班・鈴木班)。

脂肪細胞の分化系において、グルコースが解糖系遺伝子の mRNA 発現を制御するという、新たな遺伝子制御機構を解明した。メカニズムとしては TCA 回路での代謝物アルファケトグルタル酸が補酵素としてヒストン脱メチル化酵素の脱メチル化制御機構を介するものであった (酒井班)。

脳内のエネルギー恒常性を理解するために、アストロサイトとニューロンにおけるグルコースおよび乳酸の代謝調節機構の解析をした (Cell Chem. Biol. 2022) (坪井班)。

恐怖情動による生命保護作用が誘発する代謝アダプテーションを担う受容体および神経回路を発見した (Nat. Commun. 2021, 2 報) (小早川令子班)。

線虫の食餌で動的に変動する SAM 合成酵素遺伝子の選択的スプライシングによる発現制御が、mRNA

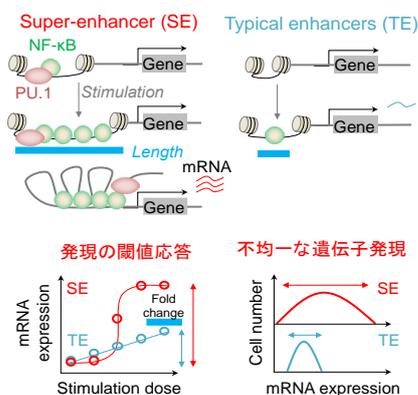


図 4. 岡田班の研究成果

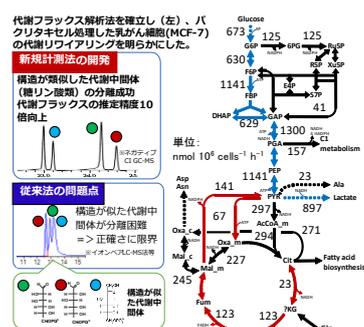


図 5. 松田班の研究成果

前駆体の塩基のメチル化による間接的な自己制御であることを明らかにした (EMBO J. 2021) (黒柳・鈴木班)。

**【A02】トランスオミクス解析技術開発  
計画研究**

**新規一本鎖 DNA 連結技術の応用による血中セルフリーDNA の解析(伊藤班) (BMC Biol. 2021)**

非侵襲的検査法 liquid biopsy として近年大きく注目されている血中セルフリーDNA(cfDNA)の解析に、ssDNA 用ライブラリー調製法を用いると転写因子結合部位などのエピゲノム情報が取得できることが Snyder ら(Cell 2016)により報告されていた。一方、PBATの欠点克服のために開発した TACS ligation は、従来法を遙かに凌駕する効率の一本鎖 DNA(ssDNA)連結技術である。そこで TACS ligation の cfDNA 解析への応用を試みた。その過程で、正常人の血漿中には、通常のカラム法では回収されない~50 塩基長の ssDNA がヌクレオソームサイズの断片と同等レベル存在することを判明し、それらを cell-free short single-stranded (3S) DNA (C3D)と命名した。C3D も回収できる方法で調製した cfDNA から TACS ligation を用いて作成したライブラリーを解析したところ、C3D はゲノムにマップした際にピークを形成しない C3D<sup>off</sup> とピークを形成する C3D<sup>on</sup> の2種に大別された。C3D<sup>off</sup> は Snyder らが報告した転写因子結合部位等に相当した。一方、C3D<sup>on</sup> は、G-quadruplex (G4)構造の相補鎖(i-motif)に富む全く新しいクラスの cfDNA であった。今後、その生成機構や病態生理学的意義の解析が進むものと期待された。

**がん細胞系における多層オミクス解析についてのモデル化(鈴木班)**

一方で鈴木班独自の課題として肺腺がんパネルの大規模多層オミクスでは、データセットの構築と、特に酸化還元パスウェイに参与した発現制御モジュールの制御可能性を論じた論文を発表した (Sci. Rep. 2019) (図 6)。また異なる微小管阻害剤に参与したモジュールについて、がんセンター臨床研究者とも連携し、その治療奏効性について具体的な検討を行った (Lung Cancer 2021)。特に EGFR-TKI についてはその薬剤抵抗性の分子機構について詳細を解析した (Cancer Res. 2021) 本研究班において行った一連の技術開発を含んだ総説を単行本にまとめ発行した (Suzuki edit, Nature Springer Book, 2019)。

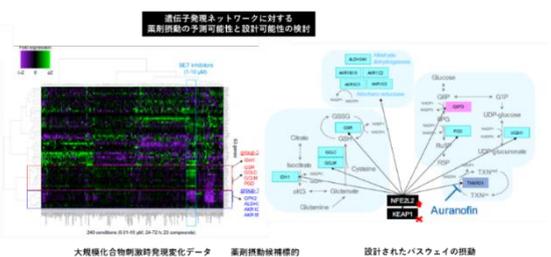


図 6. 鈴木班の研究成果

**定量メタボローム分析技術開発(馬場班) (Nat. Commun. 2021)**

メタボローム分析における定量値の取得のための各種基盤技術の構築に取り組み、各種定量メタボローム分析系の開発に成功した (図 7)。なかでも、新たな親水性代謝物分析法として提唱した親水性相互作用/陰イオン交換クロマトグラフィータンデム質量分析 (unified HILIC/AEX/MS/MS) はこれまでにない分析対象可能物のカバレッジを示したことから国内外から高い評価を得た。また、LCと各種検出器を組み合わせたアミノ酸、有機酸、糖、無機イオンの個別成分定量分析系の開発にも成功し上市した。また、絶対定量を実施する際に必要不可欠な「安定同位体ラベル化内部標準群 (SILIS)」について大腸菌を用いた生産系の構築に取り組み、主要な親水性代謝物において高い <sup>13</sup>C ラベル化率の SILIS 調製法の開発に成功した。また、微量成分の高感度化・絶対定量に向けたプローブの開発にも取り組み、酸化脂質解析用プローブの開発に成功した。開発した分析技術を用いて、多くの領域内外研究者と共同研究を実施した。

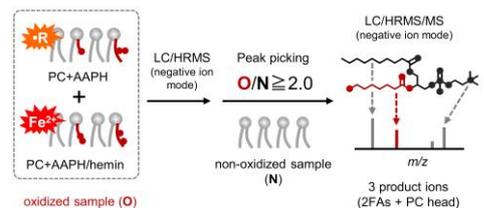


図 7. 馬場班の研究成果

**ヒト・マウスオミクス解析によるアルツハイマー病遺伝子発見(角田班) (Hum. Genet. 2018)**

アルツハイマー患者の脳に Aβ を蓄積させる新規の原因遺伝子を同定するため、ヒト GWAS とマウス脳のトランスクリプトーム解析を組み合わせる独自手法を提案し、実データを用いた解析を行った (図 8 左)。その結果、統計的に有意である 5 つの遺伝子が検出できた。ヒトの剖検脳を用いて、アルツハイマー病患者群と対照群との間での遺伝子発現量の差をみた結果、最終的に 2 遺伝子を特定した。また GTEx によるトランスオミクス解析により強固な知見にした。

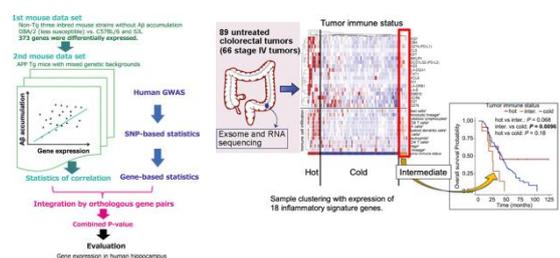


図 8. 角田班の研究成果

**大腸がんの免疫学的解析による新規分類の発見と免疫編集解析**

### **(角田班) (iScience 2022)**

トランスオミクス解析を進行性大腸がんの独自オミクスデータに適用したところ、免疫回避と非常に悪い全生存率を特徴とする独特のがんのサブタイプを新たに発見した (図 8 右)。それを免疫編集の観点から解明したところ、腫瘍の微小環境の状態とネオ抗原の組成が、進行性大腸がんの治療計画決定に関連する可能性のある、有望な新しい予後バイオマーカーであることを示すことができた。

### **公募研究**

代謝アダプテーションの分子機序を解明するための数理的アプローチを開発した (Cell Rep. Methods 2021, BMC Genomics 2021, Bioinformatics 2021, BMC Bioinformatics 2020, BMC Bioinformatics 2019, Cell Rep. 2019, BMC Genomics, 2019, Bioinformatics 2019, BMC Bioinformatics 2018) (**島村班**)。

ヒトキノームの *in vitro* 基質を大規模に同定し、基質データベースを構築した (Sci. Rep. 2019)。また、ゲノム情報未知な生物種に対するプロテオーム解析法を開発した (Genes Cells 2019) (**杉山班**)。

単一細胞エピゲノム解析手法を確立し、(Nat. Cell Biol. 2019)、更に単一細胞から複数のエピゲノム情報取得可能な発展手法 (Nat. Protoc. 2020)、組織上の局所的な空間トランスクリプトーム解析する手法 (Nat. Commun. 2021)、組織薄切 1 枚からエピゲノム解析する手法 (Mol. Syst. Biol. 2021) を開発した (**大川班**)。テンソル分解を用いた教師無し学習による変数選択法をシングルセルを含めたマルチオミクス解析にも適用できるように拡張した (BMC Med. Genomics 2022, Genes 2021) (**田口班**)。

翻訳中の新生ポリペプチド鎖を包括的にプロファイルする技術を開発した (J. Biochem. 2020, iScience 2022) (**今見班**)。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和4年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 【雑誌論文】266報から抜粋

#### A01 計画研究

1. Enhanced transcriptional heterogeneity mediated by NF- $\kappa$ B super-enhancers. Wibisana, J.N., Inaba, T., Shinohara H., Yumoto, N., Hayashi, T., Umeda, M., Ebisawa, M., Nikaido, I., Sako, Y., \*Okada, M. *PLoS Genet.* 18, e1010235 (2022).
2. Multi-omics-based label-free metabolic flux inference reveals obesity-associated dysregulatory mechanisms in liver glucose metabolism. Uematsu, S., \*Ohno, S., Tanaka, K. Y., Hatano, A., Kokaji, T., Ito, Y., Kubota, H., Hironaka, K., Suzuki, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Hirayama, A., Soga, T., and \*Kuroda, S. *iScience.* 25, 103787 (2022).
3. Spatiotemporal reprogramming of differentiated cells underlies regeneration and neoplasia in the intestinal epithelium. Higa, T., Okita, Y., Matsumoto, A., Nakayama, S., Oka, T., Sugahara, O., Koga, D., Takeishi, S., Nakatsumi, H., Hosen, N., Robine, S., Taketo, M. M., Sato, T., and \*Nakayama, K. I. *Nat. Commun.* 13, 1500 (2022).
4. Kastor and Polluks polypeptides encoded by a single gene locus cooperatively regulate VDAC and spermatogenesis. Mise, S., Matsumoto, A., Shimada, K., Hosaka, T., Takahashi, M., Ichihara, K., Shimizu, H., Shiraiishi, C., Saito, D., Suyama, M., Yasuda, T., Ide, T., Izumi, Y., Bamba, T., Kimura-Someya, T., Shirouzu, M., Miyata, H., Ikawa, M., and \*Nakayama, K. I. *Nat. Commun.* 13, 1071 (2022).
5. Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle. Egami, R., Kokaji, T., Hatano, A., Yugi, K., Eto, M., Morita, K., Ohno, S., Fujii, M., Hironaka, K., Uematsu, S., Terakawa, A., Bai, Y., Pan, Y., Tsuchiya, T., Ozaki, H., Inoue, H., Uda, S., Kubota, H., Suzuki, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Hirayama, A., Soga, T., and \*Kuroda, S. *iScience.* 24, 102217 (2021).
6. I $\kappa$ B $\alpha$  is required for full transcriptional induction of some NF $\kappa$ B-regulated genes in response to TNF in MCF-7 cells. Ando, M., Magi, S., Seki, M., Suzuki, Y., Kasukawa, T., Lefaudeux, D., Hoffmann, A., \*Okada, M. *NPJ Syst. Biol. Appl.* 7, 42 (2021).
7. mfapy: An open-source Python package for <sup>13</sup>C-based metabolic flux analysis. \*Matsuda, F., Maeda, K., Taniguchi, T., Kondo, Y., Yatabe, F., Okahashi, N., Shimizu, H. *Metab. Eng. Commun.* 13, e00177 (2021).
8. Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. Kokaji, T., Hatano, A., Ito, Y., Yugi, K., Eto, M., Morita, K., Ohno, S., Fujii, M., Hironaka, K., Egami, R., Terakawa, A., Tsuchiya, T., Ozaki, H., Inoue, H., Uda, S., Kubota, H., Suzuki, Y., Ikeda, K., Arita, M., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Hirayama, A., Soga, T., and \*Kuroda, S. *Sci. Signal.* 13, eaaz1236 (2020).
9. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. Kodama, M., Oshikawa, K., Shimizu, H., Yoshioka, S., Takahashi, M., Izumi, Y., Bamba, T., Tateishi, C., Tomonaga, T., Matsumoto, M., and \*Nakayama, K. I. *Nat. Commun.* 11, 1320 (2020).
10. The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression. Michida, H., Imoto, H., Shinohara, H., Yumoto, N., Seki, M., Umeda, M., Hayashi, T., Nikaido, I., Kasukawa, T., Suzuki, Y., \*Okada-Hatakeyama, M. *Cell Rep.* 31, 107724 (2020).
11. Novel allosteric inhibition of phosphoribulokinase identified by ensemble kinetic modeling of *Synechocystis* sp. PCC 6803 metabolism. Nishiguchi, H., Liao, J., Shimizu, H., \*Matsuda, F. *Metab. Eng. Commun.* 11, e00153 (2020).
12. Metabolic engineering of mevalonate-producing *Escherichia coli* strains based on thermodynamic analysis. Nagai, H., Masuda, A., Toya, Y., Matsuda, F., \*Shimizu H. *Metab. Eng.* 47, 1-9 (2018).

#### A01 公募研究

1. Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase. Mizuno, R., Hojo, H., Takahashi, M., Kashio, S., Enya, S., Nakao, M., Konishi, R., Yoda, M., Harata, A., Hamanishi, J., Kawamoto, H., Mandai, M., Suzuki, Y., Miura, M., Bamba, T., Izumi, Y., and \*Kawaoka, S. *Nat. Commun.* accepted.
2. Skeletal muscle-specific Keap1 disruption modulates fatty acid utilization and enhances exercise capacity in female mice. Onoki, T., Izumi, Y., Takahashi, M., Murakami, S., Matsumaru, D., Ohta, N., Wati, S.M., Hatanaka, N., Katsuoka, F., Okutsu, M., Yabe, Y., Hagiwara, Y., Kanzaki, M., Bamba, T., Itoi, E., \*Motohashi, H. *Redox Biol.* 43, 101966 (2022).
3. Assessment of greenhouse tomato anthesis rate through metabolomics using LASSO regularized linear regression model. Siritwach, R., Matsuzaki, J., Saito, T., Nishimura, H., Isozaki, M., Isoyama, Y., Sato, M., Arita, M., Akaho, S., Higashide, T., Yano, K., \*Hirai, M. Y. *Front. Mol. Biosci.* 9, 839051 (2022).
4. Mita, M., Sugawara, S., Harada, K., Ito, M., Takizawa, M., Ishida, K., Ueda, H., Kitaguchi, T., \*Tsuboi, T. Development of red genetically encoded biosensor for visualization of intracellular glucose dynamics. *Cell Chem. Biol.* 29, 98-108.e4, (2022)
5. Measurement of the nuclear concentration of  $\alpha$ -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence

- resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals. Suzuki, T., Hayashi, M., Komatsu, T., Tanioka, A., Nagasawa, M., Tanimura-Inagaki, K., Rahman, M.S., Masuda, S., Yusa, K., Sakai, J., Shibata, H., \*Inagaki, T. *Endocr. J.* 68, 1429-1438 (2021).
6. Metabolomic analysis of small extracellular vesicles derived from pancreatic cancer cells cultured under normoxia and hypoxia. Hayasaka, R., Tabata, S., Hasebe, M., Ikeda, S., Ohnuma, S., Mori, M., Soga, T., Tomita, M., \*Hirayama, A. *Metabolites.* 11, 215 (2021).
  7. Thiazoline-related innate fear stimuli orchestrate hypothermia ad anti-hypoxia via sensory TRPA1 activation. Matsuo, T., Isosaka, T., Hayashi, Y., Tang, L., Doi, A., Yasuda, A., Hayashi, M., Lee, C.Y., Cao, L., Kutsuna, N., Matsunaga, S., Matsuda, T., Yao, I., Setou, M., Kanagawa, D., Higasa, K., Ikawa, M., Liu, Q., \*Kobayakawa, R., \*Kobayakawa, K. *Nat. Commun.* 12, 2074 (2021).
  8. Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR-HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis. \*Matsumura, Y., Ito, R., Yajima, A., Yamaguchi, R., Tanaka, T., Kawamura, T., Magoori, K., Abe, Y., Uchida, A., Yoneshiro, T., Hirakawa, H., Zhang, J., Arai, M., Yang, C., Yang, G., Takahashi, H., Fujihashi, H., Nakaki, R., Yamamoto, S., Ota, S., Tsutsumi, S., Inoue, S.I., Kimura, H., Wada, Y., Kodama, T., Inagaki, T., Osborne, T.F., Aburatani, H., Node, K., \*Sakai, J. *Nat Commun.* 12, 7045 (2021).
  9. hnRNPH1-MTR4 complex-mediated regulation of NEAT1v2 stability is critical for IL8 expression. Tanu, T., Taniue, K., Imamura, K., Onoguchi-Mizutani, R., Han, H., Jensen, T.H., \*Akimitsu, N. *RNA Biol.* 18, 537-547 (2021).
  10. Posterior subthalamic nucleus (PSTh) mediates innate fear-associated hypothermia in mice. Liu, C., Lee, C.Y., Asher, G., Cao, L., Terakoshi, Y., Cao, P., Kobayakawa, R., Kobayakawa, K., \*Sakurai, K., \*Liu, Q. *Nat. Commun.* 12, 2648 (2021).
  11. m<sup>6</sup>A-mediated alternative splicing coupled with nonsense-mediated mRNA decay regulates SAM synthetase homeostasis. Watabe, E., Togo-Ohno, M., Ishigami, Y., Wani, S., Hirota, K., Kimura-Asami, M., Hasan, S., Takei, S., Fukamizu, A., Suzuki, Y., Suzuki, T., and \*Kuroyanagi, H. *EMBO J.* 40, e106434 (2021).
  12. Enhancer remodelig promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers. Okazaki, K., Anzawa, H., Liu, Z., Ota, N., Kitamura, H., Onodera, Y., Alam, M.M., Matsumaru, D., Suzuki, T., Katsuoka, F., Tadaka, S., Motoike, I., Watanabe, M., Hayasaka, K., Sakurada, A., Okada, Y., Yamamoto, M., Suzuki, T., Kinoshita, K., \*Sekine, H., \*Motohashi, H. *Nat. Commun.* 11, 5911 (2020).
  13. Understanding metabolic adaptation by using bacterial laboratory evolution and trans-omics analysis, \*Horinouchi T., Furusawa, C., *Biophys. Rev.* 12, 677-682 (2020).
  14. Drought Stress Responses in Context-Specific Genome-Scale Metabolic Models of *Arabidopsis thaliana*. Siriwach, R., Matsuda, F., Yano, K. \*Hirai, M.Y. *Metabolites*, 10, 159 (2020).
  15. \*Osawa, T., \*Shimamura, T., Saito, K., Hasegawa, Y., Ishii, N., Nishida, M., Ando, R., Kondo, A., Anwar, M., Tsuchida, R., Hino, S., Sakamoto, A., Igarashi, K., Saitoh, K., Kato, K., Endo, K., Yamano, S., Kanki, Y., Matsumura, Y., Minami, T., Tanaka, T., Anai, M., Wada, Y., Wanibuchi, H., Hayashi, M., Hamada, A., Yoshida, M., Yachida, S., Nakao, M., Sakai, J., Aburatani, H., Shibuya, M., Hanada, K., Miyano, S., \*Soga, T., \*Kodama, T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2, *Cell Rep.*, 29, 89-103 (2019).
  16. \*Kidoya, H., Muramatsu, F., Shimamura, T., Jia, W., Satoh, T., Hayashi, Y., Naito, H., Kunisaki, Y., Arai, F., Seki, M., Suzuki, Y., Osawa, T., Akira, S., \*Takakura, N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis, *Nat. Commun.*, 10, 1072 (2019).
  17. Identification of a genomic enhancer that enforces proper apoptosis induction in thymic negative selection. Hojo, M.A., Masuda, K., Hojo, H., Nagahata, Y., Yasuda, K., Ohara, D., Takeuchi, Y., Hirota, K., Suzuki, Y., Kawamoto, H., and \*Kawaoka, S. *Nat. Commun.* 10, 2603 (2019).
  18. Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Proliferative Arrest Mediated by TRIM26-Dependent TAF7 Degradation and Its Antagonism by MYC. Nakagawa, T., Hosogane, M., Nakagawa, M., Morohoshi, A., Funayama, R., \*Nakayama, K. *Mol Cell Biol*, 38, e00449-17 (2018).
  19. A metabologenomic approach reveals changes in the intestinal environment of mice fed on American diet. Ishii, C., Nakanishi, Y., Murakami, S., Nozu, R., Ueno, M., Hioki, K., Aw, W., Hirayama, A., Soga, T., Ito, M., Tomita, M., \*Fukuda, S. *Int. J. Mol. Sci.* 19, E4079 (2018).

## A02 計画研究

1. Quantitative metabolomics for dynamic metabolic engineering using stable isotope labeled internal standards mixture (SILIS). Soma, Y., Takahashi, M., Fujiwara, Y., Tomiyasu, N., Goto, M., Hanai, T., Izumi, Y., \*Bamba, T., *J. Biosci. Bioeng.* 133, 46-55 (2022).
2. Short single-stranded DNAs with putative non-canonical structures comprise a new class of plasma cell-free DNA. Hisano, O., \*Ito, T., \*Miura, F. *BMC Biol.* 19, 225 (2021).
3. Aberrant splicing isoforms detected by full-length transcriptome sequencing as transcripts of potential neoantigens in non-small cell lung cancer. Oka, M., Xu, L., Suzuki, T., Yoshikawa, T., Sakamoto, H., Uemura, H., Yoshizawa, A.C., Suzuki, Y., Nakatsura, T., Ishihama, Y., Suzuki, A., Seki, M. *Genome Biol.* 22, 9 (2021).
4. Predictive markers based on transcriptome modules for vinorelbine-based adjuvant chemotherapy for lung adenocarcinoma patients. Nakasone, S., \*Suzuki, A., Okazaki, H., Onodera, K., Zenkoh, J., Ishii, G., Suzuki, Y., Tsuboi, M., Tsuchihara, K.

- Lung Cancer*. 158, 115-125 (2021).
- Structural library and visualization of endogenously oxidized phosphatidylcholines using mass spectrometry-based techniques. Matsuoka, Y., Takahashi, M., Sugiura, Y., Izumi, Y., Nishiyama, K., Nishida, M., Suematsu, M., Bamba, T., \*Yamada, KI. *Nat. Commun.* 12, 6339 (2021).
  - Calibration-curve-locking database for semi-quantitative metabolomics by gas chromatography/mass spectrometry. Hata, K., Soma, Y., Yamashita, T., Takahashi, M., Sugitate, K., Serino, T., Miyagawa, H., Suzuki, K., Yamada, K., Kawamukai, T., Shiota, T., \*Izumi, Y., \*Bamba, T. *Metabolites*. 11, 207 (2021).
  - Highly efficient single-stranded DNA ligation technique improves low-input whole-genome bisulfite sequencing by post-bisulfite adaptor tagging. \*Miura, F., Shibata, Y., Miura, M., Sangatsuda, Y., Hisano, O., Araki, H., \*Ito, T. *Nucleic Acids Res.* 47, e85 (2019).
  - Characterization of cancer omics and drug perturbations in panels of lung cancer cells. Suzuki, A., Onodera, K., Matsui, K., Seki, M., Esumi, H., Soga, T., Sugano, S., Kohno, T., \*Suzuki, Y., Tsuchihara, K. *Sci Rep.* 9, 19529 (2019).
  - Sharma, A., Vans, E., Shigemizu, D., Boroevich, K.A., \*Tsunoda, T. DeepInsight: A methodology to transform a non-image data to an image for convolution neural network architecture. *Sci. Rep.*, 9, 11399 (2019).
  - \*Shigemizu, D., Akiyama, S., Asanomi, Y., Boroevich, K.A., Sharma, A., Tsunoda, T., Sakurai, T., Ozaki, K., Ochiya, T., Niida, S. A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. *BMC Med. Genomics* 12, 150 (2019).
  - Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- $\beta$  accumulation in Alzheimer's disease. Yamaguchi-Kabata, Y., Morihara, T., Ohara, T., Ninomiya, T., Takahashi, A., Akatsu, H., Hashizume, Y., Hayashi, N., Shigemizu, D., Boroevich, K.A., Ikeda, M., Kubo, M., Takeda, M., \*Tsunoda, T. *Hum. Genet.* 137, 521-533 (2018).
  - DMS-seq for *in vivo* genome-wide mapping of protein-DNA interactions and nucleosome centers. Umeyama, T., \*Ito, T. *Cell Rep.* 21, 289-300 (2017).

#### A02 公募研究

- Novel feature selection method via kernel tensor decomposition for improved multi-omics data analysis. \*Taguchi, Y.H., Turki, T. *BMC Med. Genomics* 15, 37 (2022).
- A mixture-of-experts deep generative model for integrated analysis of single-cell multiomics data. Minoura, K., Abe, K., Nam, H., Nishikawa, H., Shimamura, T., *Cell Rep. Methods*. 1, 100071 (2021).
- Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. Abe, K., Hirayama, M., Ohno, K., Shimamura, T. *BMC Genomics*. 22, 104 (2021).
- An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver. Matsuzaki, F., Uda, S., Yamauchi, Y., Matsumoto, M., Soga, T., Maehara, K., Ohkawa, Y., Nakayama, K.I., Kuroda, S. and \*Kubota, H. *Cell Rep.* 36, 109569 (2021).
- High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry. Honda, M., Oki, S., Kimura, R., Harada, A., Maehara, K., Tanaka, K., Meno, C., \*Ohkawa, Y. *Nat. Commun.* 12, 4416 (2021).
- Sense-overlapping lncRNA as a decoy of translational repressor protein for dimorphic gene expression. Perez, C.A.G., Adachi, S., Nong, Q.D., Adhitama, N., Matsuura, T., Natsume, T., Wada, T., Kato, Y., \*Watanabe, H. *PLoS Genet.* 17, e1009683 (2021).
- Single-Cell Information Analysis Reveals That Skeletal Muscles Incorporate Cell-to-Cell Variability as Information Not Noise. Wada, T., Hironaka, K., Wataya, M., Fujii, M., Eto, M., Uda, S., Hoshino, D., Kunida, K., Inoue, H., Kubota, H., Takizawa, T., Karasawa, Y., Nakatomi, H., Saito, N., Hamaguchi, H., Furuichi, Y., Manabe, Y., Fujii, N.L., and \*Kuroda, S. *Cell Rep.* 32, 108051(2020).
- Quantitative nascent proteome profiling by dual-pulse labelling with O-propargyl-puromycin and stable isotope-labelled amino acids. Uchiyama J, \*Ishihama Y., \*Imami K. *J. Biochem.* 5, 227-236 (2020).
- Large-scale Discovery of Substrates of the Human Kinome. Sugiyama, N., Imamura, H., and \*Ishihama, Y. *Sci. Rep.* 9, 10503 (2019).
- Comparative proteomics of *Helicobacter pylori* strains reveals geographical features rather than genomic variations. \*Sugiyama N., Miyake S, Lin MH, Wakabayashi M, Marusawa H, Nishiumi S, Yoshida M, \*Ishihama Y. *Genes Cells* 24, 139-150 (2019).
- Harada, A., Maehara, K., Handa, T., Arimura, Y., Nogami, J., Hayashi-Takanaka, Y., Shirahige, K., Kurumizaka, H., Kimura, H., \*Ohkawa, Y. A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input. *Nat. Cell. Biol.* 21, 287-296 (2019).

#### 【学会発表】559 報から抜粋

##### A01 計画研究

- \*Shinya Kuroda. Plenary Lecture. The 20th International Conference on Systems Biology (ICSB) 2019. Nov. 1-5, 2019. OIST, Japan. Trans-omic Analysis of Insulin Action. <sup>†</sup>Conference Scientific Chair
- \*Fumio Matsuda. Invited Speaker. International Conference of Systems Biology. Nov. 4, 2019. OIST, Japan. Trans-omic

analysis of the central metabolism of *Saccharomyces cerevisiae* by integration of metabolome, metabolic flux, and proteome data.

3. Mariko Okada. Plenary Lecture. The 19th International Conference on Systems Biology (ICSB) 2018. Oct. 28-Nov. 1, 2018. Lyon, France. Quantitative Transcription Control mediated by signaling network.

#### A01 公募研究

1. \*Shinpei Kawaoka. Selected as a next-generation speaker. Cancer Cachexia Conference 2021. Aug. 27-29, 2021. Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase.
2. \*Shinji Fukuda. Invited Talk. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, 21th International Conference on Emerging Infectious Disease in the Pacific Rim. Feb. 27<sup>th</sup>, 2019. Hanoi, Vietnam. The impact of gut microbiota-derived metabolites in tumorigenesis.

#### A02 計画研究

1. 伊藤隆司. 次回年会長講演. 第 14 回日本エピジェネティクス研究会年会. 2021 年 3 月 31 日. オンライン. ポスト \$1000 ゲノム時代のメチル化解析.
2. Tsunoda T. Invited Talk. ERCIM-JST Joint Symposium on Big Data and Artificial Intelligence. Feb. 18, 2021. online. Exploring etiologies, sub-classification, and risk prediction of diseases based on big-data analysis of clinical and whole omics data in medicine.

#### A02 公募研究

1. Tepei Shimamura. Invited lecture. The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Dec. 3, 2021. Yokohama, Japan. Deep learning to decipher cell dynamics and cell-cell interactions.
2. \*Y-h. Taguchi. Plenary Lecture. The 3rd International Symposium on Engineering and Technology (ISET 2021), Nov. 19-20, 2019. 台中,台湾. KERNEL TENSOR DECOMPOSITION BASED UNSUPERVISED FEATURE EXTRACTION APPLIED TO BIOINFORMATICS.
3. Shinsuke Uda. 招待講演. 第 57 回日本生物物理学会年会. Sep. 25, 2019. Seagaia convention center, Miyazaki, Japan. Network structure inference by conditional independence.
4. Naoyuki Sugiyama. Invited lecture. 2nd International BMS Symposium 2018. Oct 26, 2018. Kyoto, Japan. Phosphoproteome and Kinome Profiling Using NanoLC-MS/MS.

#### 【書籍】66 報から抜粋

##### A01 計画研究

1. 木藤有紀, 松本雅記, 中山敬一. 次世代定量プロテオミクスによるがんの診断・治療法の開発. in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術. 技術情報協会. 2018.
2. 岡橋伸幸, 松田史生, 清水浩. 第 25 章 培養動物細胞の 13C 代謝フラックス解析. 代謝センシング-健康、食、美容、そして脳の代謝を知る, pp.218-228. シーエムシー出. 2018.

##### A01 公募研究

1. Murakami S, \*Motohashi H. Chapter 11, Roles of NRF2 in quiescence and differentiation. "Redox Regulation of Differentiation and De-differentiation" Edited by Lillig CH and Berndt C. CRC Press. 2021.
2. 福田真嗣 (共著). 実験医学別冊メタボロミクス実践ガイド 実践編①試料収集、サンプリング：糞便. pp.39-42. 編集責任者 馬場健史他. 羊土社. 2021.
3. 北條広朗, 水野林, 河岡慎平. マルチオミクスを活用したがん悪液質の理解. 実験医学「マルチオミクスを使って得られた最新知見」大澤毅 企画. pp.1300-1305. 羊土社. 2021
4. 水野林, 小林由佳, 河岡慎平. 10xVisium による空間トランスクリプトーム解析. 実験医学「空間トランスクリプトーム 細胞内局在から組織構成まで、遺伝子発現の位置情報がわかる！」 冲真弥, 大川恭行 企画. pp.2200-2204. 羊土社. 2021
5. 大澤毅. マルチオミクス研究のすゝめ ~使って得られた最新知見と測る前に知っておきたい最新技術, 実験医学, 38(8), 1284-1288. 2020.

##### A02 計画研究

1. 松本雅記, 馬場健史. がん研究を進化させる質量分析オミクステクノロジー. 実験医学：特集 新オミクス技術で見たがん代謝の新経路：第二のワールブルグ効果、腸内細菌・細胞老化とのかかわり. 企画 中山敬一. 羊土社 2021.
2. 馬場健史, 平山明由, 松田史生, 津川裕司. メタボロミクス実践ガイド. 羊土社. 2021.
3. Yutaka Suzuki (Editor). "Single Molecule and Single Cell Sequencing". Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Singapore, 150 Pages, 2019.
4. Tsunoda T, Tanaka T, Nakamura Y. "Genome-Wide Association Studies", Springer Singapore, 2019.
5. 三浦史仁, 伊藤隆司. PBAT 法によるメチローム解析、エピジェネティクス実験スタンダード 編集 牛島俊和, 眞貝洋一, 塩見春彦. pp.128-143. 羊土社. 2017.

##### A02 公募研究

1. 冲真弥, 大川恭行. 空間トランスクリプトーム技術の最前線. 実験医学 pp2170-2180. 羊土社. 2021.
2. \*Y.-H.Taguchi, Hsiuying Wang. Chapter 8 : Application of PCA based unsupervised FE to neurodegenerative diseases, in

**【産業財産権】** 20 件から抜粋

**A01 計画研究**

該当なし

**A01 公募研究**

1. 特願 2021-055060, 臼井貴史、大澤毅、田中十志也, 検体チューブ及び分注デッキ, 東京大学, 2021.03.29
2. 自動化実験室における実験実行方法および実験機器構成の設計方法, 特願 2021-076718, 出願完了
3. リガンド蛍光センサータンパク質とその使用, 特願 2021-078621, 出願完了

**A02 計画研究**

1. メタボローム分析用分離材及びメタボローム分析用カラム, PCT/JP2019/043995, WO2020/096056, 国際出願完了・公開
2. 分析支援装置、分析支援方法、分析支援プログラムおよび分析システム, 特願 2020-126551, 特開 2022-023546, 出願完了・公開

**A02 公募研究**

1. マウス、ヒトゲノムに存在しないユニーク塩基配列, 特願 2021-113260, 出願完了
2. 核酸断片及びその使用, 特願 2021-025468, 出願完了

**【ホームページ】**<http://transomics.umin.jp/index.html>

**【主催シンポジウム】** 29 件から抜粋

1. 30th HSS 生医研国際シンポジウム & Chromatin Potential in Development and Differentiation, 2022 年 1 月 18 日-19 日, Online.
2. Trans-Omics workshop –The 3rd International Symposium for Trans-Omics–, 2019 年 10 月 31 日, 沖縄科学技術大学院大学 (沖縄県恩納村) .
3. 読む×解く代謝のアダプテーション, 第 57 回日本生物物理学会ワークショップ, 2019 年 9 月 25 日, 宮崎シーガイア (宮崎県宮崎市) .
4. 日本生物工学会バイオインフォマティクス相談部会 第三回講演会～大規模計測技術とインフォマティクスと自動化～, 2019 年 11 月 20 日, 京都大学吉田キャンパス (京都市左京区).
5. 情報と生命の融合科学がもたらす変革～オミクス解析の限界を突破するために, 第 42 回日本分子生物学会年会, 2019.
6. がんの数理モデル研究の新潮流, 日本バイオインフォマティクス学会 2019 年年会・第 8 回生命医薬情報学連合大会, 2019.
7. メタボロミクスワークショップ, 2018 年 12 月 7 日, 九州大学馬出キャンパス・コラポステーション (福岡県福岡市).
8. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018 合同大会シンポジウム「トランスオミクス研究におけるプロテオミクス・メタボロミクスの最新動向と今後の課題 1, 2」, ホテル阪急エキスポパーク (大阪府吹田市).
9. 理研シンポジウム「植物の代謝制御と化学生物学の新展開」, 2018 年 12 月 20 日, 理化学研究所横浜キャンパス (神奈川県横浜市) .
10. データ科学から迫る生命医科学研究のフロンティア, 2018 年度統計関連学会連合大会, 2018.
11. The 2nd International Symposium for Trans-Omics, 2018 年 11 月 14 日, プラサヴェルデ (静岡県沼津市) .

**【一般向けアウトリーチ活動等】** 16 件から抜粋

1. 「小さくて大きな私のゲノム」大阪大学 SEEDS 体験コース 2022 年 2 月 11 日、オンライン、参加者 120 名.
2. 「ロボット生物学の研究事例と研究自動化コミュニティの紹介」2021 年度 TOLIC インターンシップ, カリキュラム「バイオ生物学」2021 年 8 月 24 日、オンライン.
3. 琉大「にぬふぁ星講座」(医学部体験授業) 実習「PCR 法を用いた血液型の解析」2021 年 10 月 23, 24 日琉球大学、参加者 15 名.
4. 田口善弘, 「はじめての機械学習: 機械学習の基礎から深層学習まで」日本行動計量学会 2021 秋の行動計量セミナー, オンライン開催, 2021 年 11 月 13 日 - 2021 年 11 月 14 日 参加者 130 名.
5. 「腸脳力! ~最強の体内物質がヒトを変える~」高校生と大学生のための金曜特別講座、東京大学、2020 年 5 月 15 日、参加者 3027 名.
6. 「がんは何からできてるの?」第 157 回サイエンスカフェ、東北大学、2018 年 10 月 26 日、参加者 約 80 名.
7. 「ビッグデータから読み解く生命システムの部分と全体」高校生のための冬休み講座 2018 年 12 月 25, 26 日東京大学、参加者 150 名.
8. 「計測・情報科学をもちいた新しい生命科学の潮流」東大駒場リサーチキャンパス公開 2018 2018 年 6 月 8 日、東京大学、聴衆 300 名.

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 【研究組織と各研究項目の関係】

総括班では、A01 代謝アダプテーションと A02 トランスオミクス解析技術開発が密接に連携するよう効率的な組織運営を行った（図 9）。A01 代謝アダプテーションでは、糖尿病疾患、がん細胞、慢性炎症、薬剤耐性および公募班における新規代謝アダプテーションなどのバイオロジーを中心に、A02 トランスオミクス解析技術開発では、メタボローム、メチローム、トランスクリプトームなどの次世代オミクス計測技術と、次世代オミクスデータ解析技術の開発を行う。トランスオミクスは各オミクスのユーザーレベルの研究者を単に集めるだけでは全く機能せず、それぞれの各オミクスの最先端の研究者を有機的に統合・解析する必要がある。総括班ではオミクス計測センター、データ解析センターを設置し、計画班と公募班の連携を行うことで、代謝アダプテーションのトランスオミクス解析のニーズと、トランスオミクス技術のシーズが共同的に発展するよう適宜マッチングを行った。本申請では、国内の最先端のオミクス技術者を結集している。総括班の下に計測センター（メタボローム（馬場、松田）、プロテオーム（中山）、トランスクリプトーム（鈴木）、エピゲノム（伊藤）、ゲノム（鈴木）・データ解析センター（数理モデル（黒田、岡田、中山、松田）、統計解析（角田））を設置することにより、総括班が主導してトランスオミクス解析を計画班員および公募班員に対してシームレスに行った（図 10）。

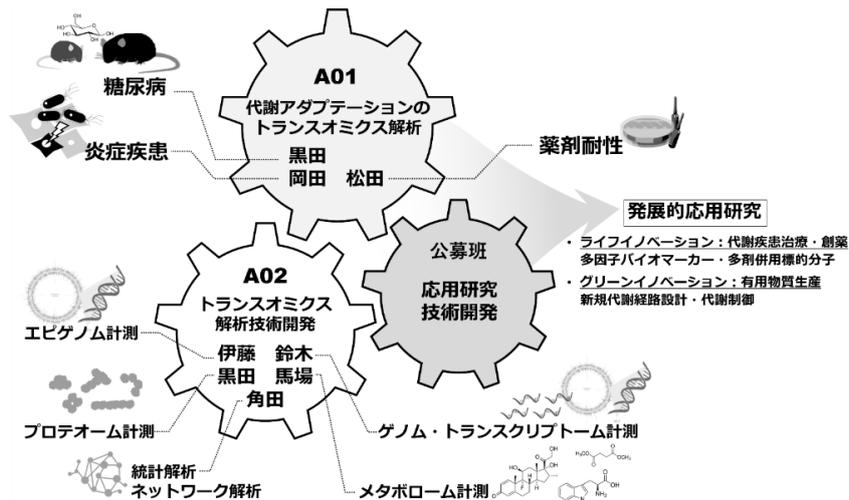


図 9. 本領域の有機的な連携体制



図 10. 本領域内での共同研究

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

### 1) 設備の有効活用

- NanoSpray ソース用インターフェース（九州大学）：質量分析計で iMPAQT システムを行うために購入。すでに稼働済みである。
- ガスクロマトグラフ質量分析装置（大阪大学）：中心代謝ワイドな<sup>13</sup>C代謝フラックス解析に威力を発揮するもので、本領域の研究において日常的に利用されている。
- トリプル四重極 GC/MS システム一式（九州大学）：親水性代謝物のノンターゲット分析および脂肪酸とその誘導体の分離・定量分析のための分析法開発およびルーティン分析用として日常的に利用されている。
- イオンクロマトグラフィーシステム一式（九州大学）：親水性代謝物のノンターゲット分析および定量分析のための分析法開発およびルーティン分析用として日常的に利用されている。
- 多機能オートサンプラー（九州大学）：メタボローム解析用生物試料の抽出・前処理の自動化を担う装置として技術開発およびルーティン分析用として日常的に利用されている。
- タンデム四重極型質量分析計一式（九州大学）：疎水性・親水性代謝物のワイドターゲット分析のための分析法開発およびルーティン分析用として日常的に利用されている。
- 高分解能質量分析計一式（九州大学）：疎水性・親水性代謝物のワイドターゲット分析のための分析法開発およびルーティン分析用として日常的に利用されている。
- Genetic Analyzer（九州大学）：エピゲノム解析技術開発における要素反応の活性測定（フラグメント解析）と酵素発現コンストラクトの配列決定に日常的に利用されている。
- シングルセル解析用試薬（東京大学）：代謝阻害剤のおよぼすがん細胞多層オミクス解析におけるデータ産生用に用いた。
- 並列計算機サーバー・GPU 計算機サーバー・増設ディスク（東京大学）：次世代シーケンサーデータ解析、分子ネットワーク解析、深層学習、プログラム開発、数理シミュレーションなどで極めて威力を発揮するもので、角田班および本領域の共同研究で日常的に利活用されている。
- 島津製作所 LC ワークステーション LabSolutions LC multi（京都大学）：HPLC のポンプおよび検出器を制御するために購入した。プロテオームデータの取得を行うために日常的に利用されている。
- DEEP-TEXA-XW23-XND ×2 台（名古屋大学）：代謝アダプテーションの分子機序を解明するための数理的アプローチの開発、検証のための数値実験、実データの解析に必要な不可欠な備品であり、本領域の研究開発で日常的に利用されている。
- AMD(R) Ryzen Threadripper 2990WX（32 コア）および メモリ 128GB 搭載計算用ワークステーション：計算コストの高い処理を並列化して行うために導入し、トランスオミクスネットワークの推定に用いている。本機により、通常では月単位でかかる計算時間が十分の一程度に短縮された。
- T100 サーマルサイクラー（京都大学）：遺伝子・エンハンサー欠失マウスのジェノタイピングを行う際のPCR反応にもちいており、本研究の遂行にあたり必要不可欠なものとなっている。
- Thermo Sorvall ST8 卓上遠心機（京都大学）：培養細胞レベルで代謝アダプテーションを研究する際の細胞培養実験にもちいており、本機器があることで、細胞の培養プロセスや代謝物処理実験がスムーズになっている。
- 多目的回転式マイクローム（HistoCore MULTICUT R）（東京大学）：空間トランスクリプトーム解析

(VISIUM解析) のための切片作成に用いた。

## 2) 研究費の効果的使用

総括班は領域推進会議やシンポジウムの企画運営、異分野連携の推進などのため、経費を活用した。

- ・ 計測・解析センターの運営費：共同研究として、黒田班（計）と鈴木班（計）、黒田班（計）と馬場班（計）、岡田班（計）と鈴木班（計）、岡田班（計）と馬場班（計）、馬場班（計）と堀之内班（公）、馬場班（計）と河岡班（公）、馬場班（計）と本橋班（公）、伊藤班（計）と福田班（公）、鈴木班（計）と河岡班（公）の計測費に使用した。
- ・ 領域会議経費：2017年9月27日に第一回領域会議（東京大学理学部3号館）、2018年6月11-12日に第二回領域会議（東京大学小柴ホール）、2019年7月3-4日に第三回領域会議（九州大学馬出病院キャンパス コラボステーションI）を行った。なお、第四回領域会議・第五回領域会議はオンラインで行った。
- ・ 国際シンポジウム経費：The 1st International Symposium for Trans-Omics（2017年11月21-22日、東京大学小柴ホール）、The 2nd International Symposium for Trans-Omics（2018年11月14日、プラザヴェルデ（静岡））、ICSB 2019でのTrans-Omics workshop – The 3rd International Symposium for Trans-Omics –（2019年10月31日（木）、OIST（沖縄））
- ・ 若手合宿経費：2018年11月15-16日（プラザヴェルデ（静岡））、2019年8月29日（柏の葉カンファレンスセンター）、2021年8月24日（Gather.townによるオンライン開催）

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

### 「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択

本研究が生み出す学問分野は二つある。一つは、代謝アダプテーション(A01)であり、もう一つはそれを解析する新規技術であるトランスオミクス解析技術開発(A02)である。代謝アダプテーションに関するそれぞれの生命現象を縦串とすると、トランスオミクスはすべての現象に共通するアプローチなので横串であると言える。本領域により**代謝アダプテーションのトランスオミクス解析という生物学、医学、薬学、工学など幅広い分野横断的な新しい学問分野**を創出した(図11)。

**A01 代謝アダプテーション**：従来、代謝疾患やがん、細胞代謝応答、薬剤応答、代謝工学などは、それぞれ個別の分野の現象として研究されてきた。本研究では、これまで別々の分野の個別研究として扱われてきた現象を、代謝アダプテーションとして概念的に統一して理解・応用する新しい学問分野の創出を試みた。本領域では、代謝疾患(黒田、稲垣、酒井)、がん(中山、大澤、河岡)、薬剤耐性(松田)、冬眠・人工冬眠(小早川玲子、高)、植物の乾燥ストレス(平井)、線虫の発生(黒柳)、免疫(岡田)、腸内細菌(福田)などさまざまな生命現象を扱い、生物学、医学、薬学、工学など



図11. 本領域が対象とする学問分野

分野横断的に代謝アダプテーションのメカニズムを解明してきた。領域開始前はそれぞれの研究は独立に進んでいたが領域内での連携を行うことより、それぞれの生命現象を超えた普遍的な代謝アダプテーションの概念を班員全員が共有することができた。これは学会などの既存の専門分野の活動のみでは得られない、新学術領域により初めて可能となった実績であると言える。

**A02トランスオミクス解析技術開発**：方法論としても新しいトランスオミクスはさまざまな分野の研究手法を統合するものである。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きており、階層を繋ぐことが念頭に置かれていない。そこで本領域では、さまざまなオミクス計測・解析手法の研究者の参画により各種オミクスを統合するトランスオミクス解析技術の開発を行った。トランスオミクス計測技術として、メタボローム計測(馬場)、プロテオーム計測(中山、杉山、今見)、DNAメチローム計測(伊藤)、トランスクリプトーム計測(鈴木、秋光)、1細胞オミクス(大川)、プローブ開発(坪井、足立)が参画した。トランスオミクス解析技術として、ゲノム・オミクス統計解析(角田)、ベイゾモデリング・機械学習(島村)、情報理論(宇田)、テンソル分解(田口)が参画した。総括班を中心としてトランスオミクス計測センター・解析センターを構築して、A01のさまざまな生命現象に対して計測・解析の連携を行った。代謝疾患やがんなどさまざまな生命現象に対してトランスオミクス計測を同時に行った。同時計測されたトランスオミクスデータがその後のトランスオミクス解析に重要であり、これは本領域内の連携により可能となった。同時計測されたトランスオミクスデータについて代謝を中心としてオミクスデータを、KEGGデータベースなど事前知識をベースにネットワークを再構築する仮説駆動方法と、機会学習やテンソル分解など統計的な解析を主とするデータ駆動型の方法の双方を用いて解析を行い代謝アダプテーションを解析した。この仮説駆動とデータ駆動を組み合わせた解析も本領域内の連携により可能となった。このようにトランスオミクス計測・解析の具体的な研究計画・手法を提案することができた。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、トランスオミクス解析で得た多階層オミクス解析データを、疾患等の様々な生物学的文脈で解釈できる若手の育成を目指している。そこで、高度な専門性と広い視野を持ち、自主性を持った若手研究者ネットワークを育成することを目標に、以下の施策を実行した。

### 若手合宿、若手会(計4回開催)：

本領域は、既存の学問領域とは全く別に新規にできた融合領域であったことから、分析化学、数理科学、がん、疾患研究（生命科学）、物質生産（工学）を背景とする多彩な参加者の共通言語のベースラインを設定することが喫緊の課題であった。そこで、各専門領域ができること、できないことを班員間で共有し、その上で、領域をまたいだ研究構想を考えるような合宿を行った。



図 12. 第 1 回若手合宿での集合写真

名称	日時	場所	参加者
第1回若手合宿	2018年11月15-16日	プラサヴェルデ(静岡県沼津市)	43名
第2回若手合宿	2019年8月29-30日	柏の葉カンファレンスセンター(千葉県柏市)	45名
第3回若手会	2020年8月28日	Zoom会議	40名
第4回若手会	2021年8月24日	gather ミーティング	40名

企画運営はすべて若手研究者幹事が行ない、対象は学部4年生、社会人ドクターコース学生を含む学生からポスドク、若手教員が参加した。参加者によるライトニングトーク、トランスオミクス研究立案をテーマとするグループワーク、若手のオミクス解析専門家による基礎技術セミナーなどを行った。2020年からはオンラインに移行したが活発な交流が行われた。

### 研究交流会（ポスター発表と自由討論）（2回程度開催）：

班員の研究室に所属する若手研究者や大学院生が、face to face で交流し討論する場として、第2回、第3回領域会議では、同時にポスター発表会を行い、若手研究者、大学院生が領域内の他の研究者と科学的議論と交流を行う場を提供した。

### 若手研究者ネットワークの育成：

第1回若手合宿終了後、若手班員間で技術セミナーの講演資料の共有に向けた議論が自発的に始まり、総括班の了承を得つつ、合宿幹事らが中心となり情報共有ホームページを本領域ホームページ内に立ち上げ、班内限定での講演資料の配布を実現させた([http://transomics.umin.jp/private/2018wakate\\_slide.html](http://transomics.umin.jp/private/2018wakate_slide.html))。

このように、本領域では若手研究者ネットワークが自主的に構成され、総括班の支援の下、具体的な共同研究に発展するなど、若手の育成が順調に進展した。

### 若手研究者のキャリアアップ

研究代表者について、島村徹平が名古屋大学・医学系研究科・教授に、福田真嗣が慶應義塾大学・政策・メディア研究科(藤沢)・特任教授に、河岡慎平が京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・特定准教授に、さらに東北大学・加齢医学研究所・准教授にキャリアアップした。研究分担者について、黒田班の尾崎遼が筑波大学・医学医療系・准教授に、土屋貴穂が筑波大学・医学医療系・助教に、幡野敦が新潟大学・大学院医歯学総合研究科・助教にキャリアアップした。ほかの若手研究者について、合計20名のキャリアアップがあった。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 山本 雅(理化学研究所・生命医科学研究センター長、沖縄科学技術大学院大学・教授)

本領域では、糖尿病を含むメタボリックシンドローム・がん・老化・炎症性疾患などの各種病態や薬剤応答などで見られる特有の代謝アダプテーションを、DNA・RNA・タンパク質の階層をまたぐトランスオミクス解析技術により明らかにすることを目的としている。しかし、大規模データは計測も解析も高度に専門的であり、単一のグループだけで完結させることは不可能である。したがって、計測の専門家と解析の専門家が十分な連携体制を取ることが必須である。本領域発足時の我が国では、そのような連携はまだ一般的ではなかったが、本領域の総括班が共同研究を促進することにより、スムーズな共同研究が一般的に行われるようになってきた。このような土台を築いたことは、本領域の業績の一つであり、まさに新学術領域を創生したと言える。また、私が Conference Chair を務めた沖縄で開催された ICSB2019 において、領域代表の黒田氏は Scientific Chair を務め、また新学術領域主催のサテライト・ワークショップを開催し、領域内・国内に限らない議論や共同研究を促進するのみならず、本領域の成果を国際的にも発信した。

### 藤田 恭之(北海道大学遺伝子病制御研究所・教授、新学術「細胞競合」領域代表)

本領域（代謝統合オミクス）はバイオロジーとテクノロジーの2つの軸から成り立っている。一つ目の軸はバイオロジーであり、代謝アダプテーションという新しい概念の提唱である。二つ目の軸はテクノロジーであるトランスオミクス解析である。二つの軸は互いに独立であるべきでなく、有機的な連携によってこそ新学術領域が誕生する。私自身も新学術「細胞競合」で領域代表を務めたが、分野の異なる班員間の連携は難しく、様々な工夫が必要だった。本領域では、計測センターや解析センターの設置と計画班の積極的なサポートによってバイオロジーとテクノロジー・解析技術の理論が見事に融合している。計画班・公募班ともに計測技術・解析技術・生物学の知識を提供し合い、若手研究者同士の共同研究が立ち上がるなど、異分野融合と新学術領域の樹立に十分成功したと評価できる。

### 武川 睦寛(東京大学医科学研究所・教授、新学術「数理シグナル」領域代表)

「代謝アダプテーションのトランスオミクス解析」領域では、さまざまな生命現象を代謝が適応していく過程として捉え、糖尿病やがんなどのさまざまな疾患や生命現象を統一的に理解することを試みている。代謝アダプテーションは、代謝産物のみにとどまらず、それを制御する代謝酵素（タンパク質）や、遺伝子発現、エピゲノム、ゲノムを含む多階層のトランスオミクスネットワークにより成り立っている。領域代表者はかねてから多階層マルチオミクスを統合するトランスオミクスを提唱している。そのためには、数理と大規模データのデータサイエンス、それとバイオロジーが融合して有機的に連携する必要がある。計測センターの設置とそれを利用した盛んな共同研究のみならず、数理とデータ解析においても、機械学習やテンソル分解を用いるなど、非常に先進的な解析法も取り入れており、連携に成功している。このような成果は新学術領域を創生しようという試みによって初めて得られるものであり、プロジェクトは十全に成功していると評価することができる。

## 高木 利久(バイオサイエンスデータベースセンター長)

本領域は、領域代表者が世界にさきがけ提唱している「トランスオミクス」技術を、代謝を中心とするさまざまな生命現象に適応して、そのメカニズムを解明するものである。本領域のアプローチは多彩であり、オミクスデータを出発点とするデータ駆動型の研究と、生物学的な疑問を出発点とする仮説駆動型研究いずれにも取り組んでいる点が特長である。また、両者の融合にも成功している。データ駆動型のアプローチだけだと、データの解釈に統計的なアプローチしか用いることができず、時に見かけの相関を含んでしまう。一方、仮説駆動型の研究のみだと認知や事前知識の偏りに由来するバイアスから脱却することができない。両者は車の両輪のように用いられるべきで、その点いずれにも取り組み、かつ、融合にも成功している本領域のアプローチは、世界的にもそれほど例がなく、今後の生物学研究の標準的手法を切り開いていると言える。