

領域略称名：代謝統合オミクス
領域番号：3901

「代謝アダプテーションのトランスオミクス解析」

領域番号：3901

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）

領域設定期間

平成29年度～令和3年度

令和5年5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

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	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

	アイリング法の開発				
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。）

3 研究組織（分担者含む）

計画研究

領域代表者 黒田 真也（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

【総括班：平成 29 年度～令和 3 年度】

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

研究代表者 黒田 真也（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

研究分担者 角田 達彦（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

研究分担者 岡田 眞里子（大阪大学・蛋白質研究所・教授）

研究分担者 馬場 健史（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

研究分担者 鈴木 穰（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）

研究分担者 松田 史生（大阪大学・大学院情報科学研究科・教授）

研究分担者 伊藤 隆司（九州大学・大学院医学研究院・教授）

研究分担者 中山 敬一（九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授）

削除：2018 年 7 月 4 日

【A01 計画研究：平成 29 年度～令和 3 年度】

17H06300：2 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）

研究分担者 稲葉 有香（金沢大学・新学術創成研究機構・准教授）

研究分担者 尾崎 遥（筑波大学・医学医療系・准教授）削除：2020 年 1 月 17 日

研究分担者 土屋 貴穂（筑波大学・医学医療系・助教）

研究分担者 幡野 敦（新潟大学・医歯学系・助教）削除：2020 年 12 月 22 日

研究分担者 小林 大樹（新潟大学・医歯学系・助教）

17H06301（廃止）：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）

17H06302：炎症疾患の代謝アダプテーション

研究代表者 岡田 眞理子（大阪大学・蛋白質研究所・教授）

研究分担者 久保 允人（理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー）

17H06303：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・教授）

研究分担者 岡橋 伸幸（大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授）

【A02 計画研究：平成 29 年度～令和 3 年度】

17H06304：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）

研究分担者 山田 健一（九州大学・薬学研究院・教授）

研究分担者 和泉 自泰 (九州大学・生体防御医学研究所・准教授)

削除：2021年1月15日

研究分担者 相馬 悠希 (九州大学・生体防御医学研究所・助教)

削除：2021年1月15日

17H06305：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・医学研究院・教授)

研究分担者 梅山 大地 (理化学研究所・生命医科学研究センター・研究員)

研究分担者 荒木 啓充 (九州大学・経済学研究院・助教)

17H06306：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・大学院新領域創成科学研究科・教授)

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

研究代表者 角田 達彦 (東京大学・大学院理学系研究科・教授)

研究分担者 重水 大智 (国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・副部長)

公募研究

【A01 公募研究：平成30年度～令和元年度】

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

研究代表者 本橋 ほづみ (東北大学・加齢医学研究所・教授)

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

研究代表者 中山 啓子 (東北大学・医学系研究科・教授)

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

研究代表者 稲垣 毅 (群馬大学・生体調節研究所・教授)

18H04797：がん微小環境における代謝アダプテーションの解明

研究代表者 大澤 毅 (東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授)

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

研究代表者 平山 明由 (慶応義塾大学・政策・メディア研究科・特任講師)

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

研究代表者 福田 真嗣 (慶応義塾大学・政策・メディア研究科・特任教授)

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

研究代表者 小早川 高 (関西医科大学・附属生命医学研究所・准教授)

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

研究代表者 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)

18H04808 : 植物乾燥ストレス応答のトランスオミクス解析

研究代表者 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)

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

研究代表者 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)

【A02 公募研究：平成 30 年度～令和元年度】

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

研究代表者 島村 徹平 (名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)

18H04799 : キノームの機能制御メカニズムの解明

研究代表者 杉山 直幸 (京都大学・大学院薬学研究科・准教授)

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

研究代表者 宇田 新介 (九州大学・生体防御医学研究所・准教授)

18H04802 : 空間トランスオミクス技術の開発

研究代表者 大川 恭行 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)

【A01 公募研究：令和 2 年度～令和 3 年度】

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

研究代表者 本橋 ほづみ (東北大学・加齢医学研究所・教授)

20H04834 : 代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

研究代表者 大澤 毅 (東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授)

20H04835 : 代謝入力による脂肪細胞の遺伝子発現機構の解明

研究代表者 酒井 寿郎 (東京大学・先端科学技術研究センター・教授)

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

研究代表者 坪井 貴司 (東京大学・大学院総合文化研究科・教授)

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

研究代表者 秋光 信佳 (東京大学・アイソトープ総合センター・教授)

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

研究代表者 黒柳 秀人 (琉球大学・医学研究科・教授)

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

研究代表者 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)

20H04849 : 冬眠・人工冬眠・生命保護を結ぶ代謝アダプテーション
研究代表者 小早川 令子 (関西医科大学・附属生命医学研究所・教授)

20H04852 : 植物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
研究代表者 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)

【A02 公募研究：令和2年度～令和3年度】

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
研究代表者 島村 徹平 (名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)

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
研究代表者 今見 考志 (京都大学・大学院薬学系研究科・特任講師)

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
研究代表者 杉山 直幸 (京都大学・大学院薬学研究科・准教授)

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
研究代表者 大川 恭行 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)

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
研究代表者 宇田 新介 (九州大学・生体防御医学研究所・准教授)

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
研究代表者 田口 善弘 (中央大学・理工学部・教授)

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
研究代表者 足達 俊吾 (産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員)

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

研究発表

【雑誌論文】266 報から抜粋

A01 計画研究

1. Enhanced transcriptional heterogeneity mediated by NF- κ 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., Shiraishi, 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 κ B α is required for full transcriptional induction of some NF κ 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 ¹³C-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 α -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. hnRNP1-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. m⁶A-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*. Siritwach, 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 β -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).
5. 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).
6. 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).
 7. 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).
 8. 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).
 9. 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).
 10. *[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).
 11. Integrated analysis of human genetic association study and mouse transcriptome suggests LBH and SHF genes as novel susceptible genes for amyloid- β 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).
 12. 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

1. 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).
2. 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).
3. Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. Abe, K., Hirayama, M., Ohno, K., [Shimamura, T.](#) *BMC Genomics.* 22, 104 (2021).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. 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).
9. Large-scale Discovery of Substrates of the Human Kinome. [Sugiyama, N.](#), Imamura, H., and *Ishihama, Y. *Sci. Rep.* 9, 10503 (2019).
10. 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).
11. 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

1. *[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. †Conference Scientific Chair
2. *[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. 27th, 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！」沖真弥, 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え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. 沖真弥, 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.

*Y.-H.Taguchi, Hsiuying Wang. Chapter 8 : Application of PCA based unsupervised FE to neurodegenerative diseases, in “Data, Analytics in Biomedical Engineering and Healthcare”, Elsevier, pp.131-144. 2020.

産業財産権

【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

研究成果

【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- κ 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- κ 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- κ 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（ ΔG ）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となる「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

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 1 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 1 下段)。

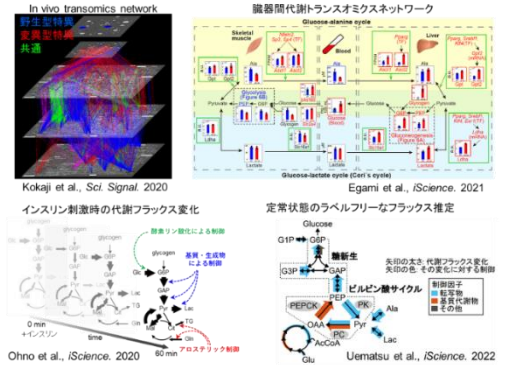


図 1. 黒田班の研究成果

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 2)。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。

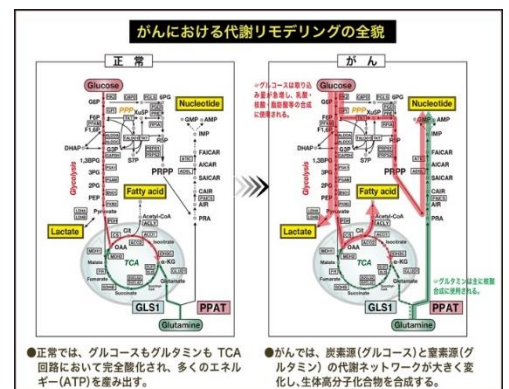


図 2. 中山班の研究成果

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- κ 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- κ 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- κ 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- κ B の負の制御因子として知られる I κ B が、NF- κ 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 3)。

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 4)。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 α 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)

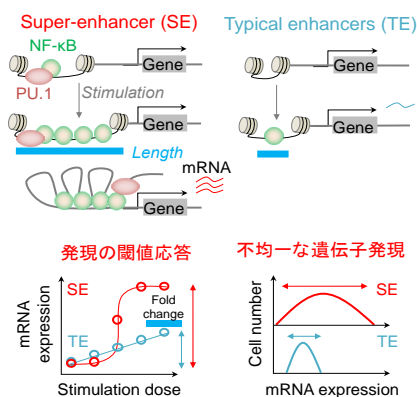


図 3. 岡田班の研究結果

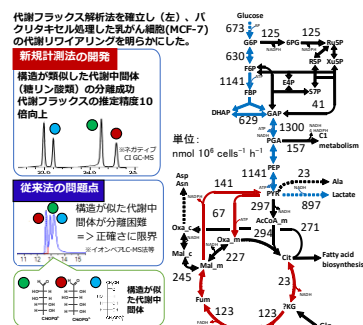


図 4. 松田班の研究結果

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 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^{off} とピークを形成する C3D^{on} の 2 種に大別された。C3D^{off} 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^{on} 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 5)。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)。

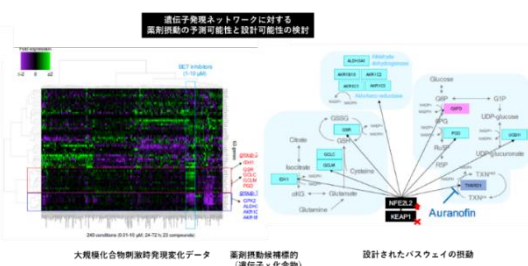


図 5. 鈴木班の研究成果

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 6)。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 ¹³C 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。

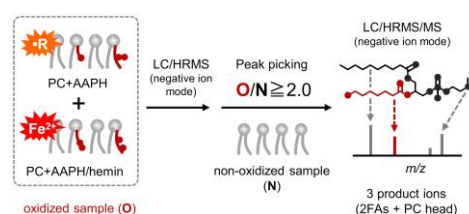


図 6. 馬場班の研究成果

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 A β 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 6 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 GTE x によるトランスオミクス解析により強固な知見にした。

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 6 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。

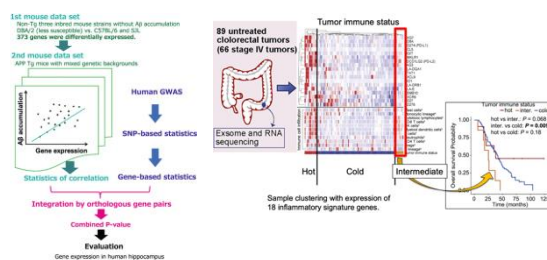


図 6. 角田班の研究成果

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)