

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06577

研究課題名（和文）多階層に跨る生体シグナル伝達システムの数理解析

研究課題名（英文）Mathematical analysis of biological signaling networks across multiple layers

研究代表者

久保田 浩行（Kubota, Hiroyuki）

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：40376603

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 72,600,000円

研究成果の概要（和文）：我々はインスリンシグナル伝達経路に着目し、個体レベルでの数理モデル解析とマルチオミクス解析を実施した。数理解析では、世界で初めて生体内のホルモン作用の数理モデルを作成し、肝臓内のインスリンシグナル伝達経路が投与インスリンの速度や濃度の情報を処理していることとそのメカニズムを明らかにした。また、このモデルから糖尿病のインスリン応答を推定し、メカニズムの端緒を拓いた。マルチオミクス解析では、代謝・タンパク質リン酸化・タンパク質発現・遺伝子発現の4階層の時系列データを取得し、多階層に跨るネットワークを再構築することでインスリン作用が異なるタイミングで協調的に制御されていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの分子メカニズムに注目したシステム生物学の研究は、培養された細胞などを用いた解析が中心であった。我々は個体における肝臓のインスリン作用に注目し研究を行った。その結果、数理モデルでは世界で初めて生体内におけるホルモン作用の数理モデルを作成した。また、代謝・タンパク質リン酸化・タンパク質発現・遺伝子発現の4階層のオミクスデータから多階層に跨るネットワークを再構築し、協調的な制御機構を明らかにした。これらの個体を用いた研究は、今後のヒトに対する治療や創薬研究を推し進めると期待される。

研究成果の概要（英文）：We focused on the insulin signaling pathway and conducted mathematical analysis and multi-omics analysis at the individual level. In the mathematical analysis, we developed the first mathematical model of hormone action in vivo and revealed that the insulin signaling pathway in the liver processes information encoded into the blood insulin patterns and its mechanism. Using the model, we also predicted the insulin signaling pathway responses in type 2 diabetes mellitus conditions, and the model deepened our understanding on T2DM mechanisms. In the multi-omics analysis, we obtained time-series data across four omics layers, such as metabolome, phospho-proteome, expression proteome, and transcriptome. Also, we found that insulin action is coordinately regulated at different timing by reconstructing the trans-omic network across multi-omic layers.

研究分野：システム生物学

キーワード：数理解析 トランスオミクス解析 インスリン 肥満

1. 研究開始当初の背景

これまでの分子メカニズムに注目したシステム生物学の研究は、培養された細胞などを用いた解析が中心であった。生命応答の真の理解のためには個体を用いたメカニズムの解明は必須であるが、個体のデータを用いた数理解析は殆どなされていなかった。特に、生命現象は多階層に跨る多階層ネットワークによって制御されており、データの取得ならびに解析手法は確立されていなかった。

2. 研究の目的

細胞そして生物は遺伝子発現変化やタンパク質量、分子の複合体形成、翻訳後修飾、代謝変動など数万の分子からなる「階層」に跨るシグナル伝達経路によって制御されている。多階層のネットワーク、そして、このネットワークによって伝達される動的なシグナルの特性(動的特性)を明らかにすることは生命現象や疾病の理解に非常に重要である。このような解析を行うには従来の生物学的手法では手におえず、コンピュータの力を使った数理解析が必須となる。また、同時分布を仮定できるような多階層データを取得する実験的手法も必要である。しかし、現在までに複数のオームデータ(マルチオームデータ)を取得、多階層ネットワークを再構築し、数理モデルを作成することで生命現象の動的特性を明らかにした研究はない。本研究では、個体(マウス)を用いて肝臓におけるインスリン作用のマルチオームデータ(遺伝子発現、タンパク質発現、リン酸化タンパク質、代謝物)を取得、インスリン作用の多階層ネットワークを再構築する。その後、多階層に跨るネットワークの数理解析手法を開発することで動的特性を明らかにし、インスリン作用の全体像を理解する。

生体内のインスリン波形は複数のパターンを示すことが報告され、これらのパターンがインスリン応答に重要であることが報告されている。これまでに我々は培養細胞を用いて、インスリンの異なるパターンが下流分子を選択的に制御できることとそのメカニズムを明らかにしてきたが、生体内における選択的制御の存在とそのメカニズムは不明のままである。そこで、生体内の多階層に跨るシグナル伝達経路が、生体内のインスリン波形をどのように処理しているかを明らかにする。

3. 研究の方法

マウス個体にインスリン刺激を行い、4時間にわたる時系列データを取得する。各時点のマウスから肝臓を採取し、同時分布を仮定でき、複数階層のオミクスデータを取得できる手法を開発する。開発した手法を用いて、メタボローム・リン酸化プロテオーム・発現プロテオーム・トランスクリプトームの時系列データを取得する。取得したデータを基に数理的・情報学的解析を行い多階層に跨るネットワークを再構築することで、多階層ネットワークの動的特性などの情報を抽出する。

ラットを用いて、生体内においてインスリンが分泌される門脈から異なるパターンのインスリン刺激を行う。2時間までの時系列データを取得し、肝臓を摘出、タンパク質の発現量やリン酸化、遺伝子発現の情報を取得する。得られたデータを再現する数理モデルを作成し、生体内(肝臓)におけるインスリン刺激パターンによる選択的制御の存在とそのメカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 多階層オミクスデータを用いた肝臓におけるインスリン作用ネットワークの再構築

①同時分布を仮定できる多階層オミクスデータ取得手法の開発

通常、臓器や臨床サンプルから複数のオミクスデータを取得する場合は、凍結サンプルをハンマーなどで破碎後、適当な破片を用いてサンプルの処理・測定を行ってきた。これでは、同一サンプルを用いていたとしても同時分布を仮定することはできず、異なるオミクスデータ間の統計処理を行うことが出来ない。そこで我々は、ドライアイス存在下でサンプルを粉碎し、パウダー状のサンプルを分配することで複数のオミクスデータを取得する手法を開発した。サンプルをパウダー状にすることで均一化し、フラクション間で同時分布を仮定できる。これまでに、エピゲノム(メチローム、H3K4me3、H3K27ac)、トランスクリプトーム、発現プロテオーム、リン酸化プロテオーム、メタボローム(親水性・疎水性)のオミクスデータの取得に成功している。

②肝臓におけるインスリン作用の全体像の再構築

マウスの腹腔内にインスリンを注入し、刺激後4時間までの肝臓時系列サンプルを取得した。得られた肝臓サンプルから①で開発した方法を用いてトランスクリプトーム・発現プロテオーム・リン酸化プロテオーム・メタボローム(水溶性)を取得した。得られたデータには欠損値や信頼に値しないデータが含まれる。そこで、これらの値をクリーニングし、インスリンの変動を説明するに十分な情報が含まれていることを確認した。クリーニングされたデータを基に、数理的・情報学的手法を用いて多階層に跨るネットワークを再構築した(図1)。具体的には、RNAとタンパク質発現間の制御関係の推定や、リン酸化による活性の推定など事前知識を用いたもの

理解するために、作成した数理モデルを用いて 2 型糖尿病状態におけるインスリンシグナル伝達経路の分子の挙動を予測した。糖尿病状態では IR の量や活性の減少が報告されている。そこで、モデルにおいてこれらを減少させて応答を検証した。その結果、血中インスリン濃度が上昇しているにも関わらず、空腹時における *G6Pase* の発現量が上昇することが分かった。これは、*G6Pase* のインスリンに対する感受性が高いことが理由であり、これまで不明であったインスリン応答依存的なインスリン抵抗性を説明する理由の一つとして感受性の違いが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Matshzaki F, Uda S, Yamauchi Y, Matsumoto M, Soga T, Maehara K, Ohkawa Y, Nakayama K, Kuroda S, and Kubota H,	4. 巻 36
2. 論文標題 An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 109569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 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 KI, Akiyoshi Hirayama A, Soga T, and Kuroda S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kubota H.	4. 巻 1
2. 論文標題 Selective Regulation of the Insulin-Akt Pathway by Simultaneous Processing of Blood Insulin Pattern in the Liver.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods of Mathematical Oncology	6. 最初と最後の頁 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 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 NL, and Kuroda S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Single-Cell Information Analysis Reveals That Skeletal Muscles Incorporate Cell-to-Cell Variability as Information Not Noise.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 108051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108051.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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 KI, Hirayama A, Soga T, and Kuroda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Signal.	6. 最初と最後の頁 eaaz1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaz1236.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii M., Murakami Y., Karasawa Y., Sumitomo Y., Fujita S., Koyama M., Uda S., Kubota H., Inoue H., Konishi K., Oba S., Ishii S., and Kuroda S.	4. 巻 5
2. 論文標題 Logical design of oral glucose ingestion pattern minimizing blood glucose in humans.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NPJ Syst Biol Appl.	6. 最初と最後の頁 5-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-019-0108-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohigashi I., Tanaka Y., Kondo K., Fujimori S., Kondo H., Palin AC., Hoffmann V., Kozai M., Matsushita Y., Uda S., Motosugi R., Hamazaki J., Kubota H., Murata S., Tanaka K., Katagiri T., Kosako H., and Takahama Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2901-2916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawata K., Yugi K., Hatano A., Kokaji T., Tomizawa Y., Fujii M., Uda S., Kubota H., Matsumoto M., Nakayama K. I. and Kuroda S	4. 巻 24
2. 論文標題 Reconstruction of global regulatory network from signaling to cellular functions using phosphoproteomic data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 82-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi K, Fujii M., Uda S, Kubota H, Komada H, Sakaguchi K, Ogawa W, Kuroda S	4. 巻 4
2. 論文標題 Increase in hepatic and decrease in peripheral insulin clearance characterize abnormal temporal patterns of serum insulin in diabetic subjects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NPJ Syst Biol Appl.	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-018-0051-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota H., Uda S., Matsuzaki F., Yamauchi Y., and Kuroda S	4. 巻 7
2. 論文標題 In vivo decoding mechanisms of the temporal patterns of blood insulin by the insulin-AKT pathway in the liver.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Syst.	6. 最初と最後の頁 118-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cels.2018.05.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawata K., Hatano A., Yugi K., Kubota H., Sano T., Fujii M., Tomizawa Y., Kokaji T., Tanaka K. Y., Uda S., Suzuki Y., Matsumoto M., Nakayama K. I., Saitoh K., Kato K., Ueno A., Ohishi M., Hirayama A., Soga T., and Kuroda S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Trans-omic analysis reveals selective responses to induced and basal insulin across signaling, transcriptional, and metabolic networks.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 212-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.07.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawata K., Yugi K., Hatano A., Kokaji T., Tomizawa Y., Fujii M., Uda S., Kubota H., Matsumoto M., Nakayama K. I., and Kuroda S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Reconstruction of global regulatory network from signaling to cellular functions using phosphoproteomic data.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 82-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uda S., and Kubota H.	4. 巻 F134240
2. 論文標題 Sparse Gaussian graphical model with missing values.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 21st Conference of Open Innovations Association, FRUCT 2017	6. 最初と最後の頁 336-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23919/FRUCT.2017.8250201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya T., Fujii M., Matsuda N., Kunida K., Uda S., Kubota H., Konishi K., and Kuroda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 System identification of signaling dependent gene expression with different time-scale data.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Comput. Biol.	6. 最初と最後の頁 e1005913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohashi K., Fujii M., Uda S., Kubota H., Komada H., Sakaguchi K., Ogawa W., and Kuroda S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Increase in hepatic and decrease in peripheral insulin clearance characterize abnormal temporal patterns of serum insulin in diabetic subjects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NPJ Syst Biol Appl.	6. 最初と最後の頁 e1005913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-018-0051-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Matsuzaki F., Uda S., Yamauchi Y., Kubota H.
2. 発表標題 Trans-omic analysis of insulin response in the liver.
3. 学会等名 International Symposium on Evolutionary Genomics and Bioinformatics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 浩行
2. 発表標題 トランスオミクス解析を用いたマウス肝臓におけるインスリン作用の全体像の理解
3. 学会等名 第3回日本メディカルAI学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎 芙美子
2. 発表標題 肝臓インスリン応答の時系列トランスオミクス解析
3. 学会等名 2021年日本バイオインフォマティクス学会年会 第10回生命医薬情報学連合大会（IIBMP2021）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 浩行
2. 発表標題 トランスオミクス解析を用いた疾患の理解
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Kubota.
2. 発表標題 Selective regulation of the Insulin-AKT pathway by simultaneous processing of blood insulin pattern in the liver
3. 学会等名 Establishing International Research Network of Mathematical Oncology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Ito, Shinsuke Uda, Toshiya Kokaji, Akiyoshi Hirayama, Tomoyoshi Soga, Yutaka Suzuki, Shinya Kuroda and Hiroyuki Kubota
2. 発表標題 Comparison of hepatic responses to glucose perturbation between normal and obese mice using edge ontology.
3. 学会等名 Establishing International Research Network of Mathematical Oncology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuzaki F., Uda S., Yamauchi Y., Matsumoto M., Soga T., Maehara K., Ohkawa Y., Nakayama K. I., Kuroda S., Kubota H.
2. 発表標題 Integrated analysis through multiple molecular layers: transomic network dynamics. The 29th Hot Spring Harbor International Symposium, Cutting Edge of Technical Innovations in Trans-Omics.
3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松崎美子、宇田新介、山内幸代、松本雅記、曾我朋義、前原一満、大川恭行、中山敬一、黒田真也、久保田浩行
2. 発表標題 時系列トランスオミクス解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田浩行
2. 発表標題 血中インスリンパターンによる生体応答の制御
3. 学会等名 生物物理リズム若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤寛彬、宇田新介、松崎芙美子、久保田浩行
2. 発表標題 肝臓と筋肉におけるAkt経路の定量的な比較
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kubota
2. 発表標題 Regulation of insulin action by temporal patterns of insulin.
3. 学会等名 iTHEMSセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kubota.
2. 発表標題 Regulation of insulin action by temporal patterns of insulin.
3. 学会等名 JSMB2019 Conference (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kubota
2. 発表標題 In vivo decoding mechanisms of the temporal patterns of blood insulin by the insulin-AKT pathway in the liver.
3. 学会等名 1st international symposium on interdisciplinary approaches to integrative understanding of biological signaling networks, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 浩行
2. 発表標題 トランスオミクス解析を用いた生体応答のシステムの理解
3. 学会等名 科学技術未来戦略ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田 浩行
2. 発表標題 単純なネットワーク構造と入力刺激パターンが生み出す生命応答の制御
3. 学会等名 数理シグナル第3回若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田 浩行
2. 発表標題 トランスオミクス解析を用いたインスリン作用の理解
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubota H., Uda S., Matsuzaki F. and Kuroda S.
2. 発表標題 Trans-Omic analysis of the acute insulin action in the liver =Toward in vivo trans-omic analysis-
3. 学会等名 The 1st International Symposium for Trans-Omics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保田 浩行、宇田 新介、松崎 芙美子、山内 幸代、黒田 真也
2. 発表標題 インスリンパターンによる生体内シグナル分子の選択的制御
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Uda, S. and Kubota, H.
2. 発表標題 An estimation method of sparse partial correlation matrix for omics data analysis.
3. 学会等名 11th International Symposium of The Institute Network "Frontiers in Biomedical Sciences" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Uda, S. and Kubota H.
2. 発表標題 Sparse Gaussian Graphical Model with Missing values.
3. 学会等名 The 21st Conference of Open Innovations Association FRUCT. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kubota H., Fumiko M., Shinsuke, U. and Kuroda S.
2. 発表標題 Toward in vivo Trans-omic analysis
3. 学会等名 14th JHUPO Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kubota H.
2. 発表標題 Trans-omic analysis of insulin action - toward in vivo trans-omic analysis-
3. 学会等名 The 26th Hot Spring Harbor International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松崎英美子、久保田浩行
2. 発表標題 マウス肝臓におけるインスリン作用のトランスオミクス解析
3. 学会等名 第1回代謝モデリング勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 久保田 浩行ほか	4. 発行年 2021年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 338
3. 書名 レディオミクス入門	

1. 著者名 久保田 浩行ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 情報企画	5. 総ページ数 181
3. 書名 医薬品開発におけるオミクス解析技術	

1. 著者名 久保田 浩行	4. 発行年 2018年
2. 出版社 共立スマートセレクション	5. 総ページ数 149
3. 書名 生物をシステムとして理解する 細胞とラジオは同じ!?	

1. 著者名 久保田浩行, 黒田真也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 血中インスリン濃度パターンによる肝臓シグナル分子の選択的制御	

1. 著者名 鈴木 貴, 久保田 浩行 編集	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 238
3. 書名 1. はじめての数理モデルとシミュレーション	

1. 著者名 久保田浩行, 黒田真也	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 医学のあゆみ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学生体防御医学研究所 統合オミクス分野 HP
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/omics/index.html>
 九州大学生体防御医学研究所 年報
http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/mib/about_reports_j.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	宇田 新介 (Uda Shinsuke) (20599609)	九州大学・生体防御医学研究所・准教授 (17102)	
連携研究者	松崎 芙美子 (Matsuzaki Fumiko) (10631773)	九州大学・生体防御医学研究所・助教 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関