

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05582

研究課題名(和文) トランスオミクスによる疾患特異的ネットワークの同定と制御

研究課題名(英文) Identification and control of disease-specific network by trans-omic analysis

研究代表者

柚木 克之 (Yugi, Katsuyuki)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員

研究者番号：70433745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初の研究計画通り、遺伝子発現および代謝流束に関連するオミクス階層を含むトランスオミクス解析手法を確立した。この手法をマウス肝臓における代謝調節機構解明に応用し、経口グルコース負荷試験を課した健康マウスおよび肥満マウスの肝臓における多階層代謝制御ネットワーク再構築に成功した。本研究はin vivoデータを用いた例としては初の本格的トランスオミクス解析である。さらに、トランスオミクスの概念および方法論、将来の方向性を体系的に定義した総説を複数発表し、特にTrends in Biotechnology誌では2016年4月号の表紙を飾り、方法論の認知度向上につながった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が本研究を通して確立したトランスオミクスの方法論は、これまで主に哺乳類の糖代謝調節機構の全体像解明に関して成果を上げている。代謝調節機構の解明は、栄養や関連生理機能についてのより正確な理解につながり、さらに2型糖尿病など代謝疾患のメカニズム解明やその予防へとつながる。また近年、微生物によって有用物質を生産する代謝工学・発酵工学に関しても欧州を中心にトランスオミクスの応用が始まっており、代謝を調節するメカニズムに関して細胞や臓器のみならず種を超えて応用可能な方法論であることが示されつつある。したがって、トランスオミクスは広く代謝に関連する科学全般の発展に資する方法論である。

研究成果の概要(英文)：As originally planned, we have established a methodology of trans-omics that includes omics layers for gene expression and metabolic flux. This methodology was applied to characterization of metabolic regulation in the mouse liver. We successfully reconstructed a multi-layered metabolic regulatory network in the livers of wild type and obese mice subjected to oral glucose tolerance tests. This is the first full-scale trans-omics analysis using in vivo data in our attempts. In addition, we published several review articles systematically defining the concept and methodology of trans-omics, and its future direction. These review articles, particularly the one on the cover of the April 2016 issue of Trends in Biotechnology, provided further recognition of the methodology.

研究分野：システム生物学

キーワード：代謝 システム生物学 トランスオミクス 数理モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) トランスオミクス解析により、多因子代謝疾患を多階層ネットワークの破綻として理解する

質量分析計やシーケンサーの技術革新により、DNA、RNA、タンパク質、代謝物質など各オミクス階層の網羅的計測が可能となりつつある。我々は、これらの多階層オミクスデータを、情報科学的・統計学的手法を用いて階層縦断的に統合する学問領域「トランスオミクス」を提唱した(Yugi *et al.* 2014 *Cell Reports*、および「実験医学」5月号特集)。トランスオミクス解析を用いることでメカニズムの全容解明が期待できる現象の一つとして、2型糖尿病をはじめとする代謝の多因子疾患が挙げられる。例えば、2型糖尿病と密接に関係するインスリンシグナルによる糖代謝制御ネットワークは、プロテオーム階層(タンパク質のリン酸化や発現量)やメタボローム階層(代謝物質)など複数のオミクス階層にまたがる多階層ネットワークであり、2型糖尿病はこれらのオミクス階層間をつなぐ制御ネットワークの破綻として理解できる。しかし、判明しているネットワークは限られており、その全貌はいまだ不明である。このような多因子代謝疾患メカニズムの全容を解明するため、「地図」となる多階層ネットワークを多階層オミクスデータから再構築する役割がトランスオミクス解析に求められている。

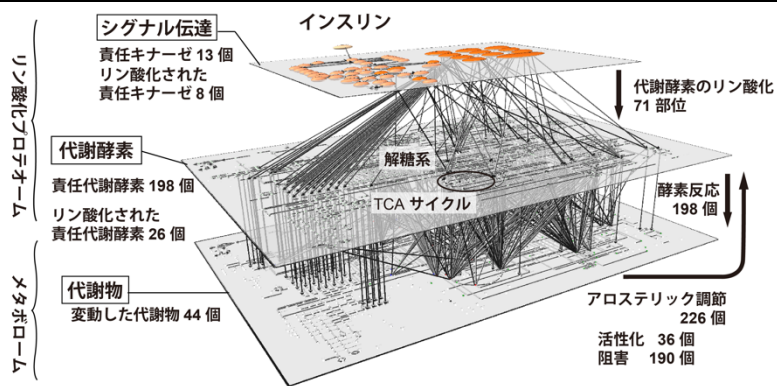


図 1. 我々が開発したトランスオミクス解析手法により再構築したインスリンによる糖代謝制御の多階層ネットワーク

(2) メタボロームとリン酸化プロテオームから成る多階層ネットワーク再構築に成功している

本研究計画の予備段階として、我々はメタボロームとリン酸化プロテオームの2階層にまたがる多階層ネットワークを再構築するトランスオミクス解析手法を開発した。インスリンで1時間刺激したFao細胞(ラット肝がん由来)から取得した時系列メタボロームデータとリン酸化プロテオームデータにこの手法を適用し、インスリンに対する短期的応答(1時間以内)を司る多階層ネットワークを再構築した(図1、Yugi *et al.* 2014 *Cell Reports*)。

(3) 多因子代謝疾患をネットワークとして理解するためには遺伝子発現の階層が必要である

上記の予備的研究では、リン酸化による短期(～1時間程度)の応答を制御する多階層ネットワークの再構築に成功したが、遺伝子発現調節による長期(1時間以上)の制御には対応していなかった。このことは時間スケールが長い他の生命現象や疾患一般のネットワークを再構築する際に制約となりうる。そこで本研究計画では現在のメタボローム、リン酸化プロテオームの2階層だけでなく、トランスクリプトーム(RNA量)および発現プロテオーム(タンパク質量)を加えた4階層をつなぐトランスオミクス解析手法を開発してこの課題を解決する。さらに、開発した手法を用いて、疾患特異的ネットワークを同定し、多剤併用療法の多因子標的および多因子バイオマーカーとなる分子群を同定する。

2. 研究の目的

(1) 目的 I: 4階層のオミクスデータから多階層ネットワークを再構築するトランスオミクス解析手法を開発する

リン酸化プロテオーム、トランスクリプトーム、発現プロテオーム、メタボロームを合わせた4階層のオミクスデータから多階層ネットワークを再構築するトランスオミクス解析手法を開発する(図2上、「ステップI」)。これにより、短期のインスリン応答のみならず、多因子代謝疾患一般のネットワーク再構築が可能となる。

(2) 目的 II: 健常マウスと代謝疾患モデルマウスの多階層ネットワークを再構築し、疾患特異的ネットワークを同定する

目的 I (ステップ I) で開発した4階層のトランスオミクス解析手法を用いて、健常マウスと代謝疾患モデルマウスのオミクスデータからそれぞれの多階層ネットワークを再構築する。両者のネットワークの差分を取り、疾患特異的に出現・欠損するネットワークを同定する(図2下、「ステップII」)。

(3) 他に類例を見ない4階層のトランスオミクス解析により新規調節経路発見が見込まれる

予備研究である2階層トランスオミクス解析(Yugi *et al.* 2014 *Cell Reports*)では、解糖系の律速酵素であるホスホフルクトキナーゼなど複数の酵素に新規調節経路が見つかった。他に類例を見ない4階層のトランスオミクス解析により、さらに多数の新規調節経路の発見が期待できる。

(4) 多因子バイオマーカーや多剤併用療法の標的をアンバイアスに同定する手法は革新的
従来のバイオマーカー探索では、候補因子(群)を ad hoc に選択し、疾病との因果関係が容易に推察できるもののみを利用することが広く行われてきた。これに対し本手法は、疾患特異的ネットワークをアンバイアスに同定し、その自然な帰結として相互に密接に連携する多因子バイオマーカーおよび多剤併用療法の多因子標的の候補を同定できるところが新規である。

3. 研究の方法

(1) ステップ I: 4 階層のオミクスデータから多階層ネットワークを再構築するトランスオミクス解析手法を開発する

予備的研究で開発した 2 階層のトランスオミクス解析手法は図 3 で示す 8 段階のうち、(i)~(v)の 5 段階から成る(Yugi et al. 2014 *Cell Reports*)。本研究では 4 階層のトランスオミクス解析を実現するため、新たに(vi)~(viii)の 3 段階を開発する。最大の特色は、濃度が有意に変動した代謝物質から出発し、その変動の根本的原因であるインスリンへとシグナルの流れをさかのぼることで多階層ネットワークを再構築するところにある。8 段階は次の通りである。(i)濃度が有意に変動した代謝物質をメタボロームデータから同定する。(ii)濃度が変動した代謝物質を基質または産物とする酵素を「責任代謝酵素」と定義し、これを代謝経路図から同定する。代謝経路図には KEGG データベース等の経路情報を用いる。(iii)責任代謝酵素のうち、リン酸化レベルが有意に変動するものを同定する。さらにリン酸化の責任キナーゼを推定する。責任キナーゼの推定には、推定できる責任キナーゼの種類の豊富さおよび実験データの裏付けなどの優位性を持つソフトウェア NetPhorest を用いる。(iv)「(iii)」で推定した責任キナーゼからシグナル伝達経路 (KEGG データベース所収) をさかのぼり、インスリンに至るまでの経路を取得する。(v)代謝物質から酵素へのフィードバック制御経路 (アロステリック調節) を再構築する。現在は、酵素データベース BRENDA から activator/inhibitor の情報を抽出してフィードバック経路の再構築に用いている。(vi)mRNA、タンパク質の発現量が変動した責任代謝酵素をトランスクリプトーム、発現プロテオームから同定する。(vii)発現量が変動した責任代謝酵素の転写因子(群)を推定する。TRANSFAC データベースより、責任代謝酵素遺伝子の転写因子結合情報を取得し、大規模データに適した統計的多重検定法である LAMP 法を適用する。統計的有意性を示した転写因子-ターゲット遺伝子関係をネットワークとしてつなぐ。LAMP 法の結果と、データベース等事前知識で知られている責任代謝酵素の転写因子リストに乖離がある場合は Network Component Analysis に基づく手法を用いる。(viii)選ばれた転写因子のうち、インスリン刺激によ

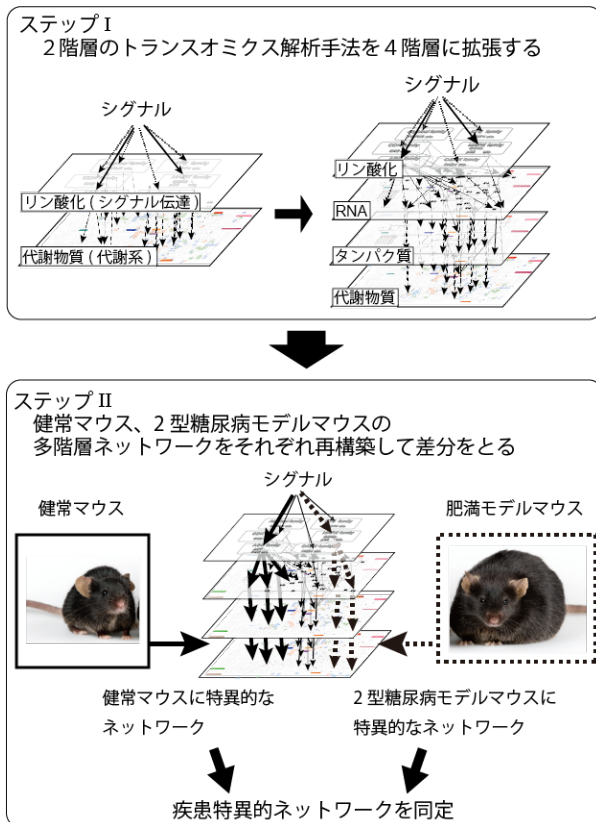


図 2. 4 階層のオミクスデータから多階層ネットワークを再構築するトランスオミクス解析手法を開発する。健康マウスと疾患モデルマウスそれぞれの多階層ネットワークを比較する。その差分ネットワークから多剤併用療法の多因子標的や多因子バイオマーカーの候補を同定する。

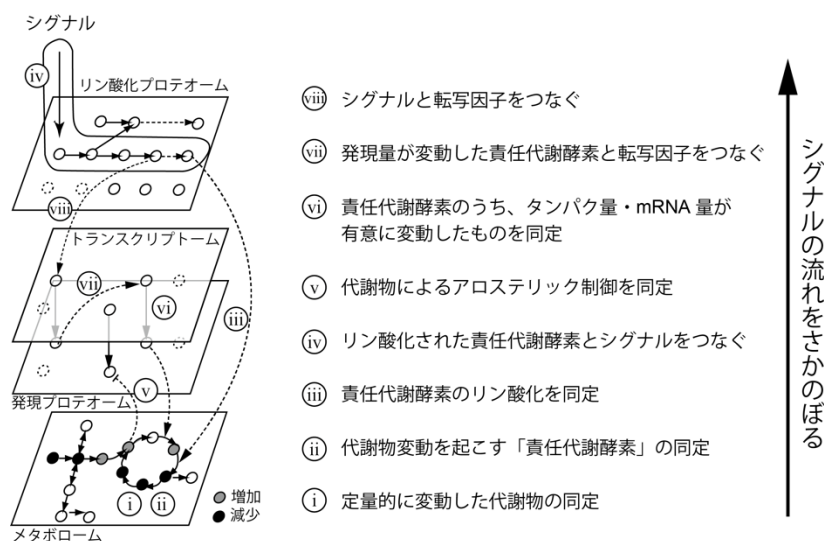


図 3. インスリン代謝制御ネットワークの再構築手法。フェノタイプである代謝物質の変動からスタートし、変動を引き起こした因子へと順次さかのぼる。

Component Analysis に基づく手法を用いる。(viii)選ばれた転写因子のうち、インスリン刺激によ

り発現量が変動した転写因子を発現プロテオームデータから、リン酸化された転写因子をリン酸化プロテオームから同定する。これらの転写因子を起点にシグナル伝達経路 (KEGG データベース所収) をさかのぼり、インスリンに至る経路を取得する。

(2) ステップII: 健常マウスと代謝疾患モデルマウスの多階層ネットワークを再構築し、疾患特異的ネットワークを同定する

健常マウスおよび代謝疾患モデルマウスに経口グルコース負荷試験を課し、肝臓・筋肉の時系列トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームをそれぞれ計測する。代謝疾患モデルマウスには *ob/ob* マウス (*leptin mutant*) 等を用いる予定である。健常・疾患両者の多階層オミクスデータにステップIで開発した4階層トランスオミクス解析手法を適用し、グルコース刺激への応答を司る多階層ネットワークを再構築する。健常・疾患両者の多階層ネットワークの比較から、疾患モデルマウス特異的なネットワークを同定し、阻害剤アッセイ等でネットワークの妥当性を実験的に確認する。さらに、疾患特異的ネットワークに属する代謝物質のリストから、バイオマーカーとなりうる代謝物質群を推定する。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

当初の研究計画通り、遺伝子発現に関連するオミクス階層を含むトランスオミクス解析手法を確立した。さらに当初予期していなかった方法論上の要請から、代謝物質の濃度のみならず変化速度を測定することの重要性が判明したため、代謝流束データを含めた統合解析手法を開発した。本研究を通して確立した解析手法は、以下のような哺乳類の糖代謝調節機構の全体像解明に関してこれまでに成果を上げている。

① 代謝流束を含むトランスオミクス解析

シドニー大学の David James 教授との共同で代謝流束とリン酸化プロテオームデータを統合する手法を開発した。マウス 3T3L1 脂肪細胞におけるインスリン作用に当該手法を応用した結果、インスリン刺激による代謝柳色増加に有意に先んじて代謝酵素リン酸化がパスウェイの各所で起こる「代謝プライミング」現象を見出した。この成果は *Cell Reports* 誌から出版された (†Krycer, †Yugi *et al.* 2017 *Cell Reports*)。代謝流束の解析技術に関してはさらに改良を進め、動的な代謝流束変化を B-スプライン法に基づく数理モデルにより予測する手法を開発した (Quek *et al.* 2020, *iScience*)。

② 遺伝子発現を含むトランスオミクス解析

トランスクリプトームおよびメタボローム、シグナル分子のリン酸化 (Western blot) の時系列データを用いて多階層ネットワークを再構築する新規トランスオミクス解析手法を開発し、ラット肝がん由来 Fao 細胞におけるインスリン作用メカニズムの解明に応用した (†Kawata, †Hatano, †Yugi *et al.* 2018 *iScience*)。特にトランスクリプトーム階層を対象とした解析からは次の2点を見出した。(i) Fao 細胞では、インスリン刺激に応答して発現量が増加する遺伝子群 (増加性遺伝子群) は高濃度インスリンに応答し、発現量が減少する遺伝子群 (減少性遺伝子群) は逆に低濃度インスリンに応答する。(ii) 増加性遺伝子群は応答が速く、減少性遺伝子群は応答が遅い。以上2点はラット生体内においても同様の傾向を確認した (Sano *et al.* 2016 *Science signaling*)。

また、リン酸化に関して、Western blot を網羅性で上回るリン酸化プロテオームによるシグナル伝達ネットワーク再構築方法を開発した (†Kawata, †Yugi *et al.* 2018 *Genes Cells*)。これを前記の解析手法 (トランスクリプトームおよびメタボローム、シグナル分子リン酸化の統合) と組み合わせることにより、リン酸化プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボロームの3つのオミクス階層にまたがる多階層ネットワークを再構築する技術基盤に目処が立った。

③ *In vivo* トランスオミクス解析

上記「②」で開発した手法をマウス肝臓における代謝調節機構解明に応用し、経口グルコース負荷試験を課した健常および代謝疾患モデルマウス肝臓の多階層ネットワーク再構築に成功した (Kokaji *et al.*, bioRxiv)。本研究は *in vivo* データを用いた初の本格的トランスオミクス解析である。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

トランスオミクスの概念および方法論、将来の方向性を体系的に定義した総説を複数発表し、特に *Trends in Biotechnology* 誌では 2016 年 4 月号の表紙を飾り、方法論の認知度向上につながった。また、上記の論文の成果は国際システム生物学会 (International Conference on Systems Biology) をはじめとする国内外の学会にて口頭発表に採用されたほか、一部は招待講演の機会を得た。

トランスオミクス解析による代謝調節機構の全体像解明は、栄養や関連生理機能のより正確な理解につながり、さらに2型糖尿病など代謝疾患のメカニズム解明やその予防へとつながる。また近年、微生物によって有用物質を生産する代謝工学・発酵工学に関しても欧州を中心にトランスオミクス解析の応用が始まっており、代謝を調節するメカニズムに関して細胞や臓器のみならず種を超えて応用可能な方法論であることが示されつつある。したがって、トランスオミクスは広く代謝に関連する科学全般の発展に資する方法論である。

(3) 今後の展望

今後は健常・疾患モデルそれぞれの多階層ネットワークを詳細に比較し、バイオマーカー候補分

子や新規の薬剤標的候補分子を探索する。健常マウス特異的なネットワークは疾患に対して抑制的に作用し、疾患モデル特異的なネットワークは疾患の亢進に関連すると予想される。これらのネットワークの妥当性・動的特性を阻害剤等の実験的手法および数理モデルにより確認したい。また、これまで GWAS (Genome-Wide Association Study; ゲノムワイド関連解析) 等により得られている遺伝的疾患マーカーの背後にある分子的基盤を予測する手法として、GWAS とトランスオミクスとの融合による、メカニスティックな疾患メカニズムの解析技術を開発する。

<引用文献>

- ① Yugi *et al.*, Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data, ***Cell Reports***, 8(4):1171-83.
- ② Kokaji *et al.*, Trans-omic analysis reveals allosteric and gene regulation-axes for altered glucose-responsive liver metabolism associated with obesity, ***bioRxiv***, posted in 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/653758>

※文中引用した他の文献については「5.主な発表論文等」を参照されたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Quek Lake-Ee, Krycer James R., Ohno Satoshi, Yugi Katsuyuki, Fazakerley Daniel J., Scalzo Richard, Elkington Sarah D., Dai Ziwei, Hirayama Akiyoshi, Ikeda Satsuki, Shoji Futaba, Suzuki Kumi, Locasale Jason W., Soga Tomoyoshi, James David E., Kuroda Shinya	4. 巻 23
2. 論文標題 Dynamic 13C Flux Analysis Captures the Reorganization of Adipocyte Glucose Metabolism in Response to Insulin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100855 ~ 100855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100855	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 Yugi Katsuyuki, Ohno Satoshi, Krycer James R., James David E., Kuroda Shinya	4. 巻 15
2. 論文標題 Rate-oriented trans-omics: integration of multiple omic data on the basis of reaction kinetics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Systems Biology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.coisb.2019.04.005	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 該当する
1. 著者名 Kawata Kentaro, Yugi Katsuyuki, Hatano Atsushi, Kokaji Toshiya, Tomizawa Yoko, Fujii Masashi, Uda Shinsuke, Kubota Hiroyuki, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I., Kuroda Shinya	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 to 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) https://doi.org/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 Kawata Kentaro, Hatano Atsushi, Yugi Katsuyuki, Kubota Hiroyuki, Sano Takanori, Fujii Masashi, Tomizawa Yoko, Kokaji Toshiya, Tanaka Kaori Y., Uda Shinsuke, Suzuki Yutaka, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I., Saitoh Kaori, Kato Keiko, Ueno Ayano, Ohishi Maki, Hirayama Akiyoshi, Soga Tomoyoshi, Kuroda Shinya	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) doi: 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 Yugi Katsuyuki, Kuroda Shinya	4. 巻 8
2. 論文標題 Metabolism as a signal generator across trans-omic networks at distinct time scales	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Systems Biology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.12.002	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 柚木克之, 角田達彦, 黒田真也	4. 巻 33
2. 論文標題 GWASをトランスオミクスで読み解く	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 遺伝子医学Mook	6. 最初と最後の頁 127 ~ 136
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 無
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 Krycer James R., Yugi Katsuyuki, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Dynamic Metabolomics Reveals that Insulin Primes the Adipocyte for Glucose Metabolism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3536 ~ 3547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.085	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 Yugi Katsuyuki, Kuroda Shinya	4. 巻 4
2. 論文標題 Metabolism-Centric Trans-Omics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Systems	6. 最初と最後の頁 19 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.01.007	査読の有無 無
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 Sano Takanori, Kawata Kentaro, Ohno Satoshi, Yugi Katsuyuki, Kakuda Hiroaki, Kubota Hiroyuki, Uda Shinsuke, Fujii Masashi, Kunida Katsuyuki, Hoshino Daisuke, Hatano Atsushi, Ito Yuki, Sato Miharuru, Suzuki Yutaka, Kuroda Shinya	4. 巻 9
2. 論文標題 Selective control of up-regulated and down-regulated genes by temporal patterns and doses of insulin	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 ra112 ~ ra112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaf3739	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 Yugi Katsuyuki, Kubota Hiroyuki, Hatano Atsushi, Kuroda Shinya	4. 巻 34
2. 論文標題 Trans-Omics: How To Reconstruct Biochemical Networks Across Multiple 'Omic' Layers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Trends in Biotechnology	6. 最初と最後の頁 276 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.12.013	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi, James R. Krycer, Shinya Kuroda, David E. James
2. 発表標題 Dynamic metabolomics and phosphoproteomics reveals that insulin primes the adipocyte for glucose metabolism
3. 学会等名 19th International Conference on Systems Biology, Lyon, France
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 統合オミクス解析の現状と未来
3. 学会等名 味の素株式会社 イノベーション研究所 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi
2. 発表標題 Trans-omic analysis reveals fed and fasting insulin signal across phosphoproteome, transcriptome, and metabolome
3. 学会等名 The 1st International Symposium for Trans-Omics, Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi
2. 発表標題 A trans-omic reconstruction of insulin-dependent regulatory networks for metabolism
3. 学会等名 The 4th International Symposium of Gunma University Initiative for Advanced Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi
2. 発表標題 Reconstruction of insulin-dependent metabolic regulatory networks from phosphoproteome and metabolome data
3. 学会等名 RIKEN IMS - Japan Society for Immunology International Symposium on Immunology 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi
2. 発表標題 Dynamic metabolomics reveals that insulin primes the 16 adipocyte for glucose metabolism
3. 学会等名 From Single- to Multiomics: Applications and Challenges in Data Integration (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 動的13C-メタボロミクスおよびリン酸化プロテオミクスの統合解析により明らかとなった脂肪細胞の代謝プライミング機構
3. 学会等名 第42回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 トランスオミクス解析による多階層代謝制御ネットワークおよび薬剤応答ネットワークの再構築
3. 学会等名 東北大学東北メディカル・メガバンク機構・臨床メ タボロミクスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 トランスオミクス解析によるインスリン代謝制御ネットワークの再構築
3. 学会等名 第 63 回 質量分析総合討論会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 トランスオミクス解析によるインスリン代謝制御ネットワークの再構築
3. 学会等名 第42回BMSコンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Katsuyuki Yugi
2. 発表標題 Reconstruction of a 'trans-omic' network of insulin signal from phosphoproteome and metabolome data
3. 学会等名 16th International Conference on Systems Biology (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 トランスオミクス解析によるインスリン代謝制御ネットワークの再構築
3. 学会等名 第 40 回日本医用マスペクトル学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柚木克之
2. 発表標題 トランスオミクス解析によるインスリン代謝制御ネットワークの再構築
3. 学会等名 日本プロテオーム学会 2015 年会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 多階層網羅的データに基づく細胞内分子間ネットワーク自動推定法	発明者 柚木克之、久保田浩行、黒田真也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6188121	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

Australian Biochemist 4月号
<https://www.asbmb.org.au/magazine/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----