

領域略称名：代謝統合オミクス
領域番号：3901

令和元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）」
に係る中間評価報告書

「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

令和元年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

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	11
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	13
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	18
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	20
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	21
9. 総括班評価者による評価	22
10. 今後の研究領域の推進方策	24

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
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	4
A01 計	17H06301 がん細胞の代謝アダプテ ーション	平成 29 年度 ～ 令和 3 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 眞里子	大阪大学・たんぱく質研究所・教授	2
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・情報科学研究科・教授	5
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	5
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・医学研究院・教授	6
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	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	10
総括・計画研究 計 9 件					
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	6

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	7
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	4
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(藤沢)・特任講師	3
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(藤沢)・特任教授	3
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・医学部・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	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員	3
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	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームリーダー	3
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	3
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・医学系研究科・教授	2
A02 公	18H04799 キノームの機能制御メカ	平成30年度 ～	杉山 直幸	京都大学・薬学研究科・准教授	3

	ニズムの解明	令和元年度			
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
公募研究 計 14 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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）。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）。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目指す。

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を創出する。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

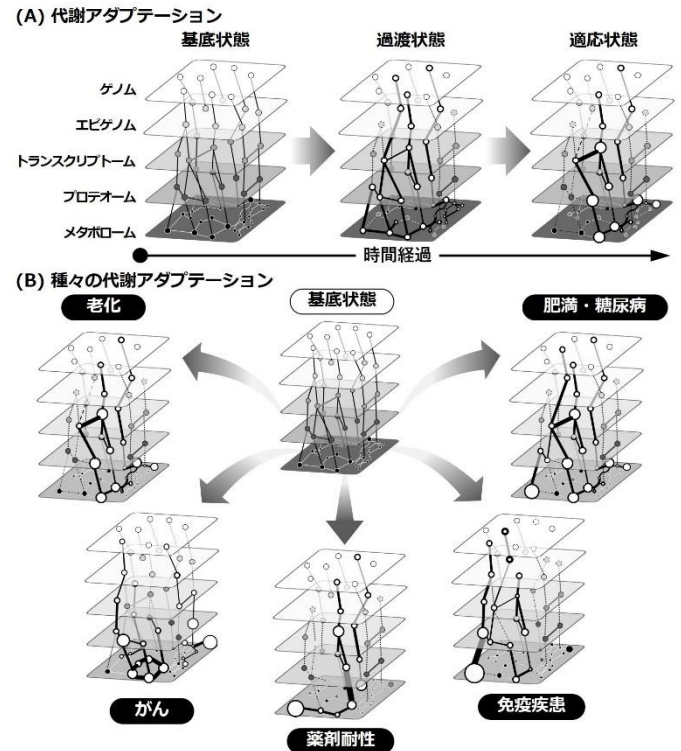


図 トランスオミクスから見た代謝アダプテーション。

(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。

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する。

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する。

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。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する。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読み解く。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読み解く。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行う。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である。

本領域の重要性・発展性

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概念として捉えることでできる。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されれば、当該分野での我が国のリーダーシップの確保が期待できる。

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。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、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。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

【A01】 代謝アダプテーション

黒田班(連携: 柚木)は2型糖尿病の代謝アダプテーションの解析における基盤技術として、ラット肝がん由来のFAO細胞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確立を行った

(iScience 2018, Genes Cells 2018)。こちらの技術を用い、野生型および肥満モデルマウス (*ob/ob*)の各臓器におけるトランスオミクスの時系列データから、糖負荷による代謝アダプテーションのトランスオミクスネットワークを同定することを試みた。まずはインスリンが最初に作用する肝臓でのメタボローム解析・トランスクリプトーム解析(**鈴木班との共同研究**)・シグナル分子、血中のメタボロームの大規模時系列データを測定した(トランスオミクスを測る)。これらのデータを用いて、糖負荷に対して増加あるいは減少する糖応用分子を大規模に同定した(**宇田班との共同研究**)。経路データベースと組み合わせることにより、野生型マウス及び肥満マウスの肝臓の糖応答代謝反応の制御トランスオミクスネットワークを構築した(トランスオミクスを繋ぐ)。野生型マウスでは、代謝反応の多くが基質あるいはアロステリック制御因子としての代謝物により早く制御されていた。遺伝子発現による代謝反応制御では、Akt制御下の代謝酵素による制御が多く見られ、Srebf制御下遺伝子によりコレステロール合成は早く制御されていた。一方、肥満マウスでは代謝物による代謝反応の制御の多くが失われており、代わりにERK直下の遺伝子発現による遅い代謝反応制御が活性化されることが明らかとなった。野生型マウスと肥満マウス間で共通に保存されている制御経路は一部糖リン酸による制御など限定的であった。トランスオミクス解析により、野生型マウスと肥満マウスの肝臓では代謝制御の方法が大きく異なることが明らかとなった(トランスオミクスを読み解く)(投稿中)。

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であるiMPAQTシステムおよびそのオペレーティング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)。ヒト由来正常細胞株であるTIG-3(肺由来線維芽細胞)にhTert、SV40 ER、c-Myc(または活性化変異Ras、Akt1)をレトロウイルスベクターで導入し、トランスフォームさせたTSM(またはTSR、TSA)株を作出した。これらの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。タンパク質を網羅的に測定するだけでなく、その上流に位置するトランスクリプトーム解析や(**大川班との共同研究**)、その結果として変動する代謝物の網羅測定も同時に施行した(**馬場班との共同研究**)。さらに微分方程式モデルを用いてシミュレーションを行い、がんにおける代謝特性の抽出を行い(**宇田班との共同研究**)、さらにラット肝がん由来のFAO細胞を用いてトランスオミクス解析を行った(iScience 2018, Genes Cells 2019)(**黒田班との共同研究**)。またRasによるがん化と老化の差異について、全タンパク質測定からその特徴を解析した(**中山啓子班との共同研究**)。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, Cancer Cell 2018, Nat. Commun. 2017, JCI Insight 2019)。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(Cancer Cell 2017, Mol. Cell 2017, Cancer Res. 2018)、これは本研究が大きく展開して特別推進研究に採択される原動力となった。

岡田班(連携: 久保)は、アトピー性皮膚炎(AD)モデルマウスを用い、時系列トランスクリプトーム解析を進めた。その結果、炎症の発症はSTAT3欠損による皮膚バリアの破綻をきっかけとして生じるものの、その悪性化と慢性化は細菌感染により引き起こされ、細菌感染がない場合には皮膚バリアは速やかに回復することが明らかになった。また細菌感染時には、Th2依存的な炎症の活性化ループがNF- κ B転写因子により形成され、疾患発症の引き金として働くことがわかった(投稿中)。これらの実験結果をもとに、久保、インペリアル・カレッジ・ロンドンの田中玲子らとともに、ヒトのAD発症を説明する数理モデルを構築した(J. Allergy Clin. Immunol. 2017)。この数理モデル解析により、炎症疾患における上皮組織バリア、環境因子、免疫応答の動的な制御を明らかにした。さらに、炎症におけるNF- κ Bの転写制御に注目し、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（**鈴木班との共同研究**）。これまでの解析により、NF- κ B 標的遺伝子が強く発現するためには、エンハンサー領域のクロマチンが大きく開き、その領域に NF- κ B が多数結合することが必要であることがわかった。さらに、このことから、転写因子結合量をパラメータとして使用し、遺伝子の発現量を定量的に予測する数理モデルを構築した（revision 中）。以上の領域内研究者との連携のほかに、領域外研究者ともオミクスに関する連携を進め、医薬基盤研の今井由美子らとともに、インフルエンザ重症化における神経ペプチドの影響について、トランスクリプトーム解析により明らかにした(Nat. Microbiol. 2019)。

松田班(連携:清水、戸谷、平井)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に注目した。そこで、糖リン酸類を完全分離可能な分析法を開発し、がん細胞の代謝フラックス推定精度を従来よりも 10 倍以上向上させることに成功した (Metab. Eng. 2018) (トランスオミクスを測る)。これらの技術を用い、抗がん剤(パクリタキセル、タモキシフェン)、代謝阻害剤(ロテノン)を処理したヒト乳がん細胞株(MCF7)の短期的な代謝アダプテーションのデータ取得を行った。メタボローム (**馬場班との共同研究**)・プロテオーム(**黒田班との共同研究**)・トランスクリプトーム (**岡田班との共同研究**)のデータ取得、解析等を行った。これまでに、有糸分裂が阻害された MCF-7 細胞は ATP 生産量向上のために代謝リワイアリングを起こしていることを明らかにした (Mass Spectrometry 2018) (トランスオミクスを読み解く)。トランスオミクス繋ぐ、読み解く解析手法の構築は、データの集積が先行していた代謝工学分野(微生物)で主に行った。細胞内代謝物濃度値から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)。また、トランスオミクスデータを用いた新規数理代謝モデル構築法(アンサンブルモデリング法)を開発した。光合成微生物の数理代謝モデルを解析し、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(分担:梅山)は、新規エピゲノム解析技術の開発を行った。PBATは世界最高の感度と精度を有する独自の全ゲノムバイサルファイトシーケンス (WGBS) 技術である。しかし、PBATには、①ライブラリ断片長が短い、②極微量解析時にマッピング率が低下する、③GC含量の低い領域のカバレッジが低い、という欠点がある。これらはいずれもPBATでアダプタ付加反応のために採用されていた2回のランダムプライミングに起因する。そこでランダムプライミングに代わる方法として、バイサルファイト変換で生じた一本鎖DNA (ssDNA) に効率よくアダプタを付加する反応の開発に取り組んだ。ssDNA同士の結合を触媒できる酵素はRNAリガーゼであるが、ssDNA同士の連結効率はRNA同士ほどには高くない。そこで非酵素的方法を検討し、DNAポリメラーゼが乗り越え可能なトリアゾール連結に着目した。その結果、末端デオキシヌクレオチド転移酵素 (TdT) を用いて3'末端にアジド化ddGMPを取り込ませたssDNAと5'-エチニル化オリゴをクリックケミストリーでトリアゾール連結する独自のTCS ligationを有機化学者との共同研究によって開発した (三浦ら、Nucleic Acids Res, 2018)。更にこれにヒントを得て、TdTを用いて3'末端に数残基のrAMPを取り込ませたssDNAと5'-リン酸化オリゴをRNAリガーゼで効率的に連結するTACS ligationも開発した。PBATにおける2回目のランダムプライミングをTACS ligationで置換したtPBATは上記の欠点①と②が克服され、データの質と量が大幅に改善された (Nucleic Acids Res 2019)。tPBATを用いて2型糖尿病 (**黒田班との共同研究**) や腸管オルガノイド (**福田班との共同研究**) のメチローム解析を行った。一方、新しいクロマチン構造解析法として、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 2018, CPMB 2018)。

鈴木班では、1)領域内各研究班にシーケンス解析プラットフォームを提供する；またそれと同時に、2)独自に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を試みている。特に代謝阻害剤である抗がん剤がどのように遺伝子発現制御ネットワークに摂動を及ぼすか、その定式化と効果予測可能性を検証している。1)に関しては、鈴木班は総括班支援として**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ともなうがん悪液質へのアダプテーション現象について、次世代シーケンサーを用いた一連のトランスクリプター

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、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現在、論文投稿を準備している。2)に関しては今年度までに、シングルセル解析技術を転用することで安価・高効率にRNA Seq/ATAC Seqライブラリーを構築する方法を開発し、肺腺がん培養細胞パネルについて一連のトランスクリプトームとエピゲノムデータの収集を行った。23種の細細胞株、100種類の薬剤について薬剤摂動を加えた合計3,240のRNA-seqライブラリーと3,393 ATAC-seqライブラリーより得られた多層オミクスデータから遺伝子発現制御ネットワークを構築し、その応答責任モジュールを同定した。薬剤ごとにその効率的な制御点を同定、将来の抗がん剤開発シーズ探索の基礎データとし、現在、その具体的な有用性を検証している。

馬場班 (分担:山田, 和泉, 相馬) は、絶対定量値を取得可能とし、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。その結果、現在までに「親水性代謝物を対象とした定量メタボローム分析」、「疎水性代謝物を対象とした定量リピドーム分析」、「極微量成分である酸化脂質分析」に資する顕著な成果が得られている。親水性代謝物は極性、電荷特性、分子量といった物性の範囲が幅広いため、包括的かつ実用的な測定には至っていない。我々はイオンクロマトグラフィータンデム質量分析 (IC/MS/MS) あるいは親水性相互作用/陰イオン交換クロマトグラフィータンデム質量分析 (HILIC/AEX/MS/MS) による新しい親水性代謝物分析法を提唱し、従来法よりも感度、再現性、網羅性に優れていることを実験的に示した。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)」を日常的に運用可能なコストで生産・調整するための技術開発として、大腸菌を用いたSILIS生産系構築と最適化に取り組んだ結果、主要な親水性代謝物において高い¹³Cラベル化率を担保した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MSプローブの開発として、LC/HRMS/MSを用いて、脂質由来高反応性断片化アルデヒド体の構造解析技術開発に取り組んだ。その結果、数十種類の脂質断片化アルデヒドの同定に成功した。そのほとんどはこれまでに報告例のない化学種であり、さらに生成した脂質断片化産物は、由来する脂肪酸末端構造に応じて、共通もしくは特徴的な化学構造を有することが分かった。この他、超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析と*in silico*多重反応モニタリングライブラリーによるワイドターゲット定量リピドーム分析法の開発に取り組んだ結果、中性脂質から極性脂質までの幅広い脂質クラス22種をわずか20分で分離分析することに成功した。**岡田班、松田班、河岡班、堀之内班と共同研究**を行っている。

角田班が研究期間内に明らかにしようとしていることは、トランスオミクス解析の手法を提案・開発し、疾患特異的機序を探ることである。データ駆動型解析手法の開発、各応用に合わせたモジュール開発、実データによる実証と現象の解析を目標とする。トランスオミクス解析の方法論とし、知識型、因果・階層型、統合型の3種類の方法を検討する。(1) 知識型、因果・階層型、統合型の3種類のトランスオミクス統計解析方法の開発と実証、(2) 統計的解析による疾患の多因子バイオマーカーや多因子標的分子の候補の推定、(3) がん転移、炎症疾患、糖代謝、薬剤選択のアダプテーション解明と医学応用基盤の構築を目的とする。現在まで、知識型とし、アノテーションによる因子候補の制約・絞り込みを行う方法を開発した。そのために発現とエピゲノムやTF結合、SNP/SNV/変異などの公共DBを用いた。因果・階層型とし、様々な細胞種の組織特異的なゲノム配列と遺伝子発現の階層構造を用いてトランスオミクス解析を行う方法、発現から免疫細胞プロファイルを推定する方法、ゲノム配列データからタンパク質・アミノ酸配列構造・修飾を高精度に予測する手法を開発した

(Scientific Reports 2018, BMC Genomics 2019)。統合型とし、タンパク質間相互作用、パスウェイ、ネットワークによって分子間相互作用を統合して解析する方法、またヒト-マウスオルソログテーブルによる種間統合を実現した。知識表現として、経路マッピング、分子ネットワーク、知識グラフの3つのアプローチについて論じた (Briefings in Bioinformatics 2018)。開発した手法を用いた実データの解析として、従来のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を発展させ、遺伝子発現などのオミクスデータとの統合、大規模国際化、分子データベース統合による機能メカニズムの解明という新しい方法論を展開し、アルツハイマー (Human Genetics 2018)、薬剤安全性予測 (Life Science Alliance 2018) で成果をあげた。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査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、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

【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。これにより、当該モデルマウスがいかなる疾患・形質のモデルなのかを決定できると見込まれる。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

【A01】代謝アダプテーション

計画研究

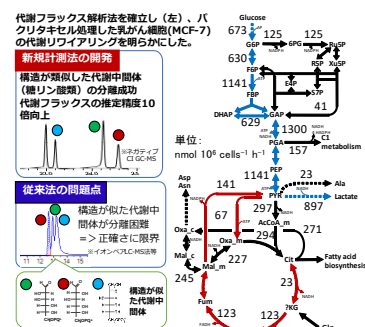
トランスオミクスを測る、繋ぐ、読み解く解析手法の確立(黒田班) (iScience, 2018)

代謝アダプテーションの解析における基盤技術として、トランスオミクスを測る、繋ぐ、読み解く解析手法の確立を行った(図)。FAO 細胞をインスリン刺激し、細胞から抽出した RNA、代謝物量の時間波形を、トランスクリプトーム(鈴木班)、メタボローム計測により網羅的に取得し、シグナル分子のリン酸化などを western blotting により計測して、インスリン刺激に対して応答する遺伝子、リン酸化タンパク質、代謝物を同定し、インスリンに反応する遺伝子の発現を制御する転写因子を推定した(宇田班)。またリン酸化タンパク質からインスリンのシグナル伝達ネットワークを同定し、インスリン刺激に対して応答する遺伝子の制御ネットワークを構築した。インスリン濃度に対する感受性を調べると、細胞が高いインスリン濃度に対しては転写因子を介した遺伝子発現制御を主に行い、低いインスリン濃度に対しては糖代謝を主に制御することがわかった。



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に注目した(図)。(株)島津製作所と共同で新たな分析法を開発し、糖リン酸類の完全分離と、その同位体標識率を正確に計測可能とし、がん細胞の代謝フラックス推定制度を従来よりも 10 倍以上向上させることに成功した。本法を用いて抗がん剤(パクリタキセル処理)したヒト乳がん細胞株(MCF7)の代謝リワイアリングを中心代謝ワイドに解明し(馬場班、黒田班)、有糸分裂が阻害された MCF-7 細胞は ATP 生産量向上のための代謝アダプテーションを起こしていることを明らかにした。



公募研究

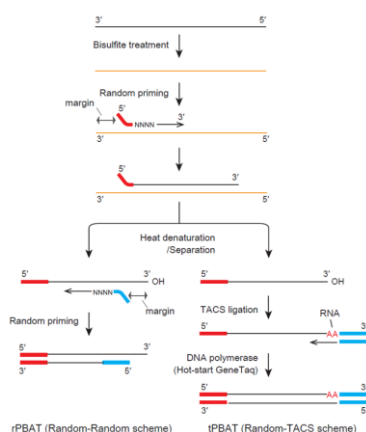
メタボロゲノミクスアプローチの確立と食を介した腸内環境変動がもたらす代謝アダプテーションの解析をした(Int. J. Mol. Sci., 2018)(福田班)。

【A02】トランスオミクス解析技術開発

計画研究

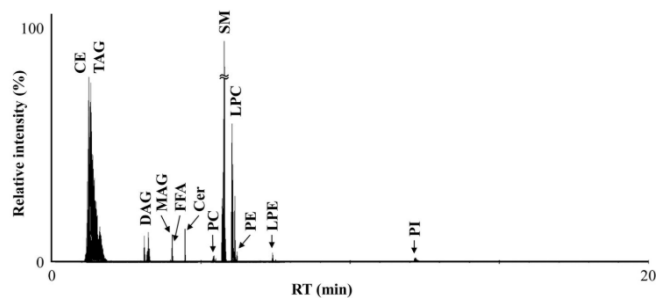
新規一本鎖 DNA 連結技術による高性能メチロームシーケンス法(伊藤班) (Nucleic Acids Res. 2019)

世界最高のメチロームシーケンス技術 PBAT には、①ライブラリ断片長が短い、②極微量解析時にマッピング率が低下する、③低 GC 含量領域のカバレッジが低い、という欠点が残されていた。これらはいずれもアダプタ付加に利用する 2 回のランダムプライミングに起因するので、これに代わる効率的 ssDNA 連結法の開発に取り組んだ。ssDNA の連結を触媒できるのは RNA リガーゼであるが、その効率は RNA 同士の連結ほどには高くない。しかし、3'末端にリボヌクレオチドを付加した ssDNA はあたかも RNA と同等のよい基質となることを見出した。この発見に基づき、TdT を用いて 3'末端に数残基の rAMP を取り込ませた ssDNA と 5'-リン酸化オリゴを RNA リガーゼで効率的に連結する TACS ligation を開発した(図)。2 回目のランダムプライミングを TACS ligation で置換した tPBAT によって上記の欠点①と②が克服され、WGBS データの質と量の大幅改善に成功した。



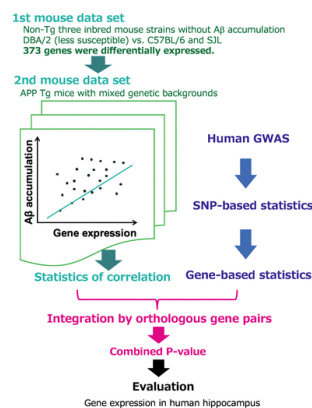
疎水性代謝物を対象とした定量リポドーム分析技術開発(馬場班) (J. Lipid Res., 2018)

超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析 (supercritical fluid chromatography triple-quadrupole mass spectrometer、SFC/QqQMS) と in silico 多重反応モニタリング (multiple reaction monitoring、MRM) ライブラリーによるワイドターゲット定量リポドーム分析法の開発に取り組んだ (図)。質量分析計の最大の弱点である定量性の問題を克服するために、まず、脂質クラスごとに内部標準物質を設定し、内部標準物質と個々の脂質分子を共溶出させるクロマト分離条件を用いることで、脂質クラス内の個々の脂質分子のマトリクス効果を一齐に標準化する方法論を考案した (NP-SFC/QqQMS)。さらに、NP-SFC/QqQMS 分析条件を検討したところ、エチレン架橋型ハイブリッドシリカ粒子にジエチルアミン (diethylamine、DEA) を修飾したカラムを用いることで、中性脂質から極性脂質までの幅広い脂質クラス 22 種をわずか 20 分で分離分析することに成功した。また、各脂質クラスの代表的な脂質分子を対象として添加回収試験を行ったところ、回収率は 64.9~103.5%であり、当該手法が定量性の高い分析法であることが示された。



ヒト GWAS とマウストランスクリプトームのトランスオミクス統合解析によるアルツハイマー病遺伝子発見 (黒田班) (Human Genetics, 2018)

開発した手法を用いた実データの解析として、従来のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を発展させた。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)。マウスで各遺伝子の発現量と A β 蓄積量との相関係数の P 値を出し、日本人のアルツハイマー病の GWAS データを活用し、SNP 単位の統計量を遺伝子単位の統計量の P 値に変換した。マウスとヒトとの同祖遺伝子ペアで結合し、逆正規法により、マウスとヒトからの P 値から統合 P 値を計算した。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。この方法論は波及効果が高く、黒田班とのヒト GWAS とマウス代謝による糖尿病の共同研究の下地ともなるものである。



公募研究

単一細胞エピゲノム解析手法を確立した (Nat. Cell Biol., 2019) (大川班)。

ヘリコバクター・ピロリ菌株のプロテオーム発現プロファイルを解析した (Genes Cells, 2019) (杉山班)。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- ・論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- ・別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- ・補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- ・一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【発表論文】140 本から抜粋

A01 計画研究

1. ◎▲Reconstruction of global regulatory network from signaling to cellular functions using phosphoproteomic data. Kawata, K., Yugi, K., Hatano, A., Kokaji, T., Tomizawa, Y., Fujii, M., Uda, S., Kubota, H., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., *Kuroda, S. *Genes to Cells*, 査読有 24:82-93 (2019)
2. ◎▲Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. Muto, Y., Moroishi, T., Ichihara, K., Nishiyama, M., Shimizu, H., Eguchi, H., Moriya, K., Koike, K., Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y., *Nakayama, K. I. *Journal of Experimental Medicine*, 査読有 216:950-965 (2019)
3. ◎▲Prevention of cancer dormancy by Fbxw7 ablation eradicates disseminated tumor cells. Shimizu, H., Takeishi, S., Nakatsumi, H., *Nakayama, K. I. *JCI Insight*, 査読有 4: pii: 125138 (2019)
4. ◎▲Transomics data-driven, ensemble kinetic modeling for system-level understanding and engineering of the cyanobacteria central metabolism. Nishiguchi, H., Hiasa, N., Uebayashi, K., Liao, J., Shimizu, H., *Matsuda, F. *Metabolic Engineering*, 査読有 52:273-283 (2019)
5. ◎▲Signal-dependent regulation of early-response genes and cell cycle: a quantitative view. Imoto H. & *Okada M. *Current Opinion in Systems Biology*, 査読有 15:100-108 (2019)
6. ▲Trans-omic Analysis Reveals Selective Responses to Induced and Basal Insulin across Signaling, Transcriptional, and Metabolic Networks. 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. *iScience*, 査読有 7, 212-229 (2018)
7. ▲*In Vivo* Decoding Mechanisms of the Temporal Patterns of Blood Insulin by the Insulin-AKT Pathway in the Liver. Kubota, H., Uda, S., Matsuzaki, F., Yamauchi, Y., and *Kuroda, S. *Cell Sys.*, 査読有 7, 118-128.e3 (2018)
8. ▲Increase in hepatic and decrease in peripheral insulin clearance characterize abnormal temporal patterns of serum insulin in diabetic subjects. Ohashi, K., Fujii, M., Uda, S., Kubota, H., Komada, H., Sakaguchi, K., Ogawa, W., and *Kuroda, S. *NPJ Syst. Biol. Appl.*, 査読有 4, 14 (2018)
9. ▲Metabolism as a signal generator across trans-omic networks at distinct time scales. *Yugi, K. and *Kuroda, S. *Curr. Opin. Sys. Biol.*, 査読有 8, 59 - 66 (2018)
10. ◎▲The autism-related protein CHD8 cooperates with C/EBPβ to regulate adipogenesis. Kita, Y., Katayama, Y., Shiraiishi, T., Oka, T., Sato, T., Suyama, M., Ohkawa, Y., Miyata, K., Oike, Y., Shirane, M., Nishiyama, M., *Nakayama, K. I. *Cell Rep.*, 査読有 23:1988-2000 (2018)
11. ▲Sugar phosphate analysis with base line separation and soft ionization by gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry improves flux estimation of bidirectional reactions in cancer cells. Okahashi, N., Maeda, K., Kawana, S., Iida, J., Shimizu, H., *Matsuda, F. *Metabolic Engineering*, 査読有 51:43-49 (2018)
12. ▲Comparative analysis of fermentation and enzyme expression profiles among industrial *Saccharomyces cerevisiae* strains. Kiyoka Uebayashi, Shimizu, H., *Matsuda, F. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 査読有 102:7071-7081 (2018)
13. ▲¹³C-metabolic flux analysis of ethanol-assimilating *Saccharomyces cerevisiae* for S-adenosyl-L-methionine production. Hayakawa, K., Matsuda, F., *Shimizu, H. *Microbial Cell Factories*, 査読有 17:82 (2018)
14. ▲Mass spectrometry-based method to study inhibitor-induced metabolic redirection in the central metabolism of cancer cells. Araki, C., Okahashi, N., Maeda, K., Shimizu, H., *Matsuda, F. *Mass Spectrometry*, 査読有 7:A0067 (2018)
15. ▲Metabolic engineering of a mevalonate-producing *Escherichia coli* strain based on thermodynamic analysis. Nagai, N., Masuda, A., Toya, Y., Matsuda, F., *Shimizu, H. *Metabolic Engineering*, 査読有 47:1-9 (2018)
16. Using metabolome data for mathematical modeling of plant metabolic systems. *Hirai, Y. M., Shiraiishi, F. *Current Opinion in Biotechnology*, 査読有 54:138-144 (2018)

17. ©▲ Hunt for the tipping point during endocrine resistance process in breast cancer by dynamic network biomarkers. Liu R., Wang J., Ukai M., Sewon K., Chen P., Suzuki Y., Wang H., Aihara K., *Okada-Hatakeyama M. & *Chen L. *Journal of Molecular Cell Biology*, 査読有 Nov 1. doi: 10.1093/jmcb/mjy059 (2018)
18. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signaling in KB and yumoto cells. *Tabata S, Yamamoto M, Goto H, Hirayama A, Ohishi M, Kuramoto T, Mitsunashi A, Ikeda R, Haraguchi M, Kawahara K, Shinsato Y, Minami K, Saijo A, Toyoda Y, Hanibuchi M, Nishioka Y, Sone S, Esumi H, Tomita M, Soga T, *Furukawa T, Akiyama S. *Scientific Reports*, 査読有 8: 6760 (2018)
19. Development of a sheathless CE-ESI-MS interface. *Hirayama A, Abe H, Yamaguchi N, Tabata S, Tomita M, Soga T. *Electrophoresis*, 査読有 39: 1382-1389 (2018)
20. ▲Dynamic Metabolomics Reveals that Insulin Primes the Adipocyte for Glucose Metabolism. Krycer, J.R., Yugi K., Hirayama, A., Fazakerley, D.J., Scalzo, L. Q. R., Ohno, S., Hodson, M. P., Ikeda, S., Shoji, F., Suzuki, K., Domanova, W., Parker, B. L., Nelson, M. E., Humphrey, S. J., Turner, N., Hoehn, K. L., Cooney, G. J., Soga, T., *Kuroda, S., and *James, D.E. *Cell Rep.*, 査読有 21 (12), 3536–3547 (2017)
21. Metabolism-Centric Trans-Omics. Yugi, K. and *Kuroda, S. *Cell Sys.*, 査読有 4 (1), 19-20 (2017)
22. Noncanonical pathway for regulation of CCL2 expression by an mTORC1-FOXK1 axis promotes recruitment of tumor-associated macrophages. Nakatsumi, H., Matsumoto, M., *Nakayama, K. I. *Cell Rep.*, 査読有 21:2471-2486 (2017)
23. Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. Muto, Y., Nishiyama, M., Nita, A., Moroishi, T., *Nakayama, K. I. *Nature Communications*, 査読有 8:16114 (2017)
24. Learning from quantitative data to understand central carbon metabolism. Matsuda, F., Toya, Y., *Shimizu, H. *Biotechnology Advances*, 査読有 35:971-980 (2017)
25. ©数理モデルを用いたアトピー性皮膚炎の発症および悪化メカニズムの解析 Mathematical modelling and analysis to understand the pathogenesis of atopic dermatitis. 田中玲子, 久保允人, 岡田真里子. 臨床免疫・アレルギー科 (Clinical immunology & allergology) 査読有 68(2), 230-235 (2017)

A01 公募研究

26. ▲Identification of genomic enhancer that enforces proper apoptosis induction in thymic negative selection. Hojo, M.A., Masuda, K., Hojo, K., Nagahata, K., Yasuda, K., Ohara, D., Takeuchi, Y., Hirota, K., Suzuki, Y., Kawamoto, H., *Kawaoka, S. *Nature Communications*, 査読有 accepted
27. Sulfur-utilizing cytoprotection and energy metabolism. Motohashi H., *Akaike T. *Curr Opin Physiol.* 査読有 in press.
28. ▲Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A. Dodo M, Kitamura H, Shima H, Saigusa D, Wati SM, Ota N, Katsuoka F, Chiba H, Okae H, Arima T, Igarashi K, Koseki T, Sekine H, *Motohashi H. *J Biochem.*, 査読有 165:323-334 (2019)
29. The ubiquitin ligase subunit β -TrCP in Sertoli cells is essential for spermatogenesis in mice. Morohoshi, A., Nakagawa, T., Nakano, S., Nagasawa, Y., *Nakayama, K. *Developmental Biology*. 査読有 445: 178-188 (2019)
30. ©Using metabolome data for mathematical modeling of plant metabolic systems. *Hirai, M. Y. and Shiraiishi, F. *Current Opinion in Biotechnology*, 査読有 54:138–144 (2019)
31. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1. Sekine H, Keito O, Kato K, ALam MM, Shima H, Katsuoka F, Tsujita T, Suzuki N, Kobayashi A, Igarashi K, Yamamoto M, *Motohashi H. *Mol Cell Biol.*, 査読有 38:e00252-18 (2018) (Selected as Spotlight)
32. Tumors sweeten macrophages with acids. Sekine H, Yammaoto M, *Motohashi H. *Nature Immunol.*, 査読無 19:1281-1283 (2018)
33. ▲Epigenetic regulation of beige adipocyte fate by histone methylation. Tanimura, K., Suzuki, T., Vargas, D., Shibata, H., *Inagaki, T. *Endocr. J.*, 査読有 EJ18-0442 (2018)
34. ▲Histone demethylases regulate adipocyte thermogenesis. *Inagaki, T. *Diabetol. Int.*, 査読無 9(4): 215-223 (2018)
35. © 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. *Molecular and Cellular Biology*, 査読有 38, pii: e00449-17 (2018)
36. ©▲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.*, 査読有 19: E4079, 2018.
37. ©▲A metabolomic-based evaluation of the role of commensal microbiota throughout the gastrointestinal tract in mice. Yamamoto, Y., Nakanishi, Y., Murakami, S., Aw, W., Tsukimi, T., Nozu, R., Ueno, M., Hioki, K., Nakahigashi, K., Hirayama, A., Sugimoto, M., Soga, T., Ito, M., Tomita, M., *Fukuda, S. *Microorganisms*, 査読有 6: E101, 2018.
38. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. †Mishima, E., †Fukuda, S. (†equally contributed), Kanemitsu, Y., Saigusa, D., Mukawa, C., Asaji, K., Matsumoto, Y., Tsukamoto, H., Tachikawa, T., Tsukimi, T., Fukuda, NN., Ho, HJ., Kikuchi, K., Suzuki, C., Nanto, F., Suzuki, T., Ito, S., Soga, T., Tomioka, Y., Abe, T. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 査読有 315: F824-F833, 2018.
39. Large-scale forward genetics screening identifies Trpa1 as a chemosensor for predator odor-evoked innate fear behaviors. Wang Y, Cao L, Lee CY, Matsuo T, Wu K, Asher G, Tang L, Saitoh T, Russell J, Klewe-Nebenius D, Wang L, Soya S,

- Hasegawa E, Chérasse Y, Zhou J, Li Y, Wang T, Zhan X, Miyoshi C, Irukayama Y, Cao J, Meeks JP, Gautron L, Wang Z, Sakurai K, Funato H, Sakurai T, Yanagisawa M, Nagase H, Kobayakawa R, *Kobayakawa K, Beutler B*, Liu Q*. *Nature Communications*, 査読有 9(1): 2041 (2018)
40. A novel zebrafish intestinal tumor model reveals a role for *cyp7a1*-dependent tumor-liver crosstalk in causing adverse effects on the host. Enya, S., Kawakami, K., Suzuki, Y., *Kawaoka, S. *Disease Models & Mechanisms* 査読有 11, dmm032383 (2018)
41. ◎メタボロームデータを用いた植物代謝システムの数理モデリング *平井優美、白石文秀 植物の生長調節 53 巻 139-145 ページ (2018) 査読無
42. ◎Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. *Nature Communications*, 査読有 8:1177 (2017)
43. Regulation of mitosis-meiosis transition by the ubiquitin ligase beta-TrCP in male germ cells. Nakagawa, T., Zhang, T., Kushi, R., Nakano, S., Endo, T., Nakagawa, M., Yanagihara, N., Zarkower, D., *Nakayama, K. *Development*. 査読有 144: 4137-4147 (2017)
44. ◎ Ubiquitylation of Ku80 by RNF126 promotes completion of NHEJ-mediated DNA repair. Ishida, N., Nakagawa, T., Iemura, S.I., Yasui, A., Shima, H., Katoh, Y., Nagasawa, Y., Natsume, T., Igarashi, K., *Nakayama, K. *Molecular and Cellular Biology* 査読有 37: pii: e00347-16 (2017)
45. ◎ Protein-arginine deiminase 2 suppresses proliferation of colon cancer cells through protein citrullination. Funayama, R., Taniguchi, H., Mizuma, M., Fujishima, F., Kobayashi, M., Ohnuma, S., Unno, M., *Nakayama, K. *Cancer Science*. 査読有 108: 713-718 (2017)
46. Long non-coding RNA JHDM1D-AS1 promotes tumor growth by regulating angiogenesis in response to nutrient starvation. Kondo A, Nonaka A, Shimamura T, Yamamoto S, Yoshida T, Kodama T, Aburatani H and Osawa T. *Molecular and Cellular Biology*, 査読有 37(18). pii: e00125-17, 2017.
47. Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. Kaneki Y, Nakaki R, Shimamura T, Matsunaga T, Yamamizu K, Katayama S, Suehiro J, Osawa T, Aburatani H, Kodama T, Wada Y, Yamashita J and Minami T, *Nucleic Acids Research*, 査読有 45:4344-4358, 2017.
48. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, Aburatani H* and Osawa T. *Cell Rep.*, 査読有 18, 2228-2242, 2017.

A02 計画研究

49. ▲ 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 Research*, 査読有 47: accepted (2019)
50. ◎ ▲ EvolStruct-Phogly: incorporating structural properties and evolutionary information from profile bigrams for the phosphoglycerylation prediction. Chandra AA, *Sharma A, Dehzangi A, Tsunoda T. *BMC Genomics*, 査読有 19(Suppl 9), 984 (2019).
51. ▲ Widely-targeted quantitative lipidomics method by supercritical fluid chromatography triple quadrupole mass spectrometry. Takeda, H., Izumi, Y., Takahashi, M., Paxton, T., Tamura, S., Koike, T., Yu, Y., Kato, N., Nagase, K., Shiomi, M., *Bamba, T. *J. Lipid Res.*, 査読有 59:1283-1293 (2018).
52. ▲ Highly Accurate Detection and Identification Methodology of Xenobiotic Metabolites Using Stable Isotope Labeling, Data Mining Techniques, and Time-Dependent Profiling Based on LC/HRMS/MS. Takahashi, M., Izumi, Y., Iwahashi, F., Nakayama, Y., Iwakoshi, M., Nakao, M., Yamato, S., Fukusaki, E., *Bamba, T. *Anal. Chem.* 査読有 90:9068-9076 (2018).
53. Antioxidant nitroxides protect hepatic cells from oxidative stress-induced cell death. Shinto S, Matsuoka Y, Yamato M, *Yamada KI. *J Clin Biochem Nutr.*, 査読有 62(2):132-138 (2018).
54. ▲ DMS-seq for In Vivo Genome-Wide Mapping of Protein-DNA Interactions and Nucleosome Centers. Umeyama, T., *Ito, T. *Current Protocols in Molecular Biology*, 査読有 123:e60 (2018)
55. ◎ ▲ Triazole linking for preparation of a next-generation sequencing library from single-stranded DNA. *Miura, F., Fujino, T., Kogashi, K., Shibata, Y., Miura, M., Isobe, H., *Ito, T. *Nucleic Acids Research*, 査読有 46:e95 (2018)
56. ◎ ▲ PhoglyStruct: Prediction of phosphoglycerylated lysine residues using structural properties of amino acids. *Chandra A, *Sharma A, Dehzangi A, Ranganathan S, Jokhan A, Chou KC, Tsunoda T. *Scientific Reports*, 8, 17923 (2018).
57. ◎ ▲ An integrative machine learning approach for prediction of toxicity-related drug safety. *Lysenko A, Sharma A, Boroevich KA, *Tsunoda T. *Life Science Alliance*, 1, e201800098 (2018).
58. ◎ ▲ 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 KA, Ikeda M, Kubo M, Takeda M, *Tsunoda T. *Human Genetics*, 137, 521-533 (2018).

59. ▲DMS-seq for in vivo genome-wide mapping of protein-DNA interactions and nucleosome centers. Umeyama, T., *Ito, T. *Cell Rep.*, 査読有 21:289-300 (2017)

A02 公募研究

60. ENIGMA: An Enterotype-Like Unigram Mixture Model for Microbial Association Analysis. Abe, K., Hirayama, H., Ohno, K., *Shimamura, T. *BMC Genomics*, 査読有 20(Suppl 2):191 (2019)
61. A Network of Networks Approach for Modeling Interconnected Brain Tissue-Specific Networks. Kawakubo, H., Matsui, Y., Kushima, I., Ozaki, N., *Shimamura, T. *Bioinformatics*, 査読有 in press (2019)
62. ◎▲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*. 査読有 24:139-150 (2019)
63. ▲A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input. Harada, A., Maehara, K., Handa, T., Arimura, Y., Nogami, J., Hayashi-Takanaka, Y., Shirahige, K., Kurumizaka, H., Kimura, H., *Ohkawa Y. *Nature Cell Biol.*, 査読有 (2019)
64. GIMLET: Identifying biological modulators in context-specific gene regulation using local energy statistics. Shimamura, T., Matsui, Y., Kajino, T., Ito, S., Takahashi, T., Miyano, S. *Lecture Notes in Bioinformatics*. 査読有 Volume 10834, Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics, 115-123 (2018)
65. Tumor subclonal progression model for cancer hallmark acquisition. *Matsui, Y., Miyano, S., Shimamura, T. *Lecture Notes in Bioinformatics*, 査読有 Volume 10834, Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics, 124-137 (2018)
66. A latent allocation model for the analysis of microbial composition and disease. Abe, K., Hirayama, M., Ohno, K., *Shimamura, T. *BMC Bioinformatics*, 査読有 19(Suppl 19): 519 (2018)
67. ◎Histone H3.3 sub-variant H3mm7 is required for normal skeletal muscle regeneration. Harada, A., Maehara, K., Ono, Y., Taguchi, H., Yoshioka, K., Kitajima, Y., Xie, Y., Sato, Y., Iwasaki, T., Nogami, J., Okada, S., Komatsu, T., Semba, Y., Takemoto, T., Kimura, H., Kurumizaka, H., *Ohkawa Y. *Nature Communications*, 9, 査読有(2018)
68. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *Matsui, Y., Niida, A., Uchi, R., Mimori, K., Miyano, S., *Shimamura, T. *PLoS Comput Biol.*, 査読有 13(5): e1005509 (2017)

【書籍】

1. 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 監修 三林浩二、pp.218-228 シーエムシー出版、2018
2. Izumi, Y., Takeda, H., *Bamba, T. Supercritical Fluid. In “Encyclopedia of Lipidomics”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3 (2018). ISBN 978-94-007-7864-1.
3. Takeda, H., Izumi, Y., *Bamba, T. Supercritical Fluid Extraction: Carbon Dioxide. In “Encyclopedia of Lipidomics”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3 (2018). ISBN 978-94-007-7864-1.
4. Takeda, H., Izumi, Y., *Bamba, T. Supercritical Fluid Extraction: Modifier. In “Encyclopedia of Lipidomics”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3 (2018). ISBN 978-94-007-7864-1.
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) 羊土社、2017年
6. 伊藤隆司 シングルセル解析のための一細胞調製法 シングルセル解析プロトコール (編集: 菅野純夫) 羊土社、2017年
7. 三浦史仁、伊藤隆司 シングルセルメチローム解析 (PBAT法) シングルセル解析プロトコール (編集: 菅野純夫) 羊土社、2017年
8. Yutaka Suzuki (Editor), “Single Molecule and Single Cell Sequencing”, Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Singapore, 150 Pages, 2019
9. 大澤毅, 血管のバイオロジー オミクスが加速させる血管研究 細胞 50(13), 562-565、2018.
10. 近藤彩乃, 大澤毅, 酸性環境における腫瘍の悪性化機構 生化学 90(4) 502-506、2018.
11. 大澤毅, がん特異的な代謝 4.酢酸代謝 実験医学 35(10) 1614-1618、2017.

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

【産業財産権等】

1. 標識代謝物の製造方法、代謝物の定量方法、及び標識代謝物製造キット、特開 2019-24326, 出願完了・公開
2. 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、特願 2018-210643, 出願完了
3. メタボロームの分離方法、特願 2018-210645, 出願完了
4. 脂質プロファイリングシステム、脂質プロファイリング方法、及び脂質プロファイリングプログラム、特願

【新聞掲載】

1. 日本経済新聞 (2018.10.22 朝刊), 「がん生存率 AI で予測」
2. NHK ニュース (2018.9.27), 「乳がん手術後の生存率 23 の遺伝子関係か 九州大グループ」
3. 日本経済新聞 (2018.1.12 朝刊), 「がんの親玉 起こして退治」
4. 日本経済新聞 (2017.11.29 朝刊), 「九大など、腫瘍にマクロファージが浸潤する仕組みを解明」
5. 読売新聞 (2017.7.19 朝刊), 「白血病の前段階発症仕組み解明」
6. 日本経済新聞朝刊 2018 年 9 月 24 日 「がん細胞代謝物 感度 10 倍で解析」
(<https://www.nikkei.com/article/DGKKZO35636110R20C18A9TJM000/>)
7. 2018 年 8 月 8 日掲載、化学工業日報 朝刊 (6 面)、「アルツハイマー病 原因遺伝子を同定 - 理研-東京医科歯科大など」
8. 2018 年 8 月 6 日オンライン掲載、日本経済新聞 (速報)、「理研・東京医科歯科大・東北大、アルツハイマー病の原因遺伝子を新しく同定」
9. 2018 年 8 月 7 日オンライン掲載、日経バイオテック、「国立大学法人東北大学、アルツハイマー病の原因遺伝子を新しく同定—マウスとヒトのデータを統合した新たな解析手法の開発—」
10. 2018 年 8 月 8 日、オンライン掲載、医療ニュース QLifePro、「アルツハイマー病の原因遺伝子 2 つを新たに同定—理研」
11. 2018 年 8 月 16 日、日刊工業新聞 朝刊 (17 面)、「アルツハイマー遺伝子 理研など新たに特定」
12. 2018 年 8 月 20 日、薬事日報 朝刊 (8 面)、「アルツハイマー病に新遺伝子 統合解析手法を用いて同定」
13. 科学新聞 (2018.4.27) 「筋肉再生を促進するヒストンタンパク質」
14. 日経産業新聞 (2018.12.11) 「遺伝子変化が起きた場所 細胞1個で高精度測定」
15. 科学新聞 (2018.12.21) 「エピゲノム情報単一細胞で取得 遺伝子発現制御解析に成功」

【シンポジウム】

1. 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)
2. 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・コラボステーション (福岡県福岡市)
3. 日本生物工学会バイオインフォマティクス相談部会 第二回講演会、2018 年 12 月 5 日、東京大学 (東京都文京区)
4. 生命科学系フロンティアミーティング 2018、2018 年 10 月 5-6 日、国立遺伝学研究所 (静岡県三島市)

【広報・アウトリーチ活動】

1. 「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
2. 島津製作所・大阪大共同プレスリリース 「世界初！代謝を正確に計測する新技術を開発—代謝疾患治療法、バイオ燃料生産微生物の開発に貢献する新技術—」2018 年 9 月 24 日
3. 「後天性を決めるエピゲノム」 高校生対象の出前授業、2018 年 12 月 11 日、生徒数約 40 名
4. 「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
5. 「進化を利用して役に立つ微生物をつくる」 誰でもわかるセミナーシリーズ第 6 回、理化学研究所、2018 年 8 月 24 日、参加者 29 名

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【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う（図）。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う。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））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シームレスに行う。

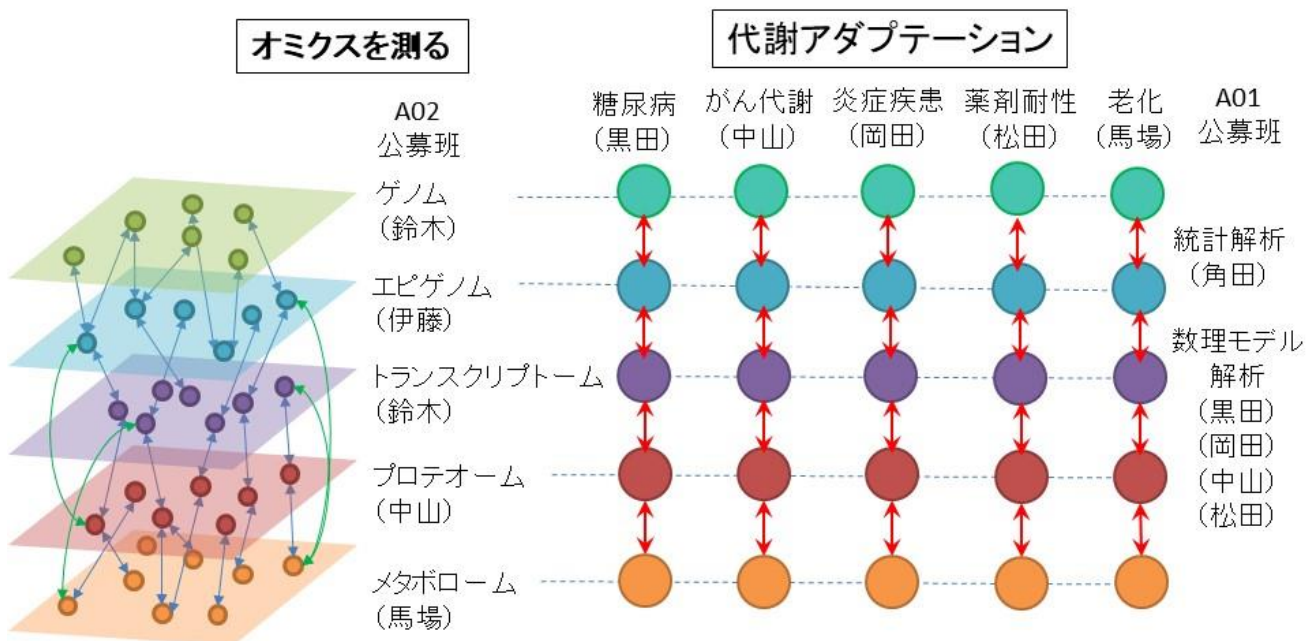


図 研究組織と各研究項目の関係

各研究項目の連携および共同研究の状況

項目 A01(代謝アダプテーション)内での共同研究

黒田班(計)

1. 中山 (計) : トランスオミクスネットワークによるリン酸化タンパク質の解析
2. 松田 (計) : 薬剤耐性代謝アダプテーションのプロテオーム解析
3. 大澤 (公) : がん細胞におけるトランスオミクス解析
4. 河岡 (公) : がん悪液質のプロテオーム解析
5. 平山 (公) : トランスオミクスネットワーク解析に必要なF2,6BPの測定

中山班(計)

1. 中山啓子 (公) : Ras におけるがんと老化の差異の分析

松田班(計)

1. 岡田 (計) : タモキシフェン耐性乳がん細胞のトランスクリプトーム解析

2. 平井（公）：光合成生物の代謝シミュレーション

福田班(公)

1. 平山（公）：腸内代謝物質のメタボローム解析

項目 A02(トランスオミクス解析技術開発)内での共同研究

馬場班(計)

1. 島村（公）：がん微小環境における代謝アダプテーションの代謝解析

鈴木班(計)

1. 島村（公）：がん微小環境における代謝アダプテーションの一細胞解析

項目 A01 と A02 での共同研究

黒田班(計)

1. 伊藤（A02 計）：2型糖尿病におけるメチローム解析

2. 鈴木（A02 計）：2型糖尿病におけるトランスクリプトーム解析

3. 角田（A02 計）：2型糖尿病におけるトランスオミクスネットワークによる GWAS の解析

4. 島村（A02 計）：がん微小環境における代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

5. 宇田（A02 計）：健常および肥満マウス個体の OGTT データ取得，トランスオミクス解析

中山班(計)

1. 馬場（A02 計）：がん代謝変動におけるメタボローム解析

2. 宇田（A02 公）：がん代謝変動における微分方程式モデル作製とシミュレーション

3. 大川（A02 公）：がん代謝変動におけるトランスクリプトーム解析

松田班(計)

1. 馬場（A02 計）：薬剤耐性代謝アダプテーションのメタボローム解析

馬場班(計)

1. 岡田（A01 計）：がん細胞への抗がん剤投与時のメタボローム解析

2. 河岡（A01 公）：担がんモデルマウスのメタボローム解析

3. 堀之内（A01 公）：大腸菌の代謝酵素阻害剤に対する適応応答実験のメタボローム解析

4. 本橋（A01 公）：習慣的運動がもたらす代謝アダプテーションの効果を検出するためのオミクス解析についてのコンサルテーション

5. 大澤（A01 公）：がん細胞におけるアミノ酸解析

6. 福田（A01 公）：腸内代謝物質のメタボローム解析

伊藤班(計)

1. 福田（A01 公）：腸管オルガノイドのメチローム解析

2. 大川（A01 公）：グリオーマにおける変異ヒストンH3.3のChIL-seq解析

鈴木班(計)

1. 河岡（A01 公）：がん悪液質に対して耐性をもつ遺伝子欠失マウスの多層オミクス解析

2. 岡田（A01 計）：炎症疾患におけるトランスクリプトーム解析

島村班(公)

1. 本橋（A01 公）：炎症応答におけるトランスクリプトームの経時的ネットワークのダイナミクス解析

2. 大澤（A01 公）：がん微小環境における代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

福田班(公)

1. 杉山（A02 公）：腸内メタプロテオーム解析

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域では、多階層オミクス解析データ、数理モデル等を駆使したトランスオミクス解析から得られた代謝アダプテーション機構の意味を、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ている。

若手合宿(年1回開催)：

本領域には、オミクス解析（分析化学）、トランスオミクス解析（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専門家グループが参画している。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るため、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、本領域では次世代を担う若手研究者に若手合宿の問題設定を諮ったところ、領域内外の多彩な研究分野のシニア研究者の特別講演・講義等や、若手研究交流会などで研究成果の紹介に重点を置くよりは、**現時点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うべきであるとの意見が多数を占めた。**

そこで、2018 年度の若手合宿は 2018 年 11 月 15 日—16 日の 2 日間の日程で、プラサヴェルデ（静岡県沼津市）で開催した。企画運営はすべて若手研究者幹事（計画班 4 名、公募班 3 名）が行ない、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を行った。対象は学生からポスドク、若手教員（実年齢は不問）とし、総計 43 名が参加した。特に学部 4 年生 2 名を含む学生 9 名が参加した。また、社会人ドクターコース学生（島津製作所）が 1 名参加するなど、多彩なメンバーが参加した。技術セミナーはゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析を専門とする班員の若手研究者が、実践的な内容を紹介した。また、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が夕食後の時間をすべて使って行われ、ベストプレゼンテーション賞を賭けた研究案のプレゼン作成を通じて、若手研究者間の交流と討論が行われた。2019 年度の若手合宿は 11 月に柏の葉キャンパス駅前で行う計画である。



若手合宿2018.11.15 沼津プラザヴェルデ

情報共有ホームページの開設：

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)。このように、本領域では若手研究者ネットワークが構成されつつあり、自主的な活動が始まるなど、若手の育成が有効に機能している。総括班では今後もこれらの活動を支援する計画である。

研究交流会（ポスター発表と自由討論）（年 1 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、領域シンポジウム、領域推進会など、班員が参加するイベントでは同時にポスター発表会を行っている。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ている。

若手研究者のキャリアアップ

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・特定准教授に昇進した。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

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¹³C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。
- 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・増設ディスク（東京医科歯科大学）：次世代シーケンサーデータ解析、分子ネットワーク解析、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。

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：現在は黒田班（計）と鈴木班（計）、馬場班（計）と堀之内班（公）、馬場班（計）と河岡班（公）、伊藤班（計）と福田班（公）、鈴木班（計）と岡田班（計）、鈴木班（計）と河岡班（公）で行っている
- 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）
- 国際シンポジウム経費：The 1st International Symposium for Trans-Omics（2017年11月11-12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））
- 若手合宿経費：2018年11月15-16日（プラザヴェルデ（静岡））

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

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。代謝アダプテーションの解明には、大規模なオミクス計測と、その大規模データを繋いで、読み解く情報科学的手法の導入が必要不可欠であるが、我が国においては、大規模データ計測と解析の連携は十分ではない。この領域では、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を密接に連携させることにより、この問題を見事に解決している。特に連携を推進するために、総括班が中心となりトランスオミクス計測センターと解析センターを設置して、異分野研究者間の融合研究が効率よく進むよう良く練られた組織運営がなされている。私自身も CREST の総括として、実験と数理を融合するための「数理道場」を企画した経験から、両者の融合を図る積極的な仕掛けが重要であることをよく認識している。本領域でも融合のさまざまな仕掛けが準備されており、効率のよい運営がなされている点は特記すべきである。実際に、これまでの2年間の活動を通じて、計画班と公募班を含め、両者の融合が効率よく図られ、代謝アダプテーションの解明について十分な研究成果が得られている。以上から本領域は「代謝統合オミクス」という新たな学問領域の創出にむけて順調に進捗しており、今後も継続的な学術的発展が強く期待できる。

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。本領域ではバイオロジーとテクノロジーを融合させている。特に総括班が中心となってトランスオミクス計測センターと解析センターを設けることにより、計画班、公募班の間の密接な共同研究が開始されている。私の新学術の領域代表の経験からも、分野の異なる班員間の連携は難しく、さまざま制度や工夫が必要であることを実感した。この点において本領域は研究班の間の連携がうまくいっている。また、若手合宿も行い、若手メンバーにもトランスオミクスの計測技術、解析技術の教育の普及を行っている。本領域はセンターを中心にその連携がうまく図られており、今後もその体制を維持すべきである。計画班、公募班の密接な共同研究が開始されているため、領域終了までに多くの共同研究成果が報告されることが期待される。このトランスオミクス技術はさまざまな生命現象に適応できるため、本領域外への波及も期待できる。

以上、本領域は着実な進展を遂げており、今後も着実に成果をあげることが多いに期待できる。

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。領域代表者はが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。本領域では、その手法を領域全体に還元して、大規模に代謝アダプテーションの概念を打ちたてようとしており、まさに新学術に最適なテーマ設定である。特に、トランスオミクスセンターを設けて、オミクス計測(ウェット)と解析(ドライ)をうまく融合している点も評価したい。私が領域代表を務める新学術「数理シグナル」でも、総括班が中心となり分子生物学、数理科学、網羅的計測技術の融合を図っており、その重要性はよく認識できる。さらに若手合宿を開催して、若手に異分野の知識と技術を取得する機会も設けており、高く評価できる。以上、本領域は「代謝アダプテーションのトランスオミクス」という新たな学術領域を順調に創出しつつあり、今後も継続していくべきである。

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。本領域でのトランスオミクスと、従来のいわゆるマルチオミクスの本質的な違いは、前者は統計的なアプローチだけでなくデータベースを用いて事前知識も活用するが、後者は主に統計的なアプローチにのみ依存する。したがって、前者の分子ネットワークは直接の因果関係を踏まえたメカニスティックなものであるが、後者は因果関係を直接意味するものではなくいわゆる見かけの相関を含んでしまう。この点がトランスオミクスの強みであり、それを本領域ではさまざまな代謝現象に適応しており、国際的に見ても最先端を切り開いているといえる。

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【領域全体の研究強化】

本研究では、以下の2つの密接に連携する項目を設ける。

(A01)代謝アダプテーション:解析対象としては、2型糖尿病モデルマウスを用いた代謝疾患の代謝アダプテーション（黒田）、炎症の発症や慢性化に伴う代謝アダプテーション（岡田）、薬剤耐性の代謝アダプテーション（松田）を取り上げる。それぞれ同一条件においてサンプルを調製して、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームの計測・解析を A02 のトランスオミクス解析技術開発班（馬場、伊藤、鈴木、角田）と連携しながら行い、代謝アダプテーションのトランスオミクス解析を行う。

(A02)トランスオミクス解析技術開発:各階層のシングルオミクスについては計測・解析は確立されつつあるが、各階層を繋ぐためには最適化されておらず、トランスオミクスの計測・解析手法はいまだ発展途上である。そこで、トランスオミクスのためのエピゲノム（伊藤）、トランスクリプトーム（鈴木）、メタボローム（馬場）計測技術をより定量化、精密化する。また、多階層オミクスデータを統計的アプローチを用いたデータ駆動型に解析する技術も開発する（角田）。A02 で開発する最新の計測・解析手法を A01 の代謝アダプテーションに適宜フィードバックする。

(公募班)A01（代謝アダプテーション）からは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（本橋）、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（中山）、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（稲垣）、がん微小環境における代謝アダプテーションの解明（大澤）、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（平山）、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（福田）、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（小早川）、実験室進化による代謝アダプテーションの制約の解析（堀之内）、植物乾燥ストレス応答のトランスオミクス解析（平井）、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（河岡）、A02（トランスオミクス解析技術開発）からは生命現象の階層横断的な理解を可能にする統計的モデリング技術の開発（島村）、キノームの機能制御メカニズムの解明（杉山）、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（宇田）、トランスオミクス技術の開発（大川）の各班が採択された。計画班と連携をしながら解析を行う

【領域内連携の活性化】

代謝アダプテーションのトランスオミクス解析においては、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の項目がある。A01 代謝アダプテーションは主に生命現象の解明を軸とした縦串とすると、A02 トランスオミクス解析技術開発はすべての現象に共通する計測・解析アプローチであり横串であり、この2つを同時に進行させることにより相乗的な効果が期待できる（図）。

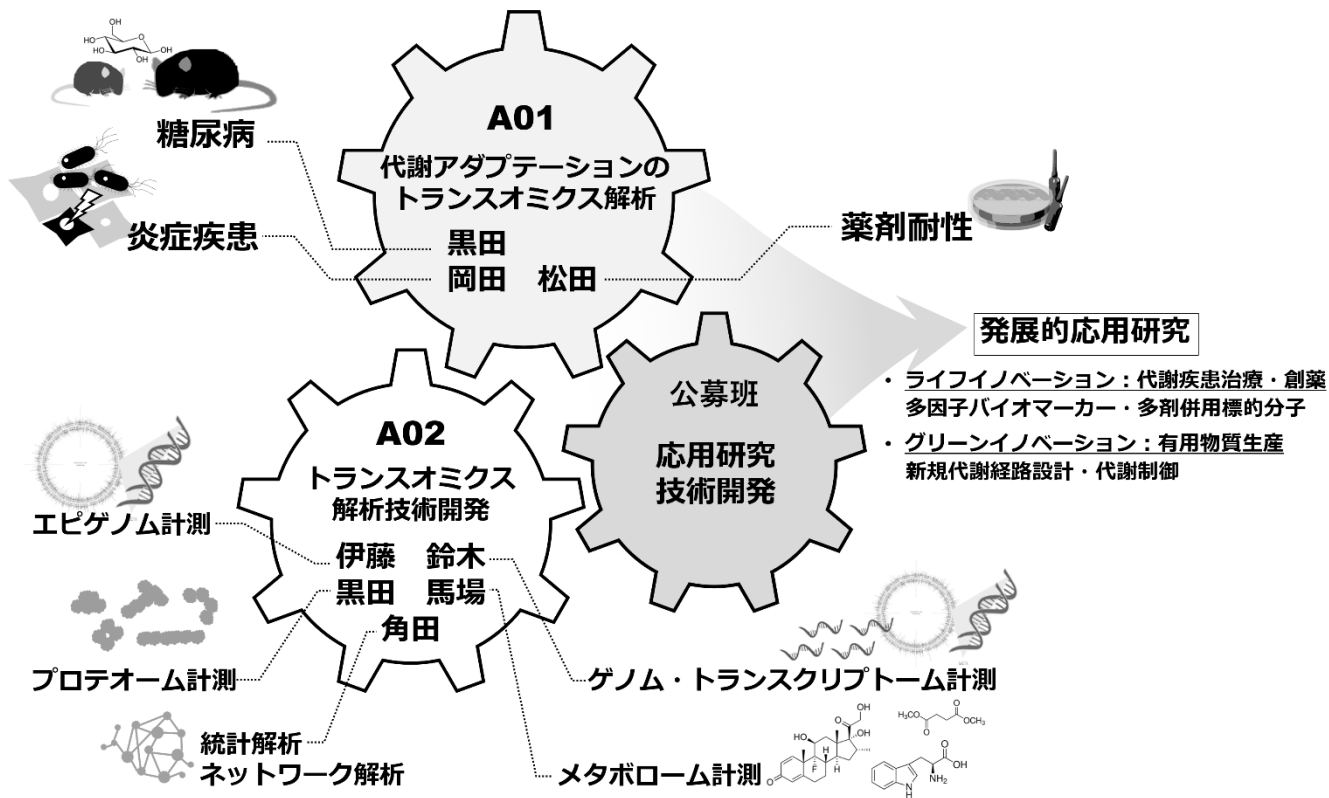


図 本領域の有機的な連携体制

【若手人材育成】

トランスオミクスデータ計測・解析をシームレスでこなせる人材養成を目的として、本領域に参画する研究員などが、分野の異なる研究室に滞在して固有の技術を習得するなど、異分野交流を積極的に推進して、バイオロジーの文脈に即したトランスオミクスデータ計測・解析をシームレスにこなせる人材の育成に努める。8月に若手合宿を開催予定。

【領域全体班会議】

領域全体班会議（非公開）では、未発表データを含めて進捗報告を行い最新状況を共有するだけでなく、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を拾い上げ、総括班がマッチングを行う。

【国際交流支援】

海外演者を含めた若手中心の公開シンポジウムを開催する。2019年11月1日から5日に沖縄で開催される20th International Conference on Systems Biologyとタイアップし、シンポジウムを10月31日に開催予定。

※国際的な人材交流や国際シンポジウムなどの国際活動支援は、国内の活動とも密接な連携のもと総括班の活動として行うため、本領域では特別に国際活動支援班を設置しない。

【広報活動】

領域ホームページを作成し、領域の情報や研究成果とともに総説・チュートリアル資料等の教育コンテンツを発信する。領域主催シンポジウム・チュートリアル等の広報も行う。さらに公開チュートリアルを領域班会議に付随する形で開催し、領域外への公開も行う。日本語総説やマニュアル・プロトコル集などを企画する。各種オミクス計測プロトコル集やデータ解析マニュアルなどの公開の活動を発展させる。