

革新的 GX 技術創出事業(GteX) チーム型研究  
「バイオものづくり」領域  
年次報告書

令和5年度  
研究開発年次報告書

令和5年度採択研究開発代表者(チームリーダー)

[研究開発代表者(チームリーダー) 名：馬場 健史]

[九州大学生体防御医学研究所・教授]

[研究開発課題名：次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の開発]

実施期間：令和5年10月1日～令和6年3月31日

## §1. 研究開発実施体制

### (1)「竹山」グループ「有用微生物のハイスループット選抜法の開発」

① グループ参画者:

グループリーダー: 竹山 春子 (早稲田大学 理工学術院、教授)

② 研究項目

- ・コロニーラマン計測法の高速化
- ・マイクロ流路とラマン分光計測の統合

### (2)「相馬」グループ「微生物のハイスループット培養システムの開発」

① グループ参画者:

グループリーダー: 相馬 悠希 (九州大学大学院 農学研究院、助教)

② 研究項目

- ・ハイスループット培養・サンプリング技術
- ・マルチオミクス対応サンプル調製法

### (3)「細川」グループ「次世代トランスクリプトーム計測技術の開発」

① グループ参画者:

グループリーダー: 細川 正人 (早稲田大学 理工学術院、准教授)

② 研究項目

- ・大規模トランスクリプトーム解析技術の開発
- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

### (4)「松本」グループ「次世代プロテオーム計測技術の開発」

① グループ参画者:

グループリーダー: 松本 雅記 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、教授)

② 研究項目

- ・高深度・高速プロテオミクスの開発
- ・大規模内部標準調製法の確立
- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

### (5)「馬場」グループ「次世代メタボローム計測技術の開発」

① グループ参画者:

グループリーダー: 馬場 健史 (九州大学 生体防御医学研究所、教授)

② 研究項目

- ・高深度・高速メタボロミクスの開発
- ・大規模内部標準調製法の確立

- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

#### (6)「和泉」グループ「質量分析データからの未知代謝物の構造推定法の開発」

##### ① グループ参画者:

グループリーダー:和泉 自泰 (九州大学 生体防御医学研究所、准教授)

##### ② 研究項目

- ・In silico epimetabolite database (IEMDB) の開発

#### (7)「井貫」グループ「未知代謝物の構造決定のための戦略的有機合成法の開発」

##### ① グループ参画者:

グループリーダー:井貫 晋輔 (京都大学 大学院薬学研究科、准教授)

##### ② 研究項目

- ・可視光酸化還元触媒、CH 結合官能基化を活用した代謝物の合成手法の確立
- ・代謝物の合成ルートの確立

#### (8)「宇田」グループ「数理モデルに基づくマルチオミクスネットワークの解析」

##### ① グループ参画者:

グループリーダー:宇田 新介 (山口大学 情報・データ科学教育センター、准教授)

##### ② 研究項目

- ・統計科学に基づく相互作用ネットワークの推定法の開発
- ・KO 情報定量評価法の開発

## §2. 研究開発成果の概要

本研究は、世界をリードする実績と技術を有する研究者が一同に集結し、「I. 新たな表現型解析に基づく標的選抜・自動培養システムの開発」×「II. 世界最高精度のハイスループットマルチオミクス計測技術の開発」×「III. 代謝マップ拡張のための未知代謝物の戦略的同定法の開発」×「IV. 多階層における相互作用ネットワークの解析手法の開発」、の各項目の技術を高度化し、それらの技術を統合することで、「次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の創成」を目指す。

今年度の成果として、竹山 G は「有用微生物のハイスループット選抜法の開発」を実施し、寒天培地上の微生物コロニーを対象とした微生物株の非破壊・迅速ラマン分光スクリーニング法およびマイクロ流路・マイクロドロプレットを用いた微生物分別とラマン分光計測の技術開発が大幅に進展した。相馬 G の「微生物のハイスループット培養システムの開発」では、マルチモードプレートリーダーによるウェルプレート培養の特性と制約を明らかにし、細川 G・松本 G・馬場 G と連携してマルチオミクス計測のための試料調製プロトコル草案を作成した。細川 G の「次世代トランスクリプトーム計測技術の開発」では、低コスト・省力で微生物 RNA シーケンスを行うプロトコルの初期評価が完了し、松本 G の「次世代プロテオーム計測技術の開発」では、一日に 60 サンプルの高深度・高速プロテオミクスの開発に成功した。馬場 G の「次世代メタボローム計測技術の開発」については、ワンショットで親水性・疎水性代謝物の同時計測を可能とするメタボローム分析法を考案し、和

泉 G の「質量分析データからの未知代謝物の構造推定法の開発」と井貫 G の「未知代謝物の構造決定のための戦略的有機合成法の開発」と連携しながら、大腸菌由来の未知代謝物の構造推定・同定を協調的に進めた。宇田 G の「数理モデルに基づくマルチオミクスネットワークの解析」については、ノンパラメトリックモデルを用いたネットワーク推定法および遺伝子 KO 情報定量評価法の技術開発を行った。

【代表的な原著論文情報】

1. Ikeda K, Takahashi M, Bamba T, Izumi Y.

Comparison of amine-modified polymeric stationary phases for polar metabolomic analysis based on unified-hydrophilic interaction/anion exchange liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry (unified-HILIC/AEX/HRMS). *Mass Spectrom.*, 13(1), Article number A0143 (2024).

doi: 10.5702/massspectrometry.A0143

【研究概要】 近年、我々が開発した画期的な親水性メタボローム分析法である unified-hydrophilic-interaction/anion-exchange liquid chromatography mass spectrometry (unified-HILIC/AEX/MS) (Nakatani et al., *Anal. Chem.*, 2022) のさらなる改良を行うために、本分析法における固定相や移動相の詳細な評価を行い、検出感度および網羅性のさらなる向上のための改善点を明らかにした。

2. Torigoe T, Takahashi M, Heravizadeh O, Ikeda K, Nakatani K, Bamba T, Izumi Y.

Predicting retention time in unified-hydrophilic-interaction/anion-exchange liquid chromatography high-resolution tandem mass spectrometry (unified-HILIC/AEX/HRMS/MS) for comprehensive structural annotation of polar metabolome.

*Anal. Chem.*, 96(3), 1275–1283 (2024).

doi: 10.1021/acs.analchem.3c04618

【研究概要】 ノンターゲットメタボロミクスで取得した代謝物ピークの構造アノテーションの精度を向上させるためには、MS と MS/MS スペクトル情報に加えて、未知代謝物ピークの実測保持時間と構造候補の予測保持時間の照合が重要となる。本研究では、親水性相互作用 (HILIC) と陰イオン交換 (AEX) の分離モードを段階的かつ連続的に作用させる複雑な分離分析法である unified-HILIC/AEX の保持時間予測モデルの構築に成功した。

3. Yamaguchi A, Obiya N, Arichi N, Oishi S, Ohno H, Inuki S.

Synthesis of Labionin and Avionin Precursors via Nitrogen-centred-radical-triggered 1,5-HAT Reaction of Tris Derivatives.

*Org. Biomol. Chem.*, 22, 2049–2055 (2024).

doi: 10.1039/d3ob02037a

【研究概要】 放線菌が産生する特殊環状ペプチドの鍵構造 (labionin 構造) の合成法を確立した。特にアミジルラジカルの発生を起点とする選択的 1,5-水素移動反応を用いることで、一般的に構築が困難とされる 4 級不斉炭素の合成を達成した。さらに得られた化合物の誘導化を行い、labionin 構造前駆体の合成を達成した。