

多細胞間での時空的相互作用理解を目指した定量的解析基盤の創出  
2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

黒田 真也

東京大学 大学院理学系研究科  
教授

時空間トランスオミクスを用いた多細胞・臓器関連代謝制御の解明

## § 1. 研究成果の概要

哺乳類の全身の代謝恒常性は、分子レベルでは DNA・RNA・タンパク質・代謝物の各オミクス階層にまたがるトランスオミクスネットワークにより、細胞レベルでは代謝細胞の臓器内で最適な空間的配置(ゾネーション)により、臓器レベルでは内分泌系と自律神経系のクロストークにより制御されている。本研究では、分子レベル・細胞レベル・臓器レベルを時空間トランスオミクスにより統合し、代謝恒常性のメカニズムの解明を目指す。

本年度は、フラクソームの解析技術の一環として、メタボローム・プロテオーム・トランスクリプトームデータから、代謝フラックスとその制御を同時に推定する数理モデルを開発した。この手法を用いて肥満モデルマウスにおける肝臓グルコース代謝変化とその変化を引き起こしている制御を定量的に解析した。また、経口糖摂取に応答するヒト血中分子の時間パターンとして、健常者 20 名を対象に、曾我グループと共同で経口糖摂取によるヒト血中メタボローム解析を行った。トランスオミクス解析技術の開発として、タンパク質間相互作用データと CRISPR スクリーニングデータの統合解析手法を開発した。稲葉グループと共同で、自律神経(迷走神経)OFF マウスを作製して、曾我グループと共同で代謝物濃度測定及び転写産物量測定を完了した。肝臓ゾネーションの比較トランスオミクス解析として、先行研究のデータをもとにゾネーショントランスオミクス解析を開始した。時間-コストトレードオフに基づく冗長化システム的设计原理、飢餓時マウスの代謝トランスオミクスネットワーク解析も開始した。曾我グループは、空間情報、時間情報メタボロミクスを 1 細胞レベルで精密に行うために CE-MS 法の高感度技術の開発を進めている。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 黒田グループ

- ① 研究代表者: 黒田 真也 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・空間情報・時間情報トランスオミクス解析の解析

### (2) 稲葉グループ

- ① 主たる共同研究者: 稲葉 有香 (金沢大学 新学術創成研究機構 准教授)
- ② 研究項目
  - ・自律神経操作マウスのトランスオミクスデータ取得

### (3) 曾我グループ

- ① 主たる共同研究者: 曾我 朋義 (慶應義塾大学 先端生命科学研究所・環境情報学部 教授)
- ② 研究項目
  - ・多細胞・臓器連関のメタボローム解析

### 【代表的な原著論文情報】

- [1] Fujita, S., Karasawa, Y., Fujii, M., Hironaka, K., Uda, S., Kubota, H., Inoue, H., Sumitomo, Y., Hirayama, A., Soga, T., & Kuroda, S. (2022). Four features of temporal patterns characterize similarity among individuals and molecules by glucose ingestion in humans. *Npj Systems Biology and Applications* 2022, 8(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41540-022-00213-0>
- [2] 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., & Kuroda, S. (2022). Multi-omics-based label-free metabolic flux inference reveals obesity-associated dysregulatory mechanisms in liver glucose metabolism. *iScience*, 25(2), 103787. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103787>
- [3] Terakawa, A., Hu, Y., Kokaji, T., Yugi, K., Morita, K., Ohno, S., Pan, Y., Bai, Y., Parkhitko, A.A., Ni, X., Asara, J.M., Bulyk, M.L., Perrimon, N., & Kuroda, S. (2022). Trans-omic analysis of insulin action reveals a cell growth sub-network which coregulates anabolic processes. *iScience*. 25(5), 104231
- [4] Ohno S., Uematsu, S., & Kuroda, S. (2022). Quantitative metabolic fluxes regulated by trans-omic networks. *Biochemical Journal*. 479(6), <https://doi.org/10.1042/BCJ20210596>