

研究領域名 代謝アダプテーションのトランスオミクス解析



東京大学・大学院理学系研究科・教授 黒田 真也

くろだ しんや  
黒田 真也

研究課題番号：17H06299 研究者番号：50273850

【本領域の目的】

生命は環境に応じてダイナミックに代謝を調整し、恒常性を維持している。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理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1）。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。これらの代謝アダプテーションは、1000種類以上の代謝物が織りなす複雑なネットワーク構造の適応であり、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）の変化だけで制御されるわけではない。メタボローム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1）。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、多階層の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。

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統一して理解し、現象横断的な新領域を創生することを目指す。

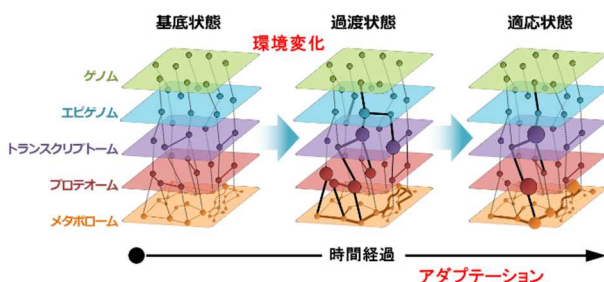


図1. 代謝アダプテーションの実態はトランスオミクスネットワークの切り替え

【本領域の内容】

2型糖尿病・がん・炎症疾患・薬剤耐性などの現象を対象に、それぞれ同一条件においてサンプルを調整して、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームを計測・解析する。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トランスオミクス解析を行い、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。また、トランスオミクス解析技術の開発として、エピゲノム、トランスクリプトーム、メタボローム計測の高速化・高感度化・定量化・多重化を行う。さらに、各種データベースに基づいた多階層を繋ぐ技術の開発および、多階層ネットワークを統計的・情報科学的手法で読み解く技術の開発を行う。

【期待される成果と意義】

従来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、トランスオミクスネットワークの視点から代謝アダプテーションとして一つの概念として捉えることのできる。さらに、個別の生命現象を超えた共通の戦略としてトランスオミクスを切り替えるマスタースイッチの同定や、バイオマーカー、多剤標的分子などの同定を行う。さらに、よりメタな視点から、分子が異なってもネットワーク構造として共通するロバストなネットワーク構造を明らかにする。

将来的には、ライフイノベーションとして、GWAS (Genome-Wide Association Study) に代わる Trans-OWAS (Trans-Ome-Wide Association Study) として、疾患メカニズムの遺伝因子と環境因子の両方の同定が期待される。また、グリーンイノベーションとしては、微生物を用いた有用物質生産や、気候変動耐性の植物の作物育種などへの展開が可能となる。

【キーワード】

トランスオミクス解析：多階層のオミクスデータを階層をまたいで統合する解析手法

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度  
1,224,700千円



Title of Project : Transomic Analysis of Metabolic Adaptation

Shinya Kuroda  
(The University of Tokyo, Graduate School of Science, Professor)

Research Project Number : 17H06299

Researcher Number : 50273850

【Purpose of the Research Project】

Living organisms dynamically adapt their metabolism in response to change in surrounding environment and maintain biological homeostasis. The result of the metabolic adaptation can be observed as characteristic metabolic phenotypes in the metabolic syndrome, diseases and pathological phenomena. For example, the blood glucose level in fasting human is maintained constant, but in diabetes, the homeostasis of blood glucose is lost and hyperglycemia appears. These metabolic adaptations are dynamic phenomena where metabolism adapts along with time from a normal base state to an adaptive state on metabolic network of over 1000 metabolites.

Metabolic adaptation is not controlled only by metabolite (metabolome) changes. Genome, epigenome, transcriptome, and proteome locates in upper layer of metabolome and they can also control metabolic adaptation. These omic layers shape transomic network and closely interact each other. Therefore, metabolic adaptation can be recognized as dynamical switching of the complex transomic network (Fig. 1). Due to the complexity, understanding metabolic adaptation needs simultaneous measurements of multiple omics data and needs technology development of transomic analysis that integrates multi-layer omics data across the hierarchy.

In this research area, we aim to achieve a unified understanding of individual phenomena as metabolic adaptation through transomic analysis.

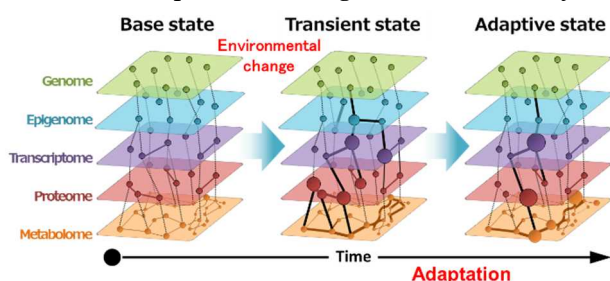


Fig. 1. Metabolic adaptation is realized by switching transomic network.

【Content of the Research Project】

We measure genome, epigenome, transcriptome, proteome and metabolome by preparing samples under the same condition for various phenomena such as type 2 diabetes, cancer, inflammatory disease, and drug resistance. We perform

transomic analysis to understand the mechanism of metabolic adaptation using both hypothesis-driven approach based on biological knowledge and data-driven approach based on statistics. We also improve throughput and sensitivities of omics measurements. Moreover, we develop advanced technologies of transomic analysis that integrate multiple layers based on various databases and statistical and information science for comprehensive understanding of the transomic network.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

Conventionally, metabolic adaptation has been studied as individual life phenomena in different fields. In contrast this research area enables to understand these phenomena in a unified way as metabolic adaptation from the viewpoint of switching of transomics network. Furthermore, as a common strategy beyond individual phenomena, master switches to switch transomic network, biomarkers, and multidrug target molecules will be identified. We also clarify robust network structures which are commonly observed in many transomic networks of different molecules.

In more future, as life innovation, we expect identification of environmental factors of disease as well as genetic factors through Trans-OWAS (Trans-Ome-Wide Association Study). As green innovation, novel strategies for useful compound production using microbes and for breeding plants resistant to climate change are expected.

【Key Words】

Transomics analysis: an analysis to integrate multi-layer omic data (e.g. genome, epigenome, transcriptome, proteome, and metabolome) across hierarchies.

【Term of Project】 FY2017-2021

【Budget Allocation】 1,224,700 Thousand Yen