

Title	メタボローム解析のための計測技術開発とそれを用いた代謝経路推定
Sub Title	Development of metabolomics technology and its application to the prediction of novel metabolic pathways
Author	富田, 勝(Tomita, Masaru) 西岡, 孝明(Nishioka, Takaaki) 曾我, 朋義(Soga, Tomoyoshi) 金井, 昭夫(Kanai, Akio)
Publisher	
Publication year	2010
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2009. )
JaLC DOI	
Abstract	代謝物質の種類と量を測定するメタボローム解析の高精度化、高感度化、ハイスループット化、バイオインフォマティクスツールの開発をおこなって、代謝物質の同定精度と検出感度の向上、大量データ比較の高速化・自動化を達成した。これらが大腸菌やイネ葉、唾液、ガン細胞などのメタボローム解析や代謝経路推定、代謝流速解析に応用することによって、omics解析基盤技術の1つとして実用的な技術であることを実証した。
Notes	研究種目：特定領域研究  研究期間：2006～2009  課題番号：18016028  研究分野：システム生物学  科研費の分科・細目：生物科学 細胞生物学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18016028seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18016028seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2009

課題番号：18016028

研究課題名（和文）メタボローム解析のための計測技術開発とそれを用いた代謝経路推定

研究課題名（英文）Development of Metabolomics Technology and Its Application to the Prediction of Novel Metabolic Pathways

研究代表者

富田 勝 (TOMITA MASARU)

慶應義塾大学・環境情報学部・教授

研究者番号：60227626

研究成果の概要（和文）：代謝物質の種類と量を測定するメタボローム解析の高精度化、高感度化、ハイスループット化、バイオインフォマティクスツールの開発をおこなって、代謝物質の同定精度と検出感度の向上、大量データ比較の高速化・自動化を達成した。これらを実験室や大腸菌やイネ葉、唾液、ガン細胞などのメタボローム解析や代謝経路推定、代謝流速解析に応用することによって、omics 解析基盤技術の1つとして実用的な技術であることを実証した。

研究成果の概要（英文）：We have attained highly reliable identification and highly sensitive quantification in metabolomics based on capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-MS) by developing bioinformatics tools for high-throughput data analysis, flux analysis, modeling metabolism, and finding metabolic pathways. Usefulness of the tools developed were confirmed by their successful applications to the studies on integrative omics analysis of *Escherichia coli* mutant cells, metabolic pathway analyses using metabolic perturbations by photoperiod in *Oryza sativa* leaves, and molecular mechanism of non-oxidative phosphorylation energy production in cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	11,700,000	0	11,700,000
2007年度	11,900,000	0	11,900,000
2008年度	12,000,000	0	12,000,000
2009年度	12,100,000	0	12,100,000
年度			
総計	47,700,000	0	47,700,000

研究分野：システム生物学

科研費の分科・細目：生物科学 細胞生物学

キーワード：メタボローム解析、バイオインフォマティクス、質量分析、代謝流速解析

## 1. 研究開始当初の背景

(1) これまでの生化学研究によって細胞や生物個体の物質的基盤である低分子の化学物質（代謝物質）の種類やそれらを生合成する化学反応（代謝反応）が明らかにされてきた。しかし、これまでに明らかにされた知識は代謝活動のごくわずかにすぎないと考え

られている。ヒトをはじめとする多様な生物種について生命活動の設計図ともいえるべきゲノムの配列が解読され、全ての遺伝子が明らかにされた。しかし、この設計図には代謝物質の種類や存在量に関する情報は全く書かれていないので、ヒトの物質的基盤である代謝物質の全貌（メタボローム）は依然とし

てベールに包まれたままである。

(2) 病気の診断、治療にはメタボロームの解析をおこなうことが必須である。細胞内では代謝物質の種類と量が一定に保たれている(代謝の恒常性)が、遺伝的要因と食生活の偏りなど複数の生活習慣の異常に起因する病気(例えば高血圧)では、複数の代謝物質の恒常性が損なわれることが病因と考えられているが、このような異常の検出や病因の解明、治療法の研究にはメタボローム解析が必須であると考えられている。

本研究課題の研究グループは、2001年、世界に先駆けてメタボローム解析の化学分析法としてキャピラリー電気泳動-質量分析(CE-MS)を開発した。従来から利用されてきたLC-MSなどの化学分析法で測定することが困難な、リン酸化された代謝物質や有機酸などイオン性の代謝物質の測定にCE-MSは適している。特にイオン性代謝物質が多い基礎代謝物質の測定に最適な分析法である。このCE-MSを用いたメタボローム解析においてすでに基礎研究分野において数々の優れた研究成果をあげてきたが、医療や代謝工学、基礎研究に利用できる実用化技術にまで高めるためにはいくつかの課題が残されている。

## 2. 研究の目的

CE-MSやLC-MSを用いたメタボローム解析を実用化するために必要な技術開発を目的として、本研究課題では以下の研究をおこなう。

(1) 微量の代謝物質を検出する高感度化をはじめ、代謝物質の同定や定量の自動化、2つのデータを比較して代謝物質ごとに濃度を比べて恒常性の異常を自動検出するなどの処理を高速で実施するデータ処理(ハイスループト化)技術の開発をおこなう。

(2) メタボローム解析のデータに基づいて代謝物質の流束(フラックス)や代謝経路を測定する技術の開発をはじめ、遺伝子発現解析、プロテオーム解析、メタボローム解析の3つのデータ、いわゆる"omicsデータ"を総合的に解析するバイオインフォマティクスやシミュレーション、生物工学に基づいた技術開発をおこなう。

これらの技術はメタボローム解析を医療や生物工学、作物の育種など広範な研究分野に応用するための基盤技術となるであろう。

## 3. 研究の方法

CE-MSを用いたメタボローム解析を基盤として次の方法で研究目的を遂行した。

(1) CE-MS測定の高感度化とハイスループト化。代謝物質の泳動時間のズレを補正し、参照マススペクトルを用いた代謝物質の同定を自動化した。また、質量分析計で検出し

た代謝物質の同定率を向上させるために参照マススペクトルの測定と解析をおこなった。

(2) 開発技術の応用と有効性の検証。技術開発と平行して、開発した技術を大腸菌、イネの葉、がん組織やがん培養細胞のメタボローム解析に応用して有効性を実証し、さらなる改善をおこなった。

## 4. 研究成果

### (1) 高感度化とハイスループト化

CE-TOFMS(飛行時間型質量分析計)を用いることによってイオンの $m/z$ の測定精度を50-100 ppmに、検出感度を数倍~数十倍に、イオン性代謝物質のスループトを約30倍に、それぞれ改善した。その結果、代謝物質の検出濃度1 $\mu$ Mレベルを実現し、微量で存在している代謝物質の同定や定量を可能にした。疎水性中性代謝物質に対してはC4逆相カラムを用いたLC-TOFMS法を確立した。

ある病気によって特異的に濃度変動する代謝物質は、診断や発病機構の手掛かりとなるので、バイオマーカと呼ばれる。メタボローム解析はバイオマーカ探索の有力な手段である。2つの分析試料をメタボローム測定して得られた千以上の代謝物質について、バイオマーカ候補となる代謝物質を探索するデータ解析作業に、これまで膨大な時間と労力を費やしていた。そこで、測定毎に各代謝物質の移動時間と精密質量のズレを自動補正することによって、試料間で同じ代謝物質どうしの比較を精度よく行って2群間のデータから濃度が顕著に異なる代謝物質を検出するメタボローム・ディファレンシャルディスプレイを開発した。

さらに大量のデータを高速に処理できるソフトウェアJDAMPを新たに開発した。2群間のデータ比較に重要なバックグラウンドとノイズの除去のプロセスに、従来6時間程度(1計測データあたり)を要していたが、JDAMPでは30分程度で処理することができる。時間補正、濃度の補正、結果の可視化のプロセスもそれぞれ数分程度で処理が終了できるよう高速化した。

また、CE-TOFMSの計測データに含まれる離散的な $m/z$ と強度の値から、精密質量を高精度に計算するソフトウェアも開発した。計測時に質量既知の物質を連続的に質量分析装置に導入し、質量の補正を行なっているが、更にバックグラウンドの歪みを3次元的に捉えてマススペクトルの歪みをソフトウェア上で補正することによって、より高精度に精密質量を計算する機能を実装した。標準物質でベンチマーク試験を行ったところ、ほぼ全てのピークの $m/z$ 値を理論値から5 ppm程度の誤差で測定することができた。

(2) 代謝物質の同定における精度向上と化学

## 構造推定に関する技術開発

### MS/MS 参照データの測定とデータベース化

MS/MS は He, N<sub>2</sub>, Ar などの気体を高速で代謝物質のイオン (分子イオン) と衝突させることによって解離させて (collision induced dissociation, CID) 生成したイオン (生成イオン) を質量分析する分析法である。この解離は代謝物質の化学構造に依存して特徴的に生ずるので、MS/MS 測定したマススペクトルには化学構造を特徴づける生成イオンが観察される。

これまでに約 700 代謝物質について MS/MS 測定をおこなった。それらのうち、695 代謝物質について測定した 4,275 MS/MS データは参照マススペクトルとしてデータベース MassBank から公開した。一般に MS/MS データは衝突エネルギーの強さに依存して解裂の程度が異なるので、同じ代謝物質であっても衝突エネルギーに依存して異なるマススペクトルを与える (= 再現性が低い)。このことが異なる MS/MS 測定条件で得られたマススペクトルから代謝物質を同定することを困難にしている。本研究課題では 1 化合物あたり平均 5 段階に異なる衝突エネルギーで測定したデータを参照マススペクトルとして提供している。さらに同じ代謝物質について測定したマススペクトルを重ね合わせた人工的なデータを作成することによって解決することがわかってきた。

また、市販されていない代謝物質の標準試薬の参照マススペクトルを測定するために、「pH 制御化学合成法」を開発した。これまでに N-アセチルオクトパミン、N-アセチルドーパミン、N-アセチルチラミンなどの効率的化学合成に成功し、それらの参照マススペクトルを測定した。

### 質量分析データの化学情報化

未知代謝物質を同定するためには、生成イオンと化学構造に関する知識を獲得、集積することが必要である。そのとき、生成イオンを m/z で表すのではなく分子式で表すことができれば、このような知識を獲得することが容易になると予想された。

ESI-QTOF-MS/MS で測定したマススペクトルの生成イオンはほとんど自動的に、しかも高い信頼性で分子式に置き換えることができた。また推定した生成イオンの分子式から分子イオンにおいて解裂した共有結合も高い精度で推定することができた。

さらに MS/MS データを化学情報化すると、測定した質量分析計の分解能に依存しないし、測定誤差も無くなってしまい、というメリットもあることがわかってきた。

### (3) 代謝経路の推定

イネ葉の時間分割メタボローム解析による代謝経路の推定

イネを播種し、13 時間明 (25 °C) -11 時間暗 (20 °C) の環境下で育てた。20 日後に第 3 葉を 1 時間毎に 24 時間にわたって切り取ってメタボローム解析をおこなったデータについて代謝経路を推定した。

酵素反応は可逆反応であるので、1 つの酵素反応の基質と生成物は平衡関係にある。基質と生成物の関係にある代謝物質は互いに似た時間変動をすると予想される。互いに似た時間変動をする代謝物質群は、共通の代謝経路上にあるか、または代謝経路の一部を構成するモジュール内にある、と推定できる。

まず、代謝物質量の時間変動の類似性に基づいて、代謝物質を Kohonen の自己組織化マップ (SOM) を利用して分類した。次に、この分類結果に基づいた 24 次元ベクトル間のユークリッド距離に従って 2 次元上で表現した Sammon マップを作成した。このマップ上で距離が近い (すなわち同じ時間変動を示した) 代謝物質をグループ化すると、12 のグループになった。これのグループは既知の代謝経路の一部であったので、代謝経路はモジュールとして検出されることがわかった。

従来のフラックス解析法では、代謝経路をあらかじめモデル化しておく必要があるのが大きい。これに対して、本方法は、既知の代謝経路の知識に頼らないので新規代謝経路を見つけることが期待される。

代謝経路の推定をおこなうために必要なその他の技術の開発をおこなった。既に開発した連続培養におけるフラックス解析法に加え、応用範囲の広い回分培養に対応可能な手法を開発した。プロテオーム解析においては、既存の手法より広い濃度オーダーで各タンパク質の正確な定量値を得られる emPAI 法を確立し、生体サンプル中の数千のタンパク質の絶対量の推定を可能にした。

### (4) 開発した基盤技術の応用

#### ヒト赤血球内代謝のシミュレーション

ヒト赤血球内の酵素反応をモデル化した大規模代謝シミュレーター (E-CELL ヒト赤血球) を開発した。予想した結果はメタボローム解析データの実測値と一致しなかったが、赤血球膜上の Band3 タンパク質に解糖系の 3 つの酵素が結合する反応を取り入れると、実測値と良く一致した。すなわち、赤血球が低酸素になると、ヘモグロビンが酸素を放出し構造を変えて赤血球膜に存在する Band3 タンパク質に結合することによって、解糖系を活性化することを発見した。

### 大腸菌基礎代謝における恒常性の機構解明

大腸菌の基礎代謝である解糖系、ペントースリン酸回路の酵素遺伝子を 1 つだけ欠損変異した 24 変異株を 0.2 回/時間の増殖速度

に保ちながら培養した。解糖系とペントースリン酸回路の代謝物質 130 の細胞内量を定量したところ、欠失した酵素の近傍にある代謝物質量は増加あるいは減少していた。増殖速度が低いとき (0.1 や 0.2 回/時間) 酵素遺伝子の欠損が遺伝子転写や酵素タンパク質の量的変動に与える影響は大きくなかった。他のバイパス経路にある酵素遺伝子の発現が増加し、フラックス分布が増加していた。この結果はバイパス経路を迂回して炭素源を供給することによって恒常性を維持していることを示している。これに対して、生育速度が高いとき (0.5 と 0.7 回/時間) 酵素タンパク質量を増加することによって代謝物質のプロファイルを一様に維持しようとするので、酵素タンパク質量が代謝物質量よりも大きく変動した、と理解できる。このように大腸菌は 2 つの相補的な方法で恒常性を保っている。これは大腸菌の恒常性の機構を omics 解析で実証した最初の例である。

#### 唾液のメタボロームプロファイルの測定

唾液は採取が簡単であるので様々な疾病の初期診断に利用できると期待される。これまで唾液のメタボローム解析に基づいた診断法は開発されていなかった。唾液のメタボローム解析法を開発し、口頭がん、膵臓がん、乳がんの診断に利用できることを示した。がんの診断に利用できると予想された 57 主要代謝物質を分析し、高感度・高精度に代謝物質を自動同定して、3 つのがん患者を判別する自動化システムを提案した。

#### 大腸がん、胃がんのメタボロームプロファイルの測定

一般にがん細胞は十分な酸素が供給される環境においても、TCA サイクルを経由する酸化リン酸化ではなくて解糖系でエネルギー代謝をおこなっているとされているが、これまでがん細胞で実際にメタボローム解析をおこなって実証した例はなかった。そこで、大腸がんおよび胃がんのがん組織における 94 代謝物質の量的プロファイルを健康な組織のそれらと比較したところ、乳酸および解糖系中間物質の濃度が高いのに対して、グルコース濃度は低いことが 2 つのがん組織に共通した特徴であった。また、組織の壊死によってアミノ酸含量が高く、グルタミン酸分解活性が活発であったことや、TCA サイクルの代謝物質のプロファイルが組織によって異なることなども明らかにした。

#### がん培養細胞の新規エネルギー代謝機構の解明

がん細胞が好气的環境下にあっても酸化リン酸化よりむしろ解糖系依存的に代謝を行っていることをメタボローム解析で実証した (上記)。ところが膵臓癌など乏血性のがん種では、血流が乏しいために慢性的な虚血状態に曝された細胞が、酸素やグルコ

ースの供給が不十分な栄養的に極めて劣悪な微小環境下でも増殖することが知られている。このようながん細胞のエネルギー代謝を解糖系の亢進だけで説明することは難しい。血流不足により解糖も酸化的リン酸化も慢性的に制限された環境において、細々としかし着実に生き永らえるがん細胞は、増殖に必要なエネルギーをいったいどのように捻出しているのか? という疑問があった。そこで、Panc-1 (膵臓癌細胞株) および HDF (皮膚線維芽細胞) を、このようながんの微小環境を模倣したグルコース欠乏かつ低酸素条件下で培養し、CE-TOFMS による時系列メタボローム解析をおこなって、栄養飢餓状態におけるがん細胞のエネルギー代謝に関するジレンマの解明を試みた。

エネルギー代謝に関連する 120 種以上の代謝物質の定量結果から、がん細胞特異的にコハク酸が細胞内外に顕著に蓄積することを見つけた。グルコース欠乏かつ低酸素状態で培養した Panc-1 (膵臓癌細胞株) のメタボローム解析および同位体標識したピルビン酸のフラックス解析を行った。これらからコハク酸の生成経路を予測したところ、これまである種の嫌気性微生物や寄生虫などにおいてしか確認されていなかった「フマル酸呼吸」 (= NADH-フマル酸還元系) に依存したエネルギー代謝 (= ATP 合成) をおこなっていることが示唆された。これはこの特殊な代謝機構が哺乳動物細胞をはじめヒト細胞で初めて確認された例である。酸素やグルコースに依存しない ATP 生成を可能にするため、栄養飢餓状態に曝されたがん細胞がエネルギー代謝の切り札として利用していると考えられる。さらに、駆虫薬として臨床的に使われているパモ酸ピルビニウムがフマル酸呼吸の阻害剤であることを突き止め、この薬剤の投与によりコハク酸および ATP の生成が顕著に抑制されることを確認した。がんの特殊なエネルギー代謝を標的とする全く新しい抗がん剤として、フマル酸呼吸阻害剤の開発が今後期待されると共に、本研究グループが開発してきたメタボローム解析技術が、新規代謝経路の推定に応用可能であることを実証した。

#### (5) 国内外での研究成果の位置づけ

これまで DNA マイクロアレイ解析とプロテオーム解析がそれぞれハイスループット化に成功していた omics 解析のなかで、メタボローム解析だけがハイスループット化が遅れていた。しかし、本研究課題で開発したメタボローム測定とデータ解析技術は、CE-MS や LC-MS を用いたメタボローム解析を高精度化、高感度化、ハイスループット化という 3 つを達成したことによって、omics 解析の一翼を担う技術として実用化に成功したと言える。

研究成果の例でも示したように、メタボローム解析の時間分割測定技術は代謝の動的解析を可能にした。これは、これまで難しかった代謝経路推定やフラックス解析の研究に道をひらいたものである。今後、組織レベルで omics 解析の動的解析データを用いたシステムバイオロジー研究やシミュレーション研究への端緒を開くであろう。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件: 全て査読有り)

Saito, その他 6 名, Metabolite profiling reveals YihU as a novel hydroxybutyrate dehydrogenase for alternative succinic semialdehyde metabolism in *Escherichia coli*, *J. Biol. Chem.*, 284, 2009, 16442-51.

Hirayama, A. その他 10 名, Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry, *Cancer Res.*, 69, 2009, 4918-25.

Soga, T. その他 5 名, Metabolomic Profiling of Anionic Metabolites by Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry, *Anal. Chem.*, 81, 2009, 6165-74.

Nishino, T., Yachie, A. K., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, T., and Tomita, M., In silico modeling and metabolome analysis of long-stored erythrocytes to improve blood storage methods, *J. Biotech.*, 144, 2009, 212-223.

Sugimoto, M., Wong, D. T., Hirayama, A., Soga, T. and Tomita, M., Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles, *Metabolomics*, 6, 2009, 78-95.

Sugimoto, M., Hirayama, A., Ishikawa, T., Baran, R., Robert, M., Uehara, K., Soga, T. and Tomita, M., Differential Metabolomics Software for Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry Data Analysis, *Metabolomics*, 6, 2009, 27-41.

Sugimoto, M., Koseki, T., Hirayama, A., Abe, S., Sano, T., Tomita, M. and Soga, T., Correlation between Sensory Evaluation Scores of Japanese Sake and Metabolome Profiles, *J. Agric. Food Chem.*, 58, 2009, 374-383.

Fujishima, K., Tri-split tRNA: A transfer RNA made from three transcripts provides insight into the evolution of fragmented tRNAs in archaea, *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 2009, 2683-2687.

Arakawa, K., Genome Projector: zoomable genome map with multiple views, *BMC Bioinformatics*, 10:31, 2009, doi:10.1186/1471-2105-10-31.

Imami, K., Automated Phosphoproteome Analysis for Cultured Cancer Cells by Two-Dimensional NanoLC-MS Using a Calcined Titania/C18 Biphasic Column, *Innovations in Analytical Sciences*, 24, 2008, 161.

Ohashi, Y., Depiction of metabolome changes in histidine-starved *Escherichia coli* by CE-TOFMS, *Mol. Biosyst.*, 4, 2008, 135-147.

Sugiyama, N., Large-scale phosphorylation mapping reveals the extent of tyrosine phosphorylation in *Arabidopsis*, *Mol Syst Biol.* 4, 2008, 193.

Sato, S., Time-resolved metabolomics reveals metabolic modulation in rice foliage, *BMC Systems Biology*, 2, 2008, 51.

Kyono, Y., Successive and Selective Release of Phosphorylated Peptides Captured by hydroxy Acid-Modified Metal Oxide Chromatography, *J. Proteome Res.*, 2008, 4585-4593.

Arakawa, K., Visualizing Complex Omics Information: Scientific Visualization for Genomics and Systems Biology, *BIOforum Europe*, 6, 2008, 27-29.

Shinoda, K., Aligning LC Peaks by Converting Gradient Retention Times to Retention Index of Peptides in Proteomic Experiments, *Bioinformatics*, 24, 2008, 1590-1595.

石井伸佳ほか 28 名, Multiple High-Throughput Analyses Monitor the Response of *E. coli* to Perturbations, *Science*, 316, 2007, 593-597.

曾我朋義ほか 10 名, Differential metabolomics reveals ophthalmic acid as an oxidative stress biomarker indicating hepatic glutathione consumption, *J. Biol. Chem.*, 281(24), 2006, 16768-16776.

斎藤菜摘ほか 7 名, A metabolomics approach for enzyme discovery, *J Proteome Research*, 5(8), 2006, 1979-1987.

Richard Baranほか 7 名, MathDAMP: a package for differential analysis of metabolite profiles, *BMC Bioinformatics*, 7, 2006, 530-538.

篠田幸作ほか 7 名, Prediction of liquid chromatographic retention times of

peptides generated by protease digestion of the Escherichia coli proteome using artificial neural networks, *J. Proteome Research*, 5(12), 2006, 3312-3317.

22 篠田幸作ほか6名. HybGFS: hybrid method for genome-fingerprint scanning. *BMC Bioinformatics*, 7, 479-486, 2006.

[学会発表](計 16 件)

Tomita, M., Metabolomes and data-driven systems biology, The 10<sup>th</sup> International Conference on Systems Biology, 2009, 9, 3, San Francisco, USA.

Tomita, M., Metabolomics and Systems Biology, Foundations of Systems Biology in Engineering, 2009, 8, 10, Denver, USA.

Tomita, M., Metabolome analysis and systems biology, Albany 2009, The 16th Conversation, 2009, 6, 18, Albany, USA.

Tomita, M., High-throughput multi-omics systems biology and its applications, International Launch Conference Frontiers in Multi-Scale Systems Biology, 2008年10月19日, Atlanta, USA.

Tomita, M., Metabolome analysis and systems biology, The 13<sup>th</sup> International Biotechnology Symposium (IBS) and Exhibition, 2008年10月16日, Dalian World Expo Center Dalian, China

Tomita, M., Metabolomics and Systems Biology, The Second q-bio Conference on Cellular Information Processing, 2008年8月8日, Santa Fe, U.S.A.

富田勝, Multi-omics analysis and integrative Systems Biology, Genomes to Systems Conference 2008, 2008年3月19日, Manchester, UK

富田勝, Metabolomics and its applications to integrative systems biology, The 10th International Conference on Molecular Systems Biology, 2008年2月27日, Manila, Philippines

Arakawa, K., MEGU: Pathway mapping web-service based on KEGG and SVG, ISMB/ECCB2007, 21 July-26, Wien, Austria.

Nakamura, H., eXpanda: an integrated platform for network analysis and visualization, ISMB/ECCB2007, 21 July-26, Wien, Austria.

Yachie, N., E-Cell 3D: 3 dimensional visualization of cellular simulation results, ISMB/ECCB2007, 21 July-26, Wien, Austria

富田勝, Metabolome Science and Systems Biology, The 7th International Workshop on Advanced Genomics, 2007年11月27日, Tokyo, JAPAN

富田勝, Multi-omics data-driven systems biology, International Society for Computational Biology, Special Interest Group on Biosimulation, 2007年10月5日, Long Beach, USA

富田勝, Large-scale multi-omics analyses for E. coli systems biology, 3rd Metabolomics Society Annual Conference, 2007年6月12日, Manchester, UK

富田勝, Multi-omics analysis and data-driven systems biology, E cell, The Steering Committee of the 2nd Annual Summit on Systems Biology, 2007年6月5日, Richmond, USA

富田勝, Metabolome analysis and cell simulation, Systems Biology Workshop-2007, 2007年5月29日, Melbourne, Australia.

[図書](計 2 件)

Martin, R., Metabolomics - A Powerful Tool in Systems Biology -(vol.18), E coli metabolomics; capturing the complexity of a "simple" model, 2007, 189-234.

曾我朋義, 最新医学社, メタボロミクスの医学への応用, 2007, 56-63

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富田 勝 (TOMITA MASARU)  
慶應義塾大学・環境情報学部・教授  
研究者番号: 6 0 2 2 7 6 2 6

### (2) 研究分担者

西岡 孝明 (NISHIOKA TAKAAKI)  
慶應義塾大学・政策・メディア研究科・教授  
研究者番号: 8 0 0 2 6 5 5 9  
曾我 朋義 (SOGA TOMOYOSHI)  
慶應義塾大学・環境情報学部・教授  
研究者番号: 6 0 3 3 8 2 1 7  
金井 昭夫 (KANAI AKIO)  
慶應義塾大学・環境情報学部・教授  
研究者番号: 6 0 2 6 0 3 2 9  
(2006年度~2007年度)

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: