発現・機能解析ユニット

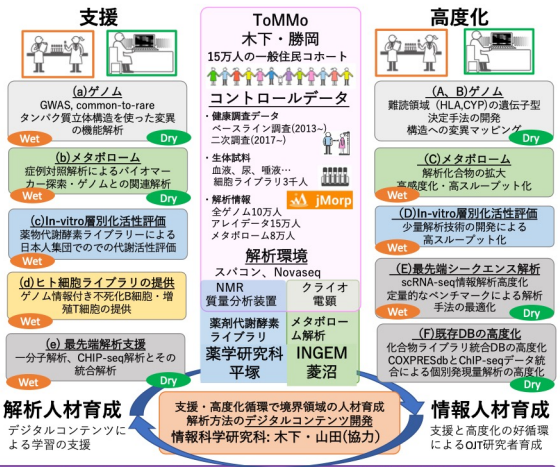
補助事業代表者（所属・職名）
木下　賢吾（東北大学情報科学研究科・教授）

マルチオミックス・ヒューマンバイオロジー解析基盤の高度化と支援

補助事業分担者：平塚　真弘（東北大・薬学・教授）、勝岡　史城（東北大・INGEM・教授）、菱沼　英史（東北大・INGEM・助教）
補助事業協力者：西　羽美　（東北大・情報科学・准教授）、小島　要（東北大・ToMMo・講師）、　山田　和範（東北大・未踏アナリティクスセンター・教授）
城田　松之　（東北大・医・講師）、川端　武（東北大情報科学・特任准教授）

1. 概要

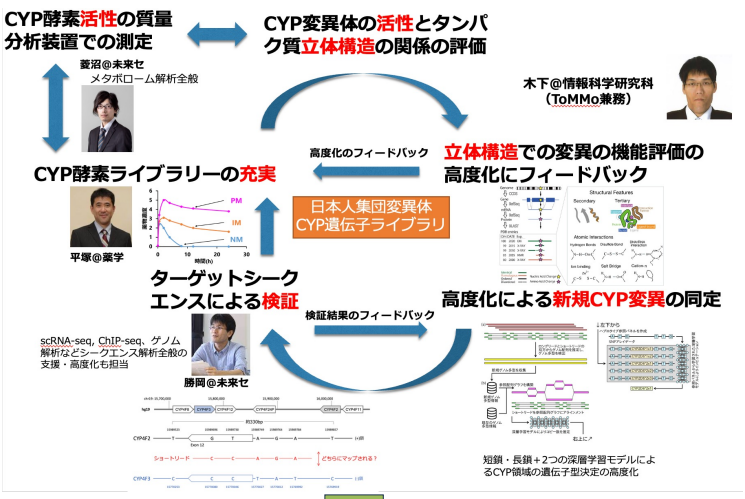
本事業では、ヒト、特に日本人集団に特化した(a)ゲノム解析、(b)メタボローム解析、(c)in-vitro層別化代謝評価、及び(d)ヒト細胞ライブラリ提供を中心に、（e）その他複合的なマルチオミックス解析支援とこれら支援と表裏一体となる高度化を行う。



ヒューマンバイオロジーの課題
- コントロール群準備が困難
- 日本人集団での基礎データ不足
- 情報解析人材の不足

本事業の提案とその効果
- 15万人一般住民データの活用
- 統合解析支援による解析促進
- 支援を通じたOJTでの育成

2. 実施体制とCYPを核としたつながり



日本人集団対象の薬物代謝酵素ライブラリの高度化

- 主要薬物代謝酵素16種に対してToMMo 8.3KJPNの検証済みアミノ酸変異を網羅
- それぞれ2種類の主な薬物に対して活性も測定済み

酵素	変異数	代謝薬物例	酵素	変異数	代謝薬物例
CYP1A2	49	フェナセチン	CYP3A4	43	ミダゾラム
CYP2A6	59	ニコチン	CYP3A5	24	ニフェジピン
CYP2B6	70	エファビレンズ	CYP4F2	33	ビタミンK
CYP2C8	36	パクリタキセル	DPYD	76	5-フルオロウラシル
CYP2C9	56	ワルファリン	DPYS	40	ジヒドロ5-フルオロウラシル
CYP2C19	56	クロピドグレル	NAT2	25	イソニアジド
CYP2D6	50	デキストロメトルファン	TPMT	46	メルカプトプリン
CYP2E1	26	クロルゾキサゾン	NUDT15	16	メルカプトプリン

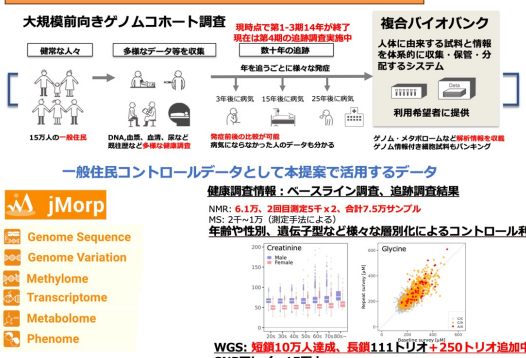
支援（5年間で15件）
- 酵素タンパク質の提供（新規変異導入も応相談）
- 薬物候補化合物の活性多様性測定
- 高度化
- ハイスループット化

ゲノム創薬基盤推進研究事業平塚班の成果

5年間で支援した酵素分子種

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP4F2, CYP4Z1, CYP24A1, DPYD, FMO3, UGT1A1, 植物P450, 動物P450

3. 支援の中核となるコントロールデータ



一般住民コントロールデータとして本提案で活用するデータ

jMorp
- Genome Sequence
- Genome Variation
- Methylome
- Transcriptome
- Metabolome
- Phenome

健康調査情報：ベースライン調査、追跡調査結果

NMR：6.1万、2回目測定5千ｘ2、合計7.5万サンプル
MS：2千～1万（測定手法による）

年齢や性別、遺伝子型など様々な層別化によるコントロール利用が可能

WGS: 短鎖10万人達成、長鎖111トリオ+250トリオ追加中
SNPアレイ：15万人

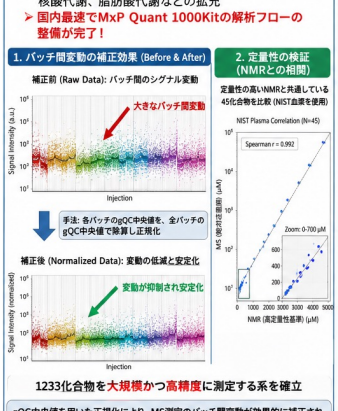
ToMMoで解析済みの最新データを順次支援でも使用可能に

領域内連携：10万人のゲノムデータについては理研桃沢先生のグループに提供

メタボローム・プロテオーム技術を核とした高度化

1. メタボロームの高度化

- 従来の26代謝物群630代謝物から、血漿40 μLで49代謝物群1233代謝物の絶対定量へ
  - 生物学的に重要な中心代謝、インドール代謝、核酸代謝、脂肪酸代謝などの拡充
  - 国内最速でMxP Quant 1000Kitの解析フローの整備が完了！

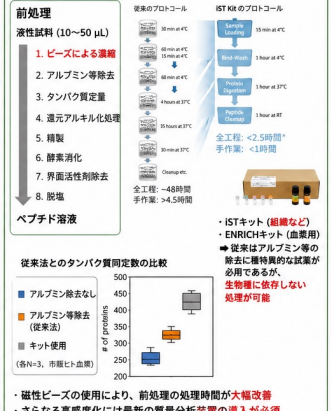


1233化合物を大規模かつ高精度に測定する系を確立

gQC中央値を用いた正規化により、MS測定のバッチ間変動が効果的に補正され、NMRと同等の高い定量性を持つ測定系が確立された。

2. プロテオーム解析の高度化

磁性ビーズと固相を用いた酵素消化技術の導入
- トリプシン+Lys-Cによる消化効率の向上
- 従来48時間要した前処理が約4時間に短縮



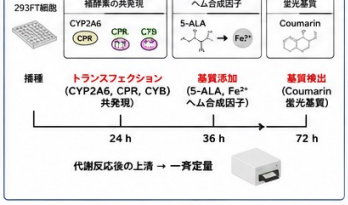
- 磁性ビーズの使用により、前処理の処理時間が大幅改善
- さらなる高感度化には最新の質量分析装置の導入が必須（新型のMSの試用で5000サンプル越えを確認）

変異機能解析のハイスループット化

背景とアプローチ：発現条件最適化とハイスループット化

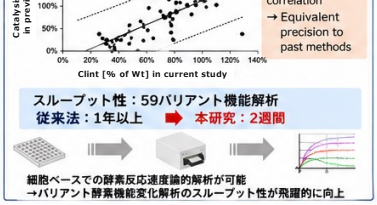
- 課題：哺乳動物細胞系は酵素量が少なく低感度。従来法は煩雑で時間・コスト大。
- 解決策：293FT細胞、補酵素共発現、ヘム合成因子の最適化。24穴プレート系構築。

実験条件（CYP2A6例）

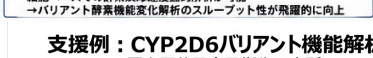


成果：活性上昇、精度維持、スループットの飛躍的向上

- 結果：CYP活性が6–11倍上昇（ヒト肝臓同レベル）。



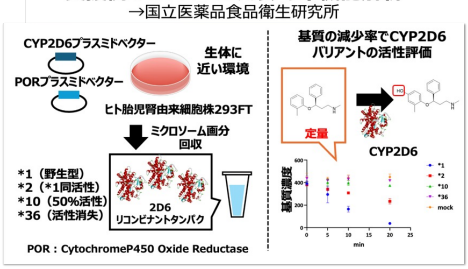
スループット性：59バリアント機能解析
従来法：1年以上 ➡ 本研究：2週間



細胞ベースでの酵素反応速度論的解析が可能
→バリアント酵素機能変化解析のスループット性が飛躍的に向上

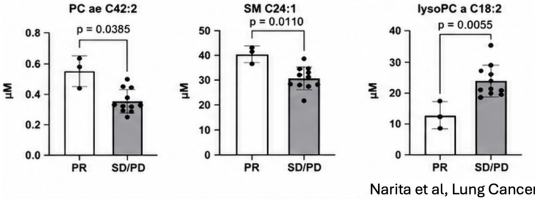
支援例：CYP2D6バリアント機能解析

→国立医薬品食品衛生研究所



支援例
再発・転移性非小細胞肺がん患者の血漿メタボローム解析

➢ 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の反応予測マーカー候補として3種の脂質を特定



Narita et al, Lung Cancer (2025)

病院でのヒト検体を用いたプロテオーム解析も支援中