

質量分析インフォマティクス研究会・第9回ワークショップ（2024年）

質量分析で新発見！必要な情報基盤と現状の理解

開催概要

開催日時： 2024 年 5 月 17 日（金）
10 時 30 分 ～ 17 時 30 分（10 時開場）

開催場所： 理化学研究所横浜事業所・交流棟ホール
〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7-22

主 催： 質量分析インフォマティクス研究会 (JCompMS)[※] (<https://ms-bio.info/>)
(日本バイオインフォマティクス学会 (JSBi)) (<https://www.jsbi.org/>)



協 賛： 理化学研究所 環境資源科学研究センター (CSRS)



※本ワークショップは、質量分析インフォマティクス研究会が、JSBiの公募研究会として活動する一環として開催しています。

理化学研究所横浜事業所への入構について

- ワークショップ会場である理化学研究所横浜事業所（理研横浜）への入構には制限がありますので、以下のような手順を踏んでください。

事前参加登録された方

1. ワークショップ当日までに、登録されたメールアドレス宛に理化学研究所世話人から「入構証」のデータが送られます。
2. 当日入構するために、この入構証が必要です。正門横の守衛詰所で、入構証を事前に印刷しておいた物または（スマートフォンなどで）入構証の画像を提示し、「（本日開催の）質量分析インフォマティクス研究会のワークショップ参加です」と申告してください（氏名などを確認されることもありますので、指示に従ってください）。
3. 入構すると、会場の交流棟が正面に見えます。交流棟入口で受付を行います。このとき印刷した入構証をお渡ししますので、氏名を記入してください。構内では常時入構証を着用してください。

当日参加の方（入構証を持っていない方）（参加できません）

1. 事前参加登録をされていない方は、理研横浜への入構ができないため、ワークショップにはご参加いただけません。

当日参加の方（自分の入構証を持っている方）

1. 入構証を持っている方は、交流棟入口の受付まで直接おいでください。

交流棟への再入館・理研横浜への再入構

1. 交流棟外部に出られて再入館されるときには、受付で入構証の提示をお願いします。また（昼食などで）理研横浜の外部に出て再入構される場合は、入構証を提示し「（本日開催の）質量分析インフォマティクス研究会のワークショップ参加です」と再度申告してください。



プログラム

開場	10:00
開会挨拶	10:30～
特別講演	10:40～
バイオ・デジタル融合によるバイオものづくり革命の推進	
近藤 昭彦	(神戸大学, 理化学研究所, バックス・バイオイノベーション)
招待講演	11:30～
質量分析イメージングによる脂質多様性の可視化	
内野 春希	(理化学研究所)
休憩	12:20～
招待講演	13:50～
Hive: 軽量で高速な新規汎用データ形式 —レポジトリの有効活用を目指して—	
多田 一風太	(ライフフィクス)
ミキサー	14:30～
ポスター発表コアタイム	14:30～15:30
招待講演	16:30～
質量分析による新生プロテオーム解析	
今見 考志	(理化学研究所)
閉会挨拶・ポスター表彰	17:10～
閉場	17:30



講演・ポスター発表要旨

要旨のポスター番号に☆があるポスターは、ベストプレゼンテーション賞に応募した発表です。

特別講演

バイオ・デジタル融合によるバイオものづくり革命の推進

神戸大学,理化学研究所環境資源科学研究センター, (株)バックス・バイオイノベーション
近藤 昭彦

バイオテクノロジーを活用したものづくり“バイオものづくり”は飛躍的な発展を遂げつつあり、バイオものづくり革命の様相を呈している。このバイオものづくり革命の流れを加速しているのが、ゲノム解読技術やゲノム合成・編集技術等の先端バイオ技術とIT、AI技術やロボット技術を融合（「バイオ・デジタル」融合）して誕生した、技術分野Engineering Biologyであり、各種要素技術を集積した革新的なプラットフォームがバイオフアウンドリ技術です。バイオフアウンドリは、DBTLシステムとして構成されるが、コンピューターによる微生物設計技術（Design：D）、ロボティクス技術を活用した自動化された組換え微生物構築技術（Build：B）、迅速・高精度な生産物やオミックス評価技術（Test：T）、さらなる微生物設計の高度化のための機械学習や数理モデリング（Learn：L）による解析技術等の先端技術を統合したものです。ここで、重要になるのが、オミックス評価技術等のデータを高精度に得るために、測定プロセスの自動化を進めることです。例えば、メタボローム解析においては、従来、細胞からの代謝物抽出操作において熟練を要し、再現性の高いデータを得ることができないことも多かった。このDBTLの各サイクルで高精度なデータを得ることができれば、それをシステム内に集積してデータベースや知識ベースを構築し、データ駆動・AI駆動の開発とすることで、全体の開発時間のさらなる短縮を図ることが可能です。

さらに、スケールアップにおける開発を加速する製造プロセス開発のバイオフアウンドリも構築されつつある。最終的にはDBTLバイオフアウンドリと生産プロセス開発バイオフアウンドリを一体化させる“統合バイオフアウンドリ”構築が重要となる。

折しも、昨年6月に発表された骨太の方針で、バイオものづくりが、科学技術における重点分野に設定された。そしてグリーンイノベーション基金ではCO₂からのバイオものづくりに約1700億円、バイオものづくり革命推進事業では、廃棄物等の未利用資源からのバイオものづくりに3000億円の基金予算が付き、日本において重要な二つの領域の研究が強力に推進されることとなった。ここで、カギとなるのが“統合バイオフアウンドリ”技術である。統合バイオフアウンドリで、CO₂や未利用資源からのバイオものづくりを迅速に実現できれば、GXを大きく進めることができる。本講演では、統合バイオフアウンドリ開発の現状と、バイオものづくりの実現によるGXの推進に関して述べる。

Keywords: Engineering Biology, バイオフアウンドリ, バイオものづくり



招待講演

質量分析イメージングによる脂質多様性の可視化

理化学研究所生命医科学研究センター¹, 東京農工大学²
理化学研究所環境資源科学研究センター³, 横浜市立大学⁴, 慶應義塾大学薬学部⁵
慶應義塾大学WPI-Bio2Q⁶
○内野春希¹, 津川裕司^{1, 2, 3, 4}, 有田誠^{1, 4, 5, 6}

質量分析の技術革新と取得したスペクトルデータの処理および生命分子情報を抽出するための各種データベース整備を含めた質量分析インフォマティクスの進歩によって、組織の抽出液を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析に供すれば1検体から数千の化合物ピークが検出でき、そのデータを最新の解析ソフトウェアに入力することで1000分子種を超える生命の脂質多様性情報を得られる時代となった。こうしたバルクレベルのリピドミクス技術の発展・成熟によって、普遍的に存在する脂質分子種に加えて、特定の臓器や細胞に濃縮する特徴的な脂質シグネチャーが数多く見出されてきた。これら生体内の脂質多様性や局在形成のメカニズム、さらにその制御機構の破綻による病態の解明を目指す上で、遺伝子やたんぱく質の発現情報と共に脂質代謝物自体の時空間ダイナミクスを包括的に捉える重要性が高まっている。

我々の研究チームは、分子構造のみならず組織内の空間分布のダイバーシティを含めた脂質多様性を可視化する計測技術として、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-質量分析イメージング(MALDI-MSI)の基盤技術の開発を進めている。質量分析イメージングは、組織切片などの2次元試料から直接もしくはマトリックス結晶などの抽出層から分子を計測することで、その質量情報と共にその空間情報を同時に取得する分析手法である。我々の研究チームでは、従来の計測系をベースに、ポストイオン化やTrapped Ion Mobility Spectrometryを用いた感度向上と同位体・異性体ピークの分離、脂質の空間分布をより正確に捉えるための前処理技術、スペクトルデータからノンバイアスに空間分布の特徴を抽出する多変量解析の手法などを入・最適化することで、包括的な空間リピドミクス基盤の研究開発を進めている。そこで本発表では、我々の研究チームが推進している空間リピドミクスの計測基盤の研究・開発について、マウスの腎臓や脳組織などの解析例を含めて紹介する。

Keywords: 質量分析イメージング (MSI) , マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) , 空間リピドミクス

招待講演

Hive: 軽量で高速な新規汎用データ形式 —レポジトリの有効活用を目指して—

ライフイクス株式会社

○多田一風太, 萬年一斗, 金澤光洋, 荻原淳

質量分析データはベンダー独自のファイル形式であり、ソフトウェア開発やデータベース/レポジトリの活用において大きな障壁となっている。汎用データ形式の必要性は広く認知されており、mzMLを筆頭にこれまでも多くの汎用形式が開発されてきた。mzMLは可読性及び拡張性が高いXML形式であるが、ファイルサイズの肥大化やそれに伴う遅い読込速度が問題となっている。ビッグデータ時代において、ファイルサイズの縮小とアクセス速度の高速化は必須である。我々はバイナリでの汎用形式を研究開発しており、MS-DIALで扱うABF形式を2014年から提供し、多くのユーザーからフィードバックを頂き、Rawデータの読込技術を向上させてきた。

本発表では、これまでの知見を基に新たに開発した、質量分析データの汎用形式Hiveを紹介する。複数の圧縮技術を採用したバイナリ形式であり、最適化したデータ構造によって高速なランダムアクセスを可能にした。幅広い質量分析データに対応しており、公共レポジトリであるMetaboBank¹⁾の全12,954ファイルをHive形式へ変換することができる。MetaboBankの全ファイルを利用して性能を評価した結果、Hive形式のファイルサイズはRawデータの1%以下から99%となり、中央値は17%と軽量化された。スペクトルのランダムアクセス速度については、ベンダーAPIとほぼ同速からHive形式の方が500倍以上高速な場合もあり、中央値としてはHive形式の方が2倍高速であった。1ファイルのみベンダーAPIよりも遅くなったが、ベンダーAPIの0.8倍であり、十分実用的なアクセス速度であった。MetaboBank以外のデータにおいても類似した結果が得られており、Hive形式は非常に軽量で高速な汎用データ形式であることが確認できた。今後ファイルサイズやアクセス速度に課題があるデータが発見された際には、Hiveは独自のバイナリ形式であるため、データ構造やAPIを最適化することで適宜改善を図っていく予定である。

Hiveは現在βリリース段階であり、変換及び読込API (C#, Java, Python)、変換用のCUIアプリケーション、データ確認用のGUIアプリケーションを提供している²⁾。また今後MetaboBankから、Hive形式に準拠したmzBファイルもダウンロードできるようになる予定である。公共レポジトリからHive形式のファイルを配布することにより、再解析や新たなデータ解析への利用が容易となり、公開データの更なる有効活用が期待される。

1) MetaboBank, DDBJ, <https://www.ddbj.nig.ac.jp/metabobank>, アクセス日: 2024年4月3日。

2) Hive, ライフィクス株式会社, <https://ja.reifycs.com/products/hive/>, アクセス日: 2024年4月3日。

Keywords: Hive, Rawデータ, 汎用データ形式, Reader API, レポジトリ, mzB



招待講演

質量分析による新生プロテオーム解析

理化学研究所生命医科学研究センター プロテオーム恒常性研究ユニット
今見 考志

細胞内プロテオームの質と量は、細胞周期・刺激・発生など様々なコンテキストで、転写制御に加え、タンパク質合成と分解の相互関係によって厳密に制御されている。タンパク質が生まれる現場では、N-アセチルトランスフェラーゼをはじめとする様々な因子がリボソーム周辺にひしめき合い、新生タンパク質の品質管理がおこなわれている。一方、質量分析を用いたプロテオミクス分野では、細胞・組織内の全プロテオームを解析対象としている研究が主である。我々は、新生タンパク質の動態に着目し、翻訳中の新生ポリペプチドやそれに起こる修飾、結合タンパク質をプロテオームワイドに捉える技術を現在開発している。特に、翻訳“後”修飾ではなく翻訳“中”（共翻訳）修飾の大規模解析とその修飾の生物学的・生理学的意義の研究に着目している。本講演では、タンパク質の翻訳や分解をプロテオームワイドに捉える計測技術に加え、合成中の新生タンパク質の修飾やミスセンス変異がタンパク質の安定性や分解に与える影響について議論する。また、なるべくインフォマティクス寄りの話題提供も含め、我々が最近取り組んでいる研究全体について紹介したい。

Keywords: プロテオーム, 質量分析, 安定同位体標識

☆ポスター 1

GC-TOFMSと機械学習を活用した構造解析手法による日本酒中代謝物のノンターゲット分析

○窪田 梓, 生方 正章, 久保 歩, 鈴木 謙一
(日本電子株式会社)

Keywords: メタボローム, 質量分析, GC-TOFMS, 機械学習

ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を用いたメタボローム解析では、電子イオン化 (EI) マススペクトルを用いたライブラリー検索により化合物同定を行うことが一般的である。しかし、メタボロミクス分野では、ライブラリーに登録されていない化合物が検出される場合が多々ある。これらライブラリー未登録化合物について構造推定できれば、より深い生物学的な解釈が可能となる。これらの化合物の解析では、EI法と分子イオンやプロトン付加分子を与えやすいソフトなイオン化法で得た2つのマススペクトルを用いた定性解析手法が有効である。さらに、データ取得に精密質量測定ができる飛行時間質量分析計 (TOFMS) を用いることで、ソフトイオン化法で得られた分子イオンの組成推定が可能となり、最終的にライブラリー未登録化合物であってもその分子式を決定できる[1]。また、深層学習によるマススペクトル予測を組み込んだ網羅的な構造解析手法 [2] を用いることで、ライブラリー未登録化合物の構造式まで推定することが可能である。

本報では、ガスクロマトグラフ飛行時間質量分析計 (GC-TOFMS) および機械学習を用いた構造解析手法を日本酒中代謝物の解析に適用した結果について報告する。

[1] M. Ubukata et al, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2020; 34:e8820.

[2] A. Kubo et al, Mass Spectrometry, 2023, 12, A0120.

ポスター 2

メーカーや装置を問わないRawデータ読み込み用Hive Reader APIの開発

多田一風太, 萬年一斗, ○金澤光洋, 荻原淳
(ライフイクス株式会社)

Keywords: Rawデータ, Reader API, C#, Java, Python

近年、ビッグデータを利用したAIや機械学習の応用が日常化しており、データ利用の機会が社会全体で増加している。しかし、質量分析データはメーカーや装置に依存するバイナリ形式で保存されるため、これを理解し利用することは困難である。この問題を解決するため、我々はメーカーおよび装置を問わない方法でRawデータを容易に読み取る新しいAPIを開発した。

従来、質量分析データの解析を行う多くの研究者はRawデータを汎用的に解析可能なmzML形式に変換してきたが、この方法はファイルサイズを増大させるだけでなく、処理時間が掛かることが課題であった。我々はこの課題を解決するべく、メタボロミクス分野で広く利用されているMS-DIAL¹⁾やMRMPROBSなどの入力データとして2014年よりABF形式を提供してきた。この形式ではバイナリ形式を採用しており一部の開発者しかデータを読むことができず、ファイルサイズや処理速度の面で改良の余地があった。

そこで我々は誰もがデータを読み込めることを前提とし、なおかつファイルサイズの削減と高速なデータ読み出しを実現したファイル形式であるHive²⁾形式を新たにデザインし、その内容を読み取るためのHive Reader APIを開発した。

Hive形式もバイナリデータであるため、テキストエディタでは内容の確認ができない。そのため、Hive Reader APIを用いることでC#、Java、Pythonから誰もがそのデータを読めるようにしている。Hive Reader APIを使用するにはRawデータをHive形式に準じたファイルに変換する必要があるが、MetaboBank³⁾などの公共データベースから配布予定のmzBファイル（Hive形式に準拠）であれば変換不要で直接読み込むことができる。このAPIにより質量分析データの解析が劇的に効率化し、加速することを期待している。

1) Tsugawa, H. et al., Nat Methods., 12(6): 523–526 (2015).

2) Hive, ライフィクス株式会社, <https://ja.reifycs.com/products/hive/> (2024)

3) 国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJセンター, MetaboBank. <https://www.ddbj.nig.ac.jp/metabobank/> (2024)

☆ポスター 3

異なる色調のアコヤガイ貝殻真珠層に含まれるタンパク質の比較定量解析

○大嶋啓介, 鈴木道生

(東京大学大学院農学生命科学研究科)

Keywords: 定量プロテオミクス, バイオミネラリゼーション, 真珠

鉱物が生体内で形成される現象はバイオミネラリゼーションと呼ばれ、歯、骨、貝殻など、形成される鉱物をバイオミネラルと呼ぶ。アコヤガイ (*Pinctada fucata*) が形成する真珠層は生体高分子とCaCO₃結晶からなるバイオミネラルであり、外套膜から分泌される多数のバイオミネラルタンパク質の複合的な働きにより合成される。

真珠層には多様な色調のものが存在し、色調は真珠の宝飾品的価値を決定する一つの因子である。本研究では赤色系統の真珠層と青色系統の真珠層に含まれるバイオミネラルタンパク質をLC-MS/MSを用いたDIA (data independent acquisition) 解析により比較定量し、上記色味の差異を決めるタンパク質要因を探索した。結果として、赤色系統では青色系統と比較して総タンパク質量が多く、また繊維状タンパク質の割合が高いことが明らかとなった。これらの差異が真珠層中のCaCO₃結晶の厚みを調節し、結果として色調の違いを決定する一要因になると推察された。

☆ポスター 4

Activity-based protein profiling を用いた甘草由来天然物イソリクイリチゲニンの標的探索

○酒井陽菜¹, 木内佐紀¹, 鄭美和¹, 磯部洋輔², 鄧開元^{2,3}, 津曲和哉², 今見考志², 大淵勝也⁴, 中谷泰貴⁴, 津川裕司^{1,2,5}

(東京農工大学¹, 理化学研究所生命医科学研究センター², 慶応義塾大学³, 株式会社ツムラ⁴, 横浜市立大学⁵)

Keywords: プロテオミクス, 低分子化合物, LC-MS, 抗炎症効果, 標的分子探索

生薬甘草は抗炎症をはじめとする様々な薬理作用があり、漢方製剤の約7割に用いられる重要な植物資源である。甘草に含まれる300種類以上の天然物の中でも、イソリクイリチゲニン (ILG) は強い抗炎症活性を持ち、これまでの研究において、その抗炎症効果および生体内の代謝変動に特異的な変化を示すことが明らかになった。一方で、ILGに起因する代謝応答の詳細な分子メカニズムは未解明である。そこで本研究では、ILGの標的分子をプロテオームワイドに探索し、抗炎症作用機序を理解することを目指した。ILGがタンパク質のシステイン (Cys) 残基と求核反応を介した共有結合を形成するという仮説のもと、Activity Based Protein Profiling (ABPP) 法を用い、ILGと反応性の高いCys残基を持つタンパク質を網羅的に探索した。その結果、ILGの標的分子候補としてlipocalin-type prostaglandin D₂ synthase (L-PGDS) のCys65 が得られた。ILG添加有無でL-PGDSの発現量に差は無く、L-PGDS阻害剤投与でも部分的に抗炎症効果が認められた。本ワークショップで、その詳細を発表する。

☆ポスター 5

マルチオミクス解析による甘草由来天然物の抗炎症作用の分子機構解明

○木内佐紀¹, 大淵勝也², 中谷泰貴², 今見考志³, 津曲和哉³, 山本博之⁴, 佐々木一謹⁴, 乙黒靖裕⁴, 新多智明⁴, 津川裕司^{1,3,5}

(東京農工大学¹, 株式会社ツムラ², 理化学研究所生命医科学研究センター³, ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社⁴, 理化学研究所環境資源科学研究センター⁵)

Keywords: マルチオミクス, 薬理作用, メタボロミクス, リン酸化プロテオミクス

甘草(*Glycyrrhiza uralensis*)は漢方製剤の約7割に用いられる重要な植物資源で、抗炎症作用をはじめとした多様な生理活性が報告されている。また、甘草には300を超える親水性代謝物が含まれることが報告されており、この多様な成分により薬理作用が発揮されることが考えられるが、その分子メカニズムのほとんどは未解明である。そこで、甘草の抗炎症作用の動作原理を分子レベルで解明することを目的とし、マルチオミクス解析を行った。

本研究では、抗炎症活性を持つことが知られている甘草由来天然物であるisoliquiritigenin(ILG)と甘草抽出エキス(GU)添加時の代謝応答の違いを、マクロファージ由来細胞であるRAW264.7を用いたリポ多糖(LPS)誘導性炎症モデルにより評価した。化合物添加およびLPS処理を行った細胞について、0時間、1-2時間、そして24時間後にサンプリングを行い、親水性メタボローム、リピドーム、およびリン酸化プロテオームデータを取得した。本発表では、各オミクスデータの多変量解析やリン酸化モチーフを用いた責任キナーゼ推定から考察された、甘草由来天然物に起因する動的な代謝応答および細胞内シグナル伝達制御について報告する。

☆ポスター 6

質量分析構造解析プログラムのメタアナリシス基盤の構築

○廣瀬泰樹¹, 木内佐紀¹, 山本博之², 津川裕司¹

(東京農工大学¹, ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社²)

Keywords : 質量分析、オントロジー、組成式推定、メタアナリシス、CASMI2022

質量分析法はメタボロミクスで最も頻用される分析手法であり、タンデムマススペクトル (MS/MS) から化合物構造を推定する様々なプログラム開発が行われている。一方で、2022年に開催された低分子スペクトルアノテーションコンテスト (CASMI 2022) では、どの構造解析プログラムでも解析精度は30%以下であったことから、1つのプログラムでは未だ満足のいく解析精度には至っていないことがわかる。そこで本研究では、構造推定プログラムが出力するスコアを統合し、そのメタアナリシスによって構造推定を行う環境構築とその評価を行った。具体的には、MS-FINDER、SIRIUS、MetFragおよびCFM-IDの4つの構造推定プログラムを評価した。データセットとしてはCASMI 2022に含まれる304化合物のMS/MSスペクトルを用いた。本発表では、各プログラムのトップヒット化合物の予測精度およびオントロジーごとの精度について評価した結果を報告する。

☆ポスター 7

最適輸送を用いた空間リピドーム-トランスクリプトーム統合解析手法の開発

○坂本七海¹, 岡昂輝¹, 松沢佑紀¹, 西田孝三¹, 露崎弘毅², 川上英良², 内野春希³, 有田誠^{3,4,5},
津川裕司^{1,3,4}

(東京農工大学¹, 千葉大学², 理化学研究所生命医科学研究センター³, 横浜市立大学⁴, 慶應義塾大学⁵)

Keywords: インフォマティクス, 空間リピドミクス, 最適輸送, 統合解析

脂質多様性とその空間局在を捉える技術として、MALDIによる空間リピドミクス技術が存在する。一方、代謝画像データは分子種とその発現量以外のデータを持ちえず、細胞種情報の抽出や遺伝子発現情報との統合は困難である。そこで本研究では最適輸送と呼ばれる数理モデルを用い、脂質と遺伝子発現情報を空間上で統合する手法を提案する。その要素技術として空間リピドミクスデータの脂質発現情報に基づいてピクセル中の細胞種比率を推定するcell type deconvolution法の開発も併せて行った。開発した手法によりマウス脳の脂質・遺伝子発現情報を統合し、オミクス分子発現情報に基づいてクラスタリングを行い、脳部位特徴的な脂質代謝パスウェイ情報を抽出した。また本発表では、最適輸送を用いたデータ統合の可能性を胚発生の時空間遺伝子発現データに基づいて考察する。

☆ポスター 8

マススペクトル類似度に基づくエンベディング手法と応用に関する研究

○小川誠寛, 西田孝三, 津川裕司
(東京農工大学)

Keywords: 質量分析, インフォマティクス, 再解析, エンベディング

昨今、質量分析に基づく公開メタボロミクスデータが増加し続けている一方、再解析パイプラインが未開発であり蓄積されたデータの価値を最大化できていない。本研究では、スペクトルデータ再解析の方向性の1つとして、マススペクトル類似度に基づく分子ネットワークの機械学習法を提案する。大規模リピドミクスデータをベンチマークとし、タンデムマススペクトル (MS/MS) 類似度を検出ピークの総当たりで計算した。その類似度に基づきdeepwalkを適用することで、各脂質ピークを多次元のベクトルとしてエンベディングした。本ベクトル情報に基づき2次元可視化を行ったところ脂質オントロジー毎にクラスターを形成することが分かった。本モデルは、新しいMS/MSクエリに対して、オントロジー予測が可能であることも示唆された。

☆ポスター 9

スペクトルサーチにおけるfalse discovery rate算出に資する機械学習モデルの構築○倉田明咲¹, 津川裕司^{1,2,3}(東京農工大学¹, 理化学研究所生命医科学研究センター², 理化学研究所環境資源科学研究センター³)**Keywords:** メタボロミクス, FDR

質量分析による化合物アノテーションはスペクトルライブラリーとの一致度に基づいて行われる。その閾値を統計値として見積もる方法としてプロテオミクス分野ではtarget-decoy libraryによるfalse discovery rate (FDR)がゴールドスタンダードとして利用されている。一方メタボロミクスでは、対象となる低分子化合物の構造が非常に多様であることから同様のアプローチによりFDRを推定することは困難であった。近年、いくつかの研究でFDR推定法が議論されているが、実用可能な精度でFDRを推定できる手法は存在しない。

そこで本研究では、化合物フィンガープリント (FP) とスペクトル情報を利用して、FDR算出を行うための理論構築に取り組んだ。RDKitのFPが、最も均一な分布を示したことから本研究ではRDKit-FPを利用した。そして、FPからスペクトルを推定する機械学習に取り組んだ (スペクトル一致度が上昇するように学習)。そして、化合物FPの逆配列をdecoy化合物と定義し、そのdecoy-FPからスペクトル生成を行うこととした。上記についてelectron ionization (EI)法によって得られたスペクトルに対するこれまでの検討について、発表する。

ポスター 10

複数の設定や結果の統合に基づく教師なし学習とその応用

○塘由惟

(国立感染症研究所 感染症疫学センター)

Keywords: クラスター分析, 次元削減, 欠測データ, 多重代入法, 調整パラメータ

教師なし学習とは、正解ラベルをもたないデータからパターンを学習するための統計学的手法および機械学習手法を指し、代表的なものにクラスター分析や次元削減がある。多くの教師なし学習の手法は、調整パラメータの値や最適化アルゴリズムの初期値などの設定によって結果が大きく変動してしまう可能性がある。そこで、結果の不安定さに対処するために、複数の設定や結果を統合的に考慮して最終的な結果を得るアプローチが提案されている。本発表では、クラスター分析および次元削減に関して発表者らによる結果を2つ紹介する。一つ目は、クラスター分析の結果を統合するクラスタアンサンブル法を、多重代入法と組み合わせて欠測データへ対処する際の統合アルゴリズムの数値的な比較評価についてである。二つ目は、次元削減法t-SNEにおいて、perplexityパラメータを複数個考慮することによって、より安定的な結果が得られるようにするための新たなパラメタライズについてである。

☆ポスター 11

脂肪性肝疾患のミトコンドリア機能変化に対するプロテオミクス研究

濱田和真

(帝京平成大学薬学部)

Keywords: ミトコンドリア, 脂肪肝, モデルマウス, 高脂肪食, 肥満

ミトコンドリアは、エネルギー産生、代謝、ストレス・免疫応答、細胞死制御など実に多彩な機能を有するオルガネラである。質量分析技術の進歩に伴いミトコンドリアプロテオームの網羅的かつ定量的情報が収集、解析できるようになり、基礎生物学的知見のみならず、神経変性疾患、がん、代謝性疾患、心疾患、老化等の疾患・病態におけるミトコンドリアの役割を俯瞰して捉え、未知分子機構の同定あるいは診断、治療標的としての有用性検証、その実用化を目的とする独創的技術創出といった応用研究が活性化されてきた。現在ミトコンドリア構成分子は 1000~1500 程度(Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25:65-82)とされるが、局在に関するデータベース間での相違点、機能未知分子が多数存在すること、whole-cell プロテオーム解析のみでは検出できない現象、疾患モデル各々で分子変動が符合するとは限らないなど課題も明確になった。本発表では、種々脂肪肝モデルマウスにおけるプロテオームデータの比較解析を行い、ミトコンドリア機能変化に関して得た知見を報告する。

☆ポスター 12

栄養および加齢変化に伴うマウス組織脂質代謝変容の網羅的解析

○時吉花菜子¹, 松沢祐紀¹, 竹田浩章¹, 高橋みき子³, 宮本潤基¹, 長谷川真由¹, 津川裕司^{1,2,3}

(東京農工大学¹, 理化学研究所生命医科学研究センター², 理化学研究所環境資源科学研究センター³)

Keywords: 脂質代謝, リピドミクス, 液体クロマトグラフ質量分析, 食物栄養, 加齢

加齢に伴う代謝変容を捉えることは加齢関連疾患の分子機構を解明する上で重要である。本研究では、ノンターゲットリピドミクスの技術開発を通じ、月齢および食餌条件の異なるマウス組織に対して代謝変容解析を行った。大規模計測には分析の高速化と効率的なデータ解析基盤構築が必須であるため、data dependent / independent acquisitionを統合して利用する新たな手法を考案し、それらのデータを統合解析する情報基盤を構築することで、従来法の3分の1の時間で脂質多様性を捉える手法の開発に成功した。¹

本手法を357検体の解析に供し、多変量解析を実施したところ、3,330の脂質代謝物の定性・定量値を得た。食餌および加齢の両条件で変動が大きかった臓器の1つである腎臓では、エーテル型脂質およびスフィンゴ脂質においてHFD負荷への応答が加齢に伴い異なるという変動を捉えた。さらに、HFD群における Hex3Cerの蓄積は糖尿病性腎症と関連する報告がある一方、老齢マウスではHex3Cerの代謝応答が減弱していることが本研究で初めて明らかになった。

引用文献

1) K Tokiyoshi, Y Matsuzawa, M Takahashi, H Takeda, M Hasegawa, J Miyamoto, H Tsugawa.: *Anal. Chem.*, 96 (3), (2024) pp.991-996

☆ポスター 13

Oxygen attachment dissociationとdata independent acquisitionを用いた二重結合位置同定を含むノンターゲットリピドミクス技術の開発

○BUYANTOGTOKH Bujinlkham, 時吉花菜子, 栗崎優斗, 松沢祐紀, 津川裕司
(東京農工大学)

Keywords: 脂質、C=C位異性体、リピドミクス、LC-MS、DIA、定性、定量

複合脂質はさまざまな脂肪酸を含んでおり、その炭素数・不飽和度・二重結合位置を正確に識別して分子定量を行うことは生命を記述する上で重要な課題である。昨今、複合脂質の二重結合位置を識別する方法としてoxygen attachment dissociation (OAD) があり、従来のcollision induced dissociation (CID) と組み合わせることで本課題に対する定性的な問題が解決されつつある。一方、二重結合位置異性体の定量的な議論は、頻用されるdata dependent acquisition (DDA) によるデータ取得方法では困難である。そこで本研究では、data independent acquisition (DIA)とOADを組み合わせることでMS2 chromatogramによる二重結合位置異性体の定性・定量を行う解析基盤構築を試みた。具体的には、データ取得条件を最適化し得たDIA-OADデータをMRMPROBSプログラムを用いて解析することで、二重結合特異的イオンの面積値の算出を行った。本法をマウス筋肉および精巣に適用したところ、71種のホスファチジルコリン分子の定性・定量を行うことができたため、本発表では本手法およびそのプロファイリング結果について紹介する。

ポスター 14

MSDIAL2Cytoscape: オミクス定量値パスウェイ投影のためのメタボロミクス解析ソフトウェアシステム

○西田孝三^{1,2}, 岡昂輝¹, 新川翔也³, 津川裕司^{1,2,4,5}

(東京農工大学¹, 理化学研究所生命医科学研究センター², 株式会社アイスティサイエンス³, 理化学研究所環境資源科学研究センター⁴, 横浜市立大学⁵)

Keywords: パスウェイ, オミクス, ワークフロー, 自動化

オミクス定量値のパスウェイ投影は、データ解釈の伝統的なアプローチである。しかし、その分野で周知のソフトウェアでも、データ形式・パスウェイ、ワークフローの自動化・改変等で様々な制限が存在する。本研究では、メタボロミクス分野でその制限を克服することを目的としたシステムを提案する。我々は、質量分析データ定量化とネットワーク可視化において最も汎用性が高いソフトウェアであるMS-DIALとCytoscapeを組み合わせ、パスウェイ投影システムとしても汎用性を持つMSDIAL2Cytoscapeを設計・実装した。そのシステムの構成要素はモジュラーかつPython言語で実装されており、他の研究者が目的に合わせた改変を行うことが可能である。本発表では、MSDIAL2Cytoscapeのワークフロー図、既存のパスウェイ投影ソフトウェアとの比較表、ユースケースの提示を行うとともに今後の展望について考察する。

☆ポスター 15

エクソソームを用いた自閉スペクトラム症の診断法及びバイオマーカーの探索

○川口万太郎^{1,2}, 杉浦圭¹, 牧之段学³, 星野歩子¹

(東京大学先端科学技術研究センター¹, 東京工業大学生命理工学コース², 奈良県立医科大学³)

Keywords: エクソソーム, プロテオミクス, 質量分析, 自閉スペクトラム症, ASD

自閉スペクトラム症 (ASD) は対人関係の苦手などの症状がみられる、日本では100人に1人以上が罹患するとされる発達障害の一つである。ASDの発症機構は未だ明らかにされておらず、早期診断の方法も確立されていない。

この課題に対し、本研究ではエクソソームに着目して新しい打開策の探索を試みた。細胞から放出され、血流に乗って体内を巡るエクソソームは、がんの診断に有益であることも示されている(Hoshino et al., Cell 2020)。そこで、3歳-51歳にわたるASD患者及び健常者の血漿からエクソソームを超遠心分離によって単離し、LC-MS/MSによってタンパク質組成の違いを解析した。また、タンパク質レベルでの解析に加えて、アミノ酸の修飾情報も含む各ペプチド配列のシグナル強度も比較した。本発表では発現変動遺伝子の探索や機械学習によるASD患者と健常者の分類についての結果を紹介し、エクソソームによるASDの診断、という新規の組み合わせに対する現在の展望について述べる。



日本バイオインフォマティクス学会 入会のお誘い

日本バイオインフォマティクス学会（JSBi）は、我が国においてバイオインフォマティクスという学問分野を発展させ、その技術および関連事業の振興、並びにその教育基盤を確立するために、平成 11 年に設立されました。この学会は、バイオインフォマティクス分野最大の国際学会である ISCB（International Society for Computational Biology）の地域グループとして、またアジアの関連学会の連合体である AASBi（Association of Asian Societies for Bioinformatics）のメンバーとしても、活動しています。学会の主な活動としては、**年 1 回、年会を開催して会員の研究発表の場を提供しているほか、各種の研究会および地域部会活動、日本バイオインフォマティクス学会賞、Oxford Journals-JSBI Prize の授与、JSBi Bioinformatics Review 発行、ニュースレター発行**などを通して、多くの会員にとって意義のある学会であるように努めています。

例えば、以下のような方のご入会をお待ちしております。

- ☐ バイオインフォマティクス分野の**最先端研究に関する研究討議**を行いたい方
- ☐ バイオインフォマティクス分野での**研究交流やネットワーキング**を行いたい方
- ☐ バイオインフォマティクス分野の**知識や技術を新たに身につけたい方**
- ☐ バイオインフォマティクス分野の**共同研究者や人材を探されている方**
- ☐ バイオインフォマティクス分野に**関連する製品やサービスを開発・提供されている方**
- ☐ その他、バイオインフォマティクス分野に関する**ご関心をお持ちの方**

ぜひ多くの方にご入会いただき、今後のさらなる活動の発展にご協力いただければ幸いです。

入会方法のご案内

入会申し込みは学会ウェブページ（www.jsbi.org）から随時受け付けております。入会金は1,000円、年会費は5,000円（正会員）・2,000円（学生会員）、また賛助会員は1口50,000円となります。



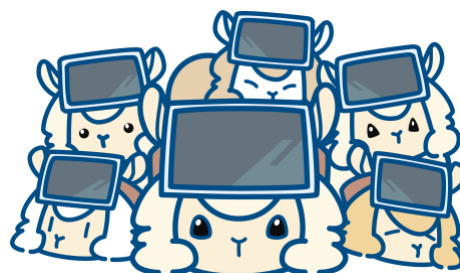
アンケートへのご協力をお願い

このたびは、日本バイオインフォマティクス学会（JSBi）の公募研究会にご参加いただきありがとうございました。つきましては、簡単なウェブアンケート（<https://www.jsbi.org/activity/koubo/questionnaires/>）にご記入のうえ、ご意見・ご感想をお聞かせくださいますようお願いいたします。

携帯からもご回答いただけます



ウェブアンケートページ



バイオインフォひつじ（案内人）