総 説

メタボロミクスの精密表現型解析への応用

福崎 英一郎

大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻

トランスクリプトームやプロテオームは、ゲノム情報が実行に至るまでのメディアの流れと考えることができる。それらに対して、代謝物のトータルプロファイルであるメタボロームは、ゲノム情報の結果と考えることが出来る。言い換えれば、メタボロームはゲノム情報に最も近接した高解像度表現型と呼ぶことが出来る。これまで、メタボロームはトランスクリプトームやプロテオームといった上流のオーム情報と統合して運用され、ゲノム機能解明に資する情報を提供する目的で運用されてきた。上記に加えて、メタボロームは上流のゲノム情報と独立して運用することも可能である。すなわち、メタボロームを説明変数として、より下流のマクロフェノタイプを定量的に説明するメタボリックフィンガープリンティングという考え方である。メタボリックフィンガープリンティングは、遺伝子型の差異に起因する微妙な表現型の定量的差異を説明することができるだけでなく、生物の動的変動の表現方法としても有用である。本稿では、メタボリックフィンガープリンティングの実用的アプリケーションを示したい。

Key words : Metabolomics, Metabolome analysis, Metabolic fingerprinting

1. はじめに

前世紀末からゲノム科学が爆発的に発展し、生命科学に多大な貢献をしてきたが、最も大きな知見の一つはゲノムの配列情報がわかっていても生命の神秘の解明には程遠いことがわかったことであろう。生命体はその設計図であるゲノム情報によって定められる遺伝形質により多くの運命が決定づけられる。しかし、当然のことながらゲノム情報だけで生き物のすべてが規定されるわけではない。先天の遺伝形質の貢献は高等生物になるに従い低くなり、後天的獲得形質の影響が大きくなる。一卵性双生児であっても生活環境が異なれば時として大きく異なる健康状態になることが何よりの証左と言える。後天的獲得形質理解にはゲノムの下流のオーム情報解析が重要である。トランスクリプトームおよびプロテオームは、ゲノム情報が実行される過程のメディアの流れを表現する動的情報であり、遺伝子間の発現ネットワークの理解には必須のオーム情報である。ただ、それらメディアの流れを解析するだけでは、後天的獲得形

質の直接理解にはいたらない。さらに下流には代謝物の総体情報であるメタボロームが位置する。メタボロームはいわゆるゲノム情報実行の結果であり、精密な定量的表現型と考えることができ、後天的獲得形質理解に特に貢献すると期待されている（図1）。

メタボロームを観測する方法に特に制限はないが、質量

図1. ポストゲノム科学におけるメタボロームの位置

*To whom correspondence should be addressed.
Phone : +81-6-6879-7424
E-mail : fukusaki@bio.eng.osaka-u.ac.jp

分析は、感度、解像度にすぐれ、代謝物の定性・定量分析の手法として最も頻用されている手法である。特に種々の化合物分離手段、たとえばガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動、超臨界流体クロマトグラフィー等と組み合わせることにより、威力を発する。我々は、それらの質量分析システムを駆使し、定量性を重視したターゲットプロファイリングを実施し、得られたメタボロームと表現型の相関関係を詳細に解析することにより、表現型発現機構解明に資する代謝情報を得ることを主眼として研究を行っている。出来るだけ網羅的に代謝物をとらえるために、通常の質量分析とはかなり異なる分析を実施する。解析方法も通常の解析では対処できないため、われわれは種々の解析方法を開発してきた¹⁻⁶⁾。他にも近年、さまざまな解析方法が考案されている。メタボロミクス技術の進展については、総説を参照されたい⁷⁾。メタボローム情報を説明変数とした表現型解析は、実験材料の制限はほとんどない。動植物微生物のすべてが研究対象になりうる。近年の応用研究については、総説を参照されたい⁸⁾。本論文では、著者のいくつかのトピックスを中心として、メタボロミクスの表現型解析への応用について議論したい。

2. メタボリックフィンガープリンティングの原理と応用

メタボローム情報は上流のオーム情報、すなわち、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームといった情報との統合解析としての運用がまず、最初に行われ一定の成果を上げてきた。一方、メタボローム情報を説明変数として定量的表現型のレベルを解析するメタボリックフィンガープリンティングは、遺伝型の差異を解析できるだけでなく、

生体のダイナミックな変動の表現方法として期待できる。メタボリックフィンガープリンティング解析は他のオーム情報（ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム他）を必要としないことも大きな特長である。（図2）

メタボリックフィンガープリンティングの運用の例を挙げると、例えば、実験動物であるゼブラフィッシュの発生段階は、メタボロームを説明変数として正確に予測することができる⁹⁾。人工授精により調製したゼブラフィッシュの初期発生胚を経時的にサンプリングし、水溶性代謝物を抽出し、シリル化等の誘導体化の後、GC/MS分析に供した。得られた分析結果から代謝物テーブル行列を組織化し、主成分分析に供した。主成分スコアプロットから第1主成分が発生段階と強い相関を示していることがわかった。次に、メタボローム情報を説明変数、受精後時間を応答変数としてPLS（Partial Least Square Projection to Latent Structure）により回帰モデルを作成した。結果として、強い相関を有する予測モデルの構築に成功した（図3）。

同様の実験は他のモデル動物でも可能であり、これまで線虫やショウジョウバエで同様の実験に成功している¹⁰⁾。本手法はさらに、発生段階に重要な役割を担うバイオマーカー探索への可能性を提示している。生体のダイナミックな状況をモニタリングできるという性能は、臨床検体（血液、尿等）をサンプルとして疾患の種類と病状レベルを推定することにもつながる。当該技術は疾患バイオマーカー探索や、疾患の早期診断システム開発への応用も期待できる。これまでに筆者らは、種々の癌の初期段階に特異的なメタボリックフィンガープリントの発見に成功しており、原理的には早期診断への応用が可能であることを示している¹¹⁻¹³⁾。

図2. メタボリックフィンガープリンティングの概念

図 3. メタボリックフィンガープリンティングを用いたゼブラフィッシュの初期発生段階予測

図 4. メタボロミクスを用いた出芽酵母寿命関連遺伝子の探索と寿命延長戦略

3. メタボロミクスを用いた酵母の寿命遺伝子の探索

メタボリックフィンガープリンティングの技術の応用範囲は広く、複数の遺伝子が関与する複雑な定量的表現型の解析にも応用可能である。我々は出芽酵母の分裂寿命を複数遺伝子関与の定量的な表現型と見做し、メタボリックフィンガープリンティングによる寿命関連遺伝子探索を試みた。まず、長寿命変異株、短寿命変異株および通常寿命株を完全培地でそれぞれ培養し、対数増殖期におけるメタボロームを観測して得られたメタボローム行列を説明変数として、分裂寿命を応答変数とする OPLS (Orthogonal Projection to Latent Structure) 回帰解析を実施し、メタボローム情報を予測変数として寿命を予測することに成功した。さらに、前述のメタボローム行列を主成分分析に供することにより、得られた主成分ベクトル負荷量の情報から寿命の長短に相関のある代謝物情報を得た。例えば長寿

命株はプロリン、グルタミン、ヒスチジン等のグルタミン酸グループのアミノ酸のプールサイズの顕著な増加が認められた。そこで、それらのアミノ酸のプールサイズを増やすために、グルタミン酸分解を正に制御する転写調節因子である UGA3 をコードする遺伝子をノックアウトしたところ、寿命がコントロールと比較して 75% 伸びた。結果として UGA3 が寿命延長遺伝子であることが確認された。同様に、長寿命株では、アスパラギン酸やメチオニンの蓄積量が多い傾向がメタボローム解析からわかったので、二つのアミノ酸のプールサイズを上昇させるために、三酸化硫黄 (SO_3) のアウトフラックスを正に制御する転写調節因子である FZF1 をコードする遺伝子をノックアウトした。結果として FZF1 ノックアウト株は寿命がコントロールと比較して 66% 向上した。同様の戦術で、種々なレベルの寿命延長株、寿命短縮株を戦略的に作成することに成功した¹⁴⁾。当該研究の概念を (図 4) に記す。

寿命は完全な定量的表現型であるが、さまざまな定量的レベルで変異株をそろえることは古典的な遺伝学の手法では極めて難しい。メタボロームを精密表現型とみなした方法を用いることにより、従来困難だった定量的表現型のラインアップが容易となった。最近、筆者は出芽酵母の変異株ライブラリーを用いて転写調節因子関連変異株と推定される一群の変異株をメタボローム解析し、ミトコンドリアの retro grade pathway に関わる遺伝子を特定することに成功した^{15, 16)}。これらの成功体験を拡大解釈すれば、メタボロームにより複数遺伝子が関与する複雑な定量的表現型が表現可能である。また、複数有用形質の同時向上戦略においてメタボロームが有益なナビゲータになることを示唆している。

4. 食品の二次機能の定量的解析への応用

食品は多成分からなる多機能コモディティであり、どの成分がどの機能に関与しているのかの完全解明は容易ではない。特に食品の二次機能（おいしさ）は機能性に基づく解析は困難である。食品の三次機能（生理活性機能）にしても、活性本体とおぼしき生理活性物質を標的とした要素還元研究では、食品の機能を説明できない場合が多い。一方、我が国を取り巻く最近の状況から、日本食は高性能ブランドを伴った輸出コモディティとして外貨獲得の手段として強く期待されつつある。そのためには、日本の食品品質管理システムの秀逸性を担保するとともに、管理システムの堅牢性、拡張性、経済性を向上することが必要となる。しかしながら、日本における食品品質管理は食品企業が個

図 5. メタボリックフィンガープリンティングによる緑茶フレーバー品質の予測

図 6. メタボロミクスの食品官能評価への応用

別のスペックを独自ノウハウで運用しているため、一般性に欠ける。また、二次機能（嗜好性、おいしさ）の定量化の標準化技術は普及が遅れている。メタボロミクス技術は食品二次機能解析に極めて有用であると考えられる。食品成分と食品二次機能の関係は、前述のメタボロームと定量的表現型の関係に似ている。すなわち、メタボロミクス技術を用いて、食品成分を分析し得られたメタボロームデータを説明変数として、食品二次機能の定量的レベルを応答変数とした回帰予測モデルは原理的には構築可能である。我々は日本の代表的な飲料である緑茶を研究材料として緑茶に含まれる成分を種々の分析手法、すなわち、GC-MS、LC-MS、FT-NMR、FT-IR 等を用いて、観測して得られたメタボロームを説明変数とし、緑茶の鑑評会における順位を応答変数として PLS 法により緑茶の製品品質予測モデルの構築に成功してきた（図 5）¹⁷⁻²¹⁾。

結果として、前述のいずれの測定機器を用いた場合も、説明変数の変数抽出を丁寧に実施するとともに、オーバーフィッティングを回避するための工夫をこらすことにより、満足いくレベルでの官能品質予測モデルが構築可能であることが示された。

5. 種々の食品品質解析への応用

本手法の適用範囲は広く、筆者らのグループではこれまでに種々の食品、たとえば、チーズ、しょうゆ、日本酒等の食品の二次機能の定量的解析に成功している（図 6）。

日本においてチーズはプロセスチーズとして食されることが多い。プロセスチーズはチェダーチーズやゴーダチーズなどのナチュラルチーズを原材料として、溶融塩存在下、加熱乳化プロセスを経て製造される。ナチュラルチー

ズは季節変動に伴い、風味や価格が大きく変動する。ゆえに、チーズ製造企業は世界中から適当なナチュラルチーズを調達し、適切な製造プロセスで同一ブランド、同一風味という困難な目標にチャレンジしている。現状では、プロセスチーズの製造に際し、原材料となるナチュラルチーズの熟成管理等を熟練者の経験と勘に依存するところが多い。筆者らは、GC-MS を用いてチーズの含有成分を分析し、得られたメタボロームを説明変数とし、チーズ製造管理に重要な二次機能であるリッチフレーバーやサワーフレーバー等を応答変数として予測モデルを構築した。モデルの情報からリッチフレーバーを追跡するために有用な少数のバイオマーカーの発見に成功した（図 7）^{22, 23)}。また、GC-MS のかわりに GC-FID (Flame ionization detector) を用いても同様の性能のモデル構築が可能であることを示した²⁴⁾。今後、製造現場での品質管理に応用されることが期待される。

しょうゆの風味は食塩とグルタミン酸ナトリウム、それと火入れによって生じるメイラード反応生成物の組み合わせでたまかなところは説明できる。しかしながら、原料や製造方法に基づく微妙な差異については、何が起因するかはわかっていない。筆者は観測範囲をジペプチドに広げてメタボローム解析を行ったところ、しょうゆに含まれるジペプチドが旨味の差異に大きく相関することを発見した（図 8）²⁵⁻²⁷⁾。今後、精密な製造工程管理への貢献が期待できる。

日本酒は糖化と醗酵を平行して行う複雑なプロセスで製造される。結果として種々の風味を有する日本酒が製造され国内外に流通している。筆者らは、日本酒に含まれる水溶性成分と揮発性成分とを GC-MS で分析し得られたメタボローム情報を予測変数として日本酒の官能評価 (QDA) を予測することに成功している。今後の発展が期待できる²⁸⁾。

図 7. メタボロミクス技術を用いたナチュラルチーズのフレーバー解析

図 8. しょうゆに含まれるジペプチドとフレーバーとの相関

表 1. 生薬センキュウの種・産地・加工法判別モデル

	種		産地		加工法	
	代謝物	無機元素	代謝物	無機元素	代謝物	無機元素
R^2	0.932	0.979	0.917	0.954	0.882	0.553
Q^2	0.913	0.969	0.872	0.931	0.837	0.376
VIP 1位	Raffinose (1.912)	Na (2.222)	Maltose (2.610)	P (2.379)	Glycine (2.011)	Co (2.040)
VIP 2位	Xylitol (1.835)	K (2.166)	Galactose (2.351)	As (2.084)	2-Aminoethanol (1.986)	Si (1.887)
VIP 3位	meso-erythritol (1.790)	Mg (2.146)	Quinic acid (2.217)	Bi (1.779)	Glyceric acid (1.922)	Se (1.813)
t検定	○	○	○	○	○	○

- ✓ 無機元素データによる加工法判別モデル以外, R^2 、 $Q^2 > 0.8$ の予測性能の良いモデルを構築できた
- ✓ VIPにより判別指標候補を選抜した

6. 生薬の品質解析への応用

日本国内では、生薬は主として漢方方剤のエキス製剤として保険適用され、処方されている。漢方方剤は中国の古典に起源を有し、通常、複数の生薬の抽出物のカクテルとして投薬される。しかしながら、生薬に含まれるどの成分が真の薬効成分であるかは大半の場合わかっておらず、その品質保証は、善意の生薬流通業者の長年の経験と勘に基づく官能的判別に依存している。官能試験者が熟練の域に達するには通常数十年が必要であり、今後の技術の伝承が極めて重要であるが、熟練試験者は高齢であり、後継者不足も相まって、将来に大きな不安を残している。筆者らは、婦人科系の慢性疾患に良く処方されるのだが、主たる薬効成分が良くわかっていないトウキ (*Angelica acutiloba*)

を実験材料として、親水性代謝物に注目して、GC-MS、LC-MS、FT-NMR を観測手法として得たメタボローム行列を説明変数として、生薬流通業者の官能得点を予測することを試みた。結果としてPLSにより満足いく精度で品質を予測することに成功した²⁹⁻³²⁾。センキュウ (*Cnidium officinale*) も前述のトウキ同様、婦人科系不定愁訴に頻用される生薬であるが、その薬効成分は不明である。筆者はメタボローム解析の手法により、センキュウの官能品質の推定に成功するとともに、栽培品種、栽培地、収穫後処理等も判別可能であることを示した (表1)^{8, 33)}。

このように、メタボロミクスは生薬品質解析に極めて有用であり、将来的には生薬流通の際にもメタボロミクスによる管理が行われることが期待される。

7. おわりに

メタボロームを説明変数とした多変量解析により、種々の生体情報が明らかになる。また、食品や生薬の品質解析にも本方法が有用であることは自明である。本論文では筆者の近年の研究成果を中心としてメタボロミックスの表現型解析への応用について解説した。実験条件や観測方法、解析方法を工夫することにより、現状でも相当役に立つことが証明できたと思う。メタボロミックスの分析には感度や定

性性能から質量分析が用いられることが多い。しかしながら、網羅性を優先するために大量注入等の無茶をするために、質量分析計を最高状態に保つための技術とノウハウが必要となる。今後、メタボロミックスの発展は疑う余地が無い。しかしながら、観測装置の性能向上は、ますます短期間で求められるわけである。求められるスペックの中でもっとも重要なものはイオン化サプレッションの影響を受けない新しいイオン化方法であり、その開発が強く望まれる。

参 考 文 献

- 1) Tsugawa H, Tsujimoto Y, Arita M, Bamba T, Fukusaki E. (2011) GC/MS based metabolomics: development of a data mining system for metabolite identification by using soft independent modeling of class analogy (SIMCA). *BMC Bioinformatics* **12**: 131.
- 2) Matsuda F, Tsugawa H, Fukusaki E. (2013) Method for assessing the statistical significance of mass spectral similarities using basic local alignment search tool statistics. *Anal Chem* **85**: 8291-8297.
- 3) Kawase N, Tsugawa H, Bamba T, Fukusaki E. (2014) Different-batch metabolome analysis of *Saccharomyces cerevisiae* based on gas chromatography/mass spectrometry. *J Biosci Bioeng* **117**: 248-255.
- 4) Tsugawa H, Ohta E, Izumi Y, Ogiwara A, Yukihiro D et al., (2013) MRMPROBS: A data assessment and metabolite identification tool for large-scale multiple reaction monitoring based widely targeted metabolomics. *Anal Chem* **85**: 5191-5199.
- 5) Tsugawa H, Tsujimoto Y, Sugitate K, Sakui N, Nishiumi S, et al. (2014) Highly sensitive and selective analysis of widely targeted metabolomics using gas chromatography/triple-quadrupole mass spectrometry. *J Biosci Bioeng* **117**: 122-128.
- 6) Tsugawa H, Bamba T, Shinohara M, Nishiumi S, Yoshida M, et al. (2011) Practical non-targeted gas chromatography/mass spectrometry-based metabolomics platform for metabolic phenotype analysis. *J Biosci Bioeng* **112**: 292-298.
- 7) Putri SP, Yamamoto S, Tsugawa H, Fukusaki E. (2013) Current metabolomics: technological advances. *J Biosci Bioeng* **116**: 9-16.
- 8) Putri SP, Nakayama Y, Matsuda F, Uchikata T, Kobayashi S, et al. (2013) Current metabolomics: Practical applications. *J Biosci Bioeng* **116**: 579-589.
- 9) Hayashi S, Akiyama S, Tamaru Y, Takeda Y, Fujiwara T, et al. (2009) A novel application of metabolomics in vertebrate development. *Biochem Biophys Res Commun* **386**: 268-272.
- 10) An PNT, Yamaguchi M, Bamba T, Fukusaki E. (2014) Metabolome analysis of *Drosophila melanogaster* during embryogenesis. *PLoS One* **9**: e99519.
- 11) Ikeda A, Nishiumi S, Shinohara M, Yoshie T, Hatano N, et al. (2012) Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for gastrointestinal cancer. *Biomed Chromatogr* **26**: 548-558.
- 12) Hori S, Nishiumi S, Kobayashi K, Shinohara M, Hatakeyama Y, et al. (2011) A metabolomic approach to lung cancer. *Lung Cancer* **74**: 284-292.
- 13) Nishiumi S, Shinohara M, Ikeda A, Yoshie T, Hatano N, et al. (2010) Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for pancreatic cancer. *Metabolomics* **6**: 518-528.
- 14) Yoshida R, Tamura T, Takaoka C, Harada K, Kobayashi A, et al. (2010) Metabolomics-based systematic prediction of yeast lifespan and its application for semi-rational screening of ageing-related mutants. *Aging Cell* **9**: 616-625.
- 15) Hashim Z, Mukai Y, Bamba T, Fukusaki E. (2014) Metabolic profiling of retrograde pathway transcription factors *rtg1* and *rtg3* knockout yeast. *Metabolites* **4**: 580-598.
- 16) Hashim Z, Teoh ST, Bamba T, Fukusaki E. (2014) Construction of a metabolome library for transcription factor-related single gene mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **966**: 83-92.
- 17) Pongsuwan W, Bamba T, Yonetani T, Kobayashi A, and Fukusaki E, et al. (2008), Quality prediction of Japanese green tea using pyrolyzer coupled GC/MS based metabolic fingerprinting. *J Agric Food Chem* **56**: 744-750.
- 18) Pongsuwan W, Fukusaki E, Bamba T, Yonetani T, Yamahara T, et al. (2007) Prediction of Japanese green tea ranking by gas chromatography/mass spectrometry-based hydrophilic metabolite fingerprinting. *J Agric Food Chem* **55**: 231-236.
- 19) Tarachiwin L, Ute K, Kobayashi A, Fukusaki E. (2007) ¹H NMR based metabolic profiling in the evaluation of Japanese green tea quality. *J Agric Food Chem* **55**: 9330-9336.
- 20) Ikeda T, Kanaya S, Yonetani T, Kobayashi A, Fukusaki E. (2007) Prediction of Japanese green tea ranking by Fourier transform near-infrared reflectance spectroscopy. *J Agric Food Chem* **55**: 9908-9912.
- 21) Pongsuwan W, Bamba T, Harada K, Yonetani T, Kobayashi A, et al. (2008) High-throughput technique for comprehensive analysis of Japanese green tea quality assessment using ultra-performance liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometry (UPLC/TOF MS). *J Agric Food Chem* **56**: 10705-10708.
- 22) Ochi H, Naito H, Iwatsuki K, Bamba T, Fukusaki E. (2012) Metabolomics-based component profiling of hard and semi-hard natural cheeses with gas chromatography/time-of-flight-mass spectrometry, and its application to sensory predictive modeling. *J Biosci Bioeng* **113**: 751-758.
- 23) Ochi H, Sakai Y, Koishihara H, Abe F, Bamba T, et al. (2013) Monitoring the ripening process of Cheddar cheese based on hydrophilic component profiling using gas chromatography-mass spectrometry. *J Dairy Sci* **96**: 7427-7441.
- 24) Ochi H, Bamba T, Naito H, Iwatsuki K, Fukusaki E. (2012) Metabolic fingerprinting of hard and semi-hard natural cheeses using gas chromatography with flame ionization detector for practical sensory prediction modeling. *J Biosci Bioeng* **114**: 506-511.
- 25) Shiga K, Yamamoto S, Nakajima A, Kodama Y, Imamura M, et al. (2014) Metabolic profiling approach to explore compounds related to the umami intensity of soy sauce. *J*

- Agric Food Chem **62**: 7317–22.
- 26) Yamamoto S, Shiga K, Kodama Y, Imamura M, Uchida R, et al. (2014) Analysis of the correlation between dipeptides and taste differences among soy sauces by using metabolomics-based component profiling. *J Biosci Bioeng* **118**: 56–63.
 - 27) Yamamoto S, Bamba T, Sano A, Kodama Y, Imamura M, et al. (2012) Metabolite profiling of soy sauce using gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry and analysis of correlation with quantitative descriptive analysis. *J Biosci Bioeng* **114**: 170–175.
 - 28) Mimura N, Isogai A, Iwashita K, Bamba T, Fukusaki E. (2014) Gas chromatography/mass spectrometry based component profiling and quality prediction for Japanese sake. *J Biosci Bioeng* **118**: 406–414.
 - 29) Tianniam S, Tarachiwin L, Bamba T, Kobayashi A, Fukusaki E. (2008) Metabolic profiling of *Angelica acutiloba* roots utilizing gas chromatography-time-of-flight-mass spectrometry for quality assessment based on cultivation area and cultivar via multivariate pattern recognition. *J Biosci Bioeng* **105**: 655–659.
 - 30) Tianniam S, Bamba T, Fukusaki E. (2009) Non-targeted metabolite fingerprinting of oriental folk medicine *Angelica acutiloba* roots by ultra performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J Sep Sci* **32**: 2233–2244.
 - 31) Tarachiwin L, Katoh A, Ute K, Fukusaki E. (2008) Quality evaluation of *Angelica acutiloba* Kitagawa roots by ¹H NMR-based metabolic fingerprinting. *J Pharm Biomed Ana.* **48**: 42–48.
 - 32) Tianniam S, Bamba T, Fukusaki E. (2010) Pyrolysis GC-MS-based metabolite fingerprinting for quality evaluation of commercial *Angelica acutiloba* roots. *J Biosci Bioeng* **109**: 89–93.
 - 33) Kobayashi S, Nagasawa S, Yamamoto Y, Donghyo K, Bamba T, et al. (2012) Metabolic profiling and identification of the genetic varieties and agricultural origin of *Cnidium officinale* and *Ligusticum chuanxiong*. *J Biosci Bioeng* **114**: 86–91.

Application of metabolomics for high resolution phenotype analysis

Eiichiro Fukusaki

Department of Biotechnology, Graduate School of Engineering, Osaka University

Abstract

Metabolome, a total profile of whole metabolites, is placed on downstream of proteome. Metabolome is thought to be results of implementation of genomic information. In other words, metabolome can be called as high resolution phenotype. The easiest operation of metabolomics is the integration to the upstream ome information including transcriptome and / or proteome. Those trials have been reported at a certain scientific level. In addition, metabolomics can be operated in stand-alone mode without any other ome information. Among metabolomics tactics, the author's group is particularly focusing on metabolic fingerprinting, in which metabolome information is employed as explanatory variant to evaluate response variant. Metabolic fingerprinting technique is expected not only for analyzing slight difference depending on genotype difference but also for expressing dynamic variation of living organisms. The author introduces several good examples which he performed. Those are useful for easy understanding of the power of metabolomics.