



研究ノート

バイオインフォマティクスデータを統合する代謝情報工学

清水 浩*

Metabolic Engineering—Integrating Methodology of Bioinformatic Data—

Key Words: Metabolic Engineering, Bioinformatics, Bioproduction, Biologically Inspired IT

1. はじめに

細胞の内部にはゲノムと呼ばれる遺伝子の総体があり、全ての遺伝情報はゲノムの中に存在します。生命活動は代謝と呼ばれる化学反応ネットワークにより営まれており、これを働かせている触媒分子がタンパク質です。遺伝子には、このタンパク質のアミノ酸配列がコード化されています。産業に用いられる有用微生物の細胞内には数千程度の遺伝子が存在します。つまり図1に示すように細胞内には、数千から数万という要素を持つ(遺伝子:タンパク質:代謝)という多階層のネットワークが存在します。酵母などの微生物を使った物質生産は、原料物質から目的物質への生物化学変換と考えることができますので、この目的のためにいかに効率よく代謝反応ネットワークを働かせるかが問題となります⁽¹⁾。最近の、生命科学の進展は目覚ましくゲノムの配列をすべて解読することが可能な時代となりました。図1に同じく示すように、遺伝子発現(トランスクリプトーム)、タンパク質発現(プロテオーム)、代謝反応フラックス(速度)(メタボローム)などの状態が解析できるようになってきました⁽²⁾。これらの豊富な情報を駆使して、我々はいかに高度なバイオプロダクションシステムを開発していくことができるでしょうか。我々の研究室では、この問題を生命科学・情報科学を統合して開発していこうと考えています⁽³⁾。

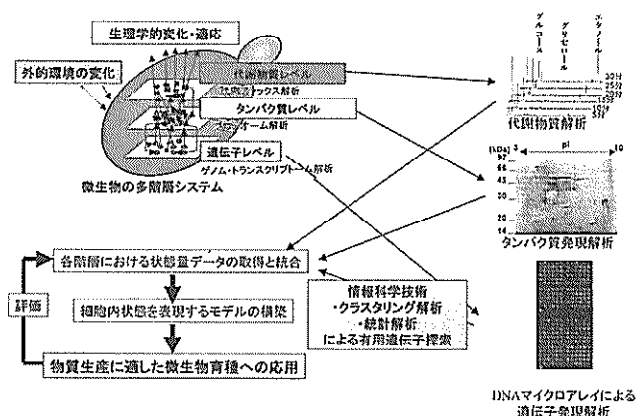


図1 生物の多階層ネットワークと分析手法およびバイオインフォマティクスデータ

ここでは、大量・多変量情報に基づく有用生物創製法に関する我々の取組について紹介したいと思います。また、生物ネットワークの環境変動に対する柔軟性、適応性、頑健性といった性質は新しい情報科学技術の発展に繋がると考えて大阪大学の情報科学研究科、サバーメディアセンターにおいて21世紀COE研究プログラム⁽⁴⁾が進められています。この中で我々が行っている生物ネットワーク解析の一端をご紹介します。

2. 生命システム解析の難しさ

生命の基本情報である遺伝子配列がすべて読み解かれた現在、生物反応は容易に予測することができるのでしょうか。遺伝子から代謝への情報の伝達を考えると遺伝子やタンパク質の機能の足し合わせとして生物を理解できるのではないかと考えることができます。しかし、生物の多階層ネットワークにおいては、さまざまな分子が相互に影響を与え、因果関係がかなり複雑に入り組んでいます。また、相当数の分子や経路が同じ機能を冗長に有しており、環



* Hiroshi SHIMIZU

1961年12月生

1990年京都大学大学院博士後期課程化学工学専攻修了

現在、大阪大学大学院情報科学研究科・バイオ情報工学専攻、教授、工学博士、代謝情報工学

TEL 06-6879-7446

FAX 06-6879-7446

E-Mail shimizu@ist.osaka-u.ac.jp

境に依存して働いたり、働かなかったりすることがあります。この理由から、細胞の中に単に存在するというだけでは生命活動は説明できず、どのように機能発現しているかを調べる必要があります。全遺伝子の発現を定量化する方法はDNAアレイ(ジョンチップ)と呼ばれる方法です。このDNAアレイのプロファイルを見れば、どのような遺伝子が強く、あるいは、弱く発現しているのかがわかります。しかし、この情報から遺伝子間の相互作用を推定することは、容易ではありません。複雑に絡み合った遺伝子の相互作用をその発現のプロファイルから推定することは遺伝子数、相互作用数、取りうる実験データの数から考えると非常に難しい問題です。しかし、それでも十年前にはまったくブラックボックスであった細胞の内部情報を取り出し多変量情報から見た新しい生物学・生物工学が今後、作られるべきだと考えています^(4,5)。

3. バイオインフォマティクスデータに基づく有用遺伝子の探索と細胞創製

このような考え方に立ち、遺伝子、タンパク質、代謝のデータ(バイオインフォマティクスデータ)を基礎にして有用生物創製を行う方法を確立しようと考えています。バイオプロセスで用いられる細胞は色々なストレスにさらされており、ストレスに強い細胞を創製することは生産性を向上させるために重要であると考えられます。例えば、酵母を用いて物質生産を行う際には、細胞は高浸透圧、高二酸化炭素濃度、高エタノール濃度などのストレスに遭遇し、増殖が一時的に停止することによって生産性が低下します。ここでは、特に、高浸透圧に耐性のある細胞を創製するためにバイオインフォマティクスデータを実験的に取得し、解析しました。その結果、浸透圧ストレスに対して特異的に応答しているものとして中央代謝経路、グリセロールやトレハロースの合成経路が発見されました。グリセロールやトレハロースは、浸透圧に細胞が対抗するために蓄積することが知られていますが、このことを各階層の発現情報から確認しました。

この知見を踏まえ、グリセロール合成、トレハロース合成を活性化する株を構築し、ストレスに対する細胞増殖の応答を観察しました。つまり、グリセロール合成酵素遺伝子の高発現、さらにグリセロール排

出酵素遺伝子破壊をおこないました。また、トレハロース分解酵素遺伝子破壊株も創製しました。その結果、高浸透圧環境下で、遺伝子改変前の細胞に比べ増殖停止期間が1/2に減少し、このような方法でストレスに強い細胞が創製されることが分かりました。このように、バイオインフォマティクスデータを統合して有用な遺伝子を探索し、細胞に有用な性質を賦与する技術の開発を行っています⁽⁶⁾。

4. 有用遺伝子探索のための情報科学技術の開発

より体系的に有用遺伝子を探索するためには情報科学技術を駆使していく必要があるのはいうまでもありません。そのために、我々の研究室では、DNAマイクロアレイのデータをもとに実験誤差を評価基準とした遺伝子のクラスタリング解析法、公開データベース併用統計解析法を開発し、この問題に迫ろうとしています。図2は、DNAマイクロアレイの時系列パターンを自己組織化マップ(SOM)と階層型クラスタリング(HC)を統合してクラスタ解析した結果です。発現パターンの似た遺伝子を発見し、クラスタ化された遺伝子群の中に特徴的な機能、代謝経路、局在化部位などを発見することが可能となり、細胞創製のための有効情報が提供されと考えています⁽⁷⁾。

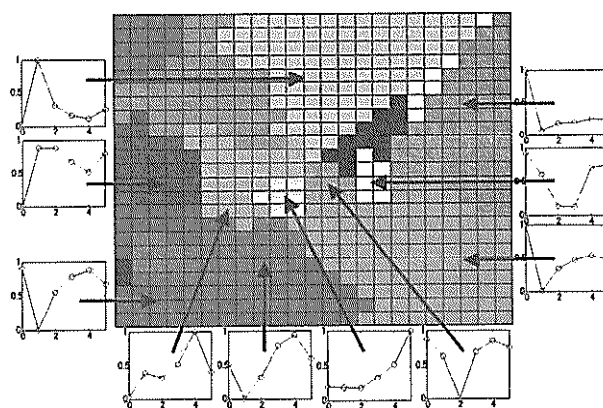


図2 遺伝子発現データのクラスタリング結果

6. 生物ネットワークの解析と情報科学技術への展開

情報科学研究科、サイバーメディアセンターの21世紀COEプログラムでは、生物ネットワークの持つ柔軟性、適応性、自律性、頑健性などの特性を情

報ネットワークに賦与することを目標に研究が行われています。生物ネットワークと人工ネットワークという違いはあるものの、ともに非常に似た特徴も持ち合わせています。一端をあげれば、細胞内ネットワーク⁽⁸⁾とインターネットのネットワーク構造⁽⁹⁾にはスケールフリーと呼ばれる共通構造が見いだされています。巨大化するインターネットにおいて、局所情報のみを用いて、情報の流れを制御する技術創出が重要であると考えられています。生物ネットワークは複雑で相互作用の強いネットワークでありながら、局所的な操作規則のみで運営されている格好のモデルシステムであるといえます。生物の情報のやりとりの仕組に基づく情報科学技術開発に関する国際シンポジウムは西尾章治郎研究科長(COEプログラムリーダー)のチェアもと、昨年、阪大フォーラムとしてEPFL(スイス連邦工科大学)との交流として開催され、成果がまとめられました⁽¹⁰⁾。大阪大学から多くの研究者が貢献をされています。

6. まとめ

細胞のバイオインフォマティクスデータを解析し、有用な細胞を創製していく技術開発、新しい情報科学技術創出への挑戦について述べました。ここでは、浸透圧ストレスに対する出芽酵母研究を中心に有用生物創製について述べました。また、細胞内ネットワークの環境に適応する仕組を解析することにより新しい情報科学が創製されることを目的に、研究を進めています。

謝 辞

出芽酵母に関する研究は大阪大学工学研究科応用生物工学専攻・塩谷捨明教授の研究室との共同研究です。21世紀COEプログラムは情報科学研究科、サイバーメディアセンターの先生方、特に生物ネットワーク解析については、バイオ情報工学専攻生物共生情報工学講座の室岡義勝教授、四方哲也助教授のグループとともに推進されています。

引用文献

- (1) H. Shimizu, Metabolic Engineering-integrating methodologies of molecular breeding and bioprocess systems engineering, J. Bioscience and Bioengineering, 94(6), 563-573(2002, Dec)
- (2) G. Stephanopoulos, and J. Kelleher, How to make a superior cell. Science, 292, 2024-2025(2001).
- (3) H. Shimizu, T. Hirasawa, K. Nagahisa, C. Furusawa, Y. Katakura and S. Shioya, Rational improvement strategy of metabolic pathway based on bioinformatic data in *Saccharomyces cerevisiae*, Metabolic Engineering V, Lake Tahoe, Sept 19-23th, p. 20(2004)
- (4) 清水 浩, 平沢 敬, 永久圭介, 古澤 力, 片倉啓雄, 芦谷建吾, 中倉悠岐, 吉川勝徳, Gaurav Pandey, Dihn Thai Nho, 小林倫子, 藤村興輝, 塩谷捨明, 発酵プロセスにおけるストレスに対する酵母細胞内ネットワークのシステム解析と耐性株デザイン, 化学工学会第70年会要旨集, F116(2005)
- (5) C. Furusawa and K. Kaneko, Zipf's Law in Gene Expression, Physical Review Letters, 90(2003)088102
- (6) T. Hirasawa, Y. Nakakura, Z. Hui, K. Nagahisa, Y. Katakura, H. Shimizu, S. Shioya, Rational design of metabolic pathway improvement based on DNA microarray data in yeast, Proceeding of 10th Asia Pacific Chemical Engineering Conference(APC-ChE04), Kitakyushu, (2L-09), 10 pages, Oct 17-21(2004)
- (7) K. Yoshikawa, G. Pandey, T. Hirasawa, Y. Katakura, K. Nagahisa, C. Furusawa, S. Shioya, H. Shimizu, Analysis of DNA microarray data using Self-Organizing Map and hierarchical clustering, Proceeding of 10th Asia Pacific Chemical Engineering Conference (APCChE04), Kitakyushu, (3P-01-055), 10 pages, Oct 17-21(2004)
- (8) H. R. Ueda, S. Hayashi, S. Matsuyama, T. Yomo, S. Hashimoto, S. A. Kay, J. B. Hogenesh, M. Iino, Proc. Natl., Acad. Sci. USA, 101, 3765-3769(2004)
- (9) K. I. Goh, H. Jeong, B. Kahng, D. Kim, "Classification of scale-free networks", Proc. Natl., Acad. Sci. USA, 99,
- (10) H. Shimizu, Metabolic Engineering-integrating methodologies of molecular breeding and bioprocess systems engineering, J. Bioscience and Bioengineering, 94(6), 563-573(2002, Dec)

12583-12588(2002)

(10)Lecture Note Series in Computer Science,
Vol.3141, Biologically Inspired Approaches
to Advanced Information Technology, First
International Workshop, BioADIT 2004,

Lausanne, Switzerland, January 29-30,
2004, Revised Selected Papers(Auke Jan
Ijspeert, Masayuki Murata and Naoki
Wakamiya(ed)), Springer(2004)

