

Name: 瀧川 一学
Title: 代謝ネットワーク理解のための流束及び調節制御に関する解析
Institute: 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター
Partner institute of your choice : Bioinformatics Program, Boston University (Boston, USA)
Duration of your choice: 2010年5月5日～2010年8月2日
<p>Plan :</p> <p><b>背景と目的</b></p> <p>応募者は現所属であるバイオインフォマティクスセンター・パスウェイ工学領域において、主に酵素遺伝子の発現制御の観点から代謝ネットワークの解析に従事してきた。代謝系は生体細胞内で起こる化学反応の総体であり、その調節制御は生命現象を支える分子的基礎であるため、生化学の起こりの時代から長らく研究されてきたテーマである。それにも関わらず、未だこの複雑で多様なネットワークがどのように調節・制御されているのかについては多くの点が明らかになっておらず、システム生物学・合成生物学・環境生態学など最近の研究分野でも中心的テーマの一つになっている。</p> <p>応募者の代謝ネットワーク研究へのアプローチは、遺伝子発現情報及びネットワークトポロジーに基づいた情報科学的解析に基づくものであった [1,2,3]。これらの研究では主にゲノム上にコードされた遺伝的情報の転写発現がどのように巨大な化学系の調節制御に関与しているのかという生物学的興味を対象にした。一方、ビールやパンの発酵等に見られるように代謝系は古くから工学的・産業的応用の対象として生化学の分野で精力的に研究されている系でもあり、化学量論的・反応速度論的・熱力学的な分析や基本的な遺伝子操作は様々な微生物代謝について確立している系である。こうした「代謝工学」は実際に薬剤やビタミン等の幅広い化合物の工業的生産を支えている。こうした応用の背景技術の一つの柱として、実際の効率的培養法・炭素同位体を用いた培養実験・変異株の作出技術などを伴った代謝流束の理論解析や流束分布の摂動/感度分析がある。代謝系はつまるところ「化学反応の集合体」であり、それぞれの反応が単位時間あたりにどのくらい起こっているのか(どれくらいの物量を変換しているのか)という流束(flux)の解析は遺伝的情報とは別の階層での代謝系における化学的情報の流れを示すものである。また化学量論的な線形方程式系としての代謝ネットワーク表現は、点と線で抽象化したグラフ構造としての代謝ネットワークとは異なる情報を持ち、応募者の今までの解析に対しても新たな視点を与えうるものである。本計画では、この分野で成果をあげている研究室へ滞在し流束分析法や関連知識に習熟することを通して、遺伝子の転写レベルでの代謝の調節制御(遺伝的情報)と、代謝物を細胞内変換するための各化学反応のレート(化学的情報)との関係解析のための知識・データ・分析手法を探求し、今までの応募者の知識・技術を補完的に拡充することで代謝ネットワークに関する新たなテーマ発見と解析法の開発を目指す。</p> <p>関連文献 :</p> <p>[1] T.Hancock, <u>I.Takigawa</u>, H.Mamitsuka, Mining metabolic pathways through gene expression. <i>Bioinformatics</i>, 2010. (in press)</p> <p>[2] <u>I.Takigawa</u>, H.Mamitsuka, Probabilistic path ranking based on adjacent pairwise coexpression for metabolic transcripts analysis. <i>Bioinformatics</i>, 24(2): 250-257, 2008.</p> <p>[3] M.Shiga, <u>I.Takigawa</u>, H.Mamitsuka, Annotating gene function by combining expression data with a modular gene network, <i>Bioinformatics</i>, 23(13): i468-i478, 2007.</p>

## Plan (Continued)

### 滞在目的

今回の滞在予定先である Daniel Segrè 博士の研究室では、主に微生物を対象に、代謝流束解析を用いて様々な分子生物学的・遺伝学的研究を行っている。特に、酵母・大腸菌・シュワネラ菌・メチロバクテリウムなどの微生物代謝を中心にして、代謝ネットワークの生成原理、代謝系の起源に関する分析、代謝系の調節制御を考慮した流束解析、ヒト口内細菌メタゲノム・微生物コミュニティの cross-feeding による共生などの生態学的代謝解析、多重遺伝子欠損の表現型非線形性解析、微生物代謝ネットワークの進化解析、などを学生や様々な共同研究者と共に精力的に研究されている。Segrè 博士はトリエステ大学(イタリア)にて物理学で修士号まで取得された後、ワイツマン科学研究所(イスラエル)にて生命科学の Ph.D. を Dron Lancet 博士のもとで取得し、ハーバードメディカルスクール(米国)の George Church 博士のもとでポストドクをされていた経歴を持ち、物理学を主体としながらも実験から理論まで非常に幅広く多様な分子生物学・遺伝学・生化学の知識・経験と多様な共同研究者ネットワークを持っている。これらのバックグラウンドは応募者の統計科学・計算機科学・データマイニングなどと全く異なるものでありながら、代謝ネットワーク解析という共通の研究対象を共にしており、博士の研究室での滞在によって、応募者が持ち合わせていない知識・分析技術などを補完的に習得することで今までと異なるアプローチからの代謝系研究に習熟し、新たな研究に効果的に活かすことが期待できる。また、応募者のバックグラウンドは逆に滞在先に取って新規なものを含み、互いの知識技術を交換しあうことで相補的かつ相乗的に交流し、代謝系について新しい研究テーマや方法につながることを期待できる。

### 滞在計画

代謝系の反応速度論的モデリングは生化学理論上、精巧であるが、計測すべきパラメータが多すぎて実用的ではないため、代謝解析には Flux Balance Analysis (FBA), Elementary Flux Modes, Extreme Pathways などの化学量論的モデリングが用いられ、実験と整合する様々な解析結果が Science, Nature, Cell などの一流科学紙に発表されている。Segrè 博士の研究室では応募者が経験に乏しいこうした分析技術を用いた多様な代謝ネットワーク研究を行っており、これらの問題・背景知識と技術の理解を当初目標とする。また代謝研究は歴史的に微生物を対象として進められてきた経緯があり、研究室で行われている分子生物学的研究の知識や問題習得も合わせて課題としたい。こうした分析技術の習熟と併せて、積極的に研究室のセミナーや関連セミナーに参加し、応募者の興味である転写レベルの遺伝子発現と代謝流束の統合分析について、新たな方法開発や問題設定の発見を目指す。

また現所属のバイオインフォマティクスセンターでは情報学的研究が主体であるため、生物学の研究室での三ヶ月の滞在においては、生物学的問題をどのように捉えてどのようにアプローチするのか、どのように関連問題を発見し議論するのか、など、日本では得られない異なる視点からの研究について出来る限り積極的に経験し、こうした機会でもなければ得られない経験が研究者として将来の糧となるよう努力したい。また、Bioinformatics Program の他の研究者や学生などとも積極的にコミュニケーションを取り、近隣の生物学セミナーなどにも参加することで、様々な研究テーマに触れ、米国の研究者生活や、研究室のあり方・運営の仕方などに触れられる良い機会としたい。

以上の提案に基づいて、今後の研究者生活に役立つ多くの知識、経験、問題、人的ネットワークなどを得られるよう、与えられた貴重な三ヶ月の滞在研究を行っていく予定である。