

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	武藤 愛
論文題目	保存された連続反応を用いた代謝パスウェイのモジュール構造の同定		
(論文内容の要旨)			
<p>生物の物質代謝システムは、代謝反応によって結ばれた巨大な化合物ネットワークである。生物の物質生産能や分解能などにおける生化学的特性をシステム的に理解するためには、この化合物ネットワークである代謝ネットワークを理解することが重要である。例えば、代謝ネットワーク中には、異なる化合物の合成経路や分解経路に共通した連続反応パターンが出現する例が知られている。このような保存された連続反応は代謝ネットワークに存在する有機化学的禁制律を反映していると考えられる。本論文では、連続反応パターンを化学反応モジュール (一つの単位として機能する連続反応) として代謝ネットワークから抽出し、機能との関連をアノテーション (注釈) として付与した代謝単位のライブラリを作成することを目指している。</p> <p>本論文では、まず反応類似性スコアを定義することで、酵素のアミノ酸配列に依存することなく、保存された連続反応を代謝ネットワークから抽出する手法を開発している。これにより、これまで個々の研究者の知識や研究対象に頼った個別解析が中心であった連続反応パターンの抽出を、急速に拡大する生化学ネットワークの知識から網羅的に行うことが可能になった。具体的には、代謝パスウェイの知識データベース KEGG PATHWAY に蓄積された 5,805 の代謝反応からなる代謝ネットワークから長さ 2～8 の連続反応を抽出した後、それぞれの間の類似度を反応類似性スコアに基づいて計算し、類似した連続反応を網羅的に抽出している。その結果、3,016 の連続反応パターンが検出された。</p> <p>本論文では、得られた連続反応パターンについて、さらに機能やゲノムとの関連付けを試みており、その結果、33 の代表的な連続反応パターンを反応モジュールとして機能アノテーションしている。それらの一般的な特徴として、以下の 3 つを挙げている。1) 多くの基礎代謝化合物の合成経路は、化学反応モジュールの組み合わせで表せる。例えば、類似したアミノ酸の合成経路は炭素鎖の伸張反応モジュールと修飾反応モジュールの組み合わせで表現できる。このことは、限られた数の反応パターンの組み合わせによって代謝産物のバリエーションが得られている可能性を示唆する。2) 反応モジュールとゲノム上の遺伝子クラスタとの間に多くの対応関係が見られる。このような反応モジュールの代謝機能単位は、遺伝的にも一つの単位となって受け渡されている可能性が高い。3) 包含関係にある反応モジュールによって、基質と生成物のバリエーションが表現できる場合がある。例えば、コアな反応モジュールに新たな化合物を基質とするための前処理や後処理反応が加わるような関係が見られた。</p> <p>代謝ネットワークの進化は、これまで主に酵素遺伝子の進化や経験的な機能単位に基づいて議論されてきた。一方、本論文では、化学反応の類似度のみを用いて反応モジュールを定義することにより機能単位の議論ができることを示した。このことは今後の代謝ネットワークの進化研究に大きく寄与できることを示唆している。なお、本研究で得られた反応モジュールは、KEGG Reaction Module データベースとして公開されている (http://www.genome.jp/kegg/reaction/rmodule.html)。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、代謝ネットワークから化学反応の類似度のみを使って機能的に関連した連続反応パターンを抽出することによって、代謝パスウェイのモジュール構造を同定するというユニークな研究を行った。論文では、まず酵素反応間の類似度を計算するための新しい方法を提案し、それを用いて類似した連続反応パターンを抽出する方法を開発した。続いて、この方法を代謝ネットワークの知識ベースである KEGG PATHWAY データベースに適用し、特徴的な反応モジュールを同定する解析を行った。

反応間の類似度を計算するための方法では、反応パターンの保存性を定義するために反応中心に着目した方法を採用した。反応中心に着目した従来の方法は、より細かい反応性を表現するために、炭素 23 種類、窒素 16 種類など全部で 68 種類の原子タイプを定義していた。しかし、反応パターンの類似度を定義するには、この原子タイプは細かすぎる事が判明した。そこで申請者は原子タイプの考え方を残しつつ、より柔軟に反応パターン比較を行えるフィンガープリントを設計し、それを用いた連続反応パターン比較方法を新規に開発した。本手法は、代謝系ネットワーク全体にわたる大規模な比較解析を行うためには重要な手法といえる。実際に、約 6,000 の反応からなる代謝ネットワークから、反応全体の約 60% をカバーする連続反応の抽出に成功している。

後半部の解析では、申請者は得られた連続反応パターンを機能と詳細に対応づけることによって意味付けし、その結果として 33 個の代表的な連続反応パターンを反応モジュールとして定義した。その代表的なものとして、カルボン酸代謝における炭素鎖の伸長と修飾に関するモジュール、芳香族化合物の分解に関するモジュールが挙げられる。もともとなるデータは KEGG PATHWAY データベースに登録されている代謝系であるが、その機能モジュールを化学反応の類似性によってのみ抽出し、分類したことは独自の解析である。さらに得られた反応モジュール間の一般的な特徴として、多くの合成経路や分解経路がモジュールの繰り返しや組合せで表現できること、ゲノム上のオペロン構造と対応するモジュールがあること、包含関係にあるモジュールと機能との関連付けができることを見出し、新たな知見も獲得している。このような知見も含めて、本論文の成果は KEGG Reaction Module データベースとして公開されており、反応とゲノムとを橋渡しするための知識ベースとなっているともいえる。

得られた化学反応モジュールの情報は、これまで酵素の進化のみで語られてきた代謝ネットワークの進化研究に、化学反応の進化という新しい観点を与えるものである。代謝ネットワークがどのような有機化学的禁制律に沿って進化してきたかを探ることは、生命の起源の探索にも大きな手掛かりとなると考えられる。また、現在の生物の代謝ネットワーク比較や予測に対する有用な指標となりうる。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 25 年 6 月 28 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果、合格と認めた。