

氏 名	緒 方 博 之
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1338 号
学位授与の日付	平成 10 年 5 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	ネットワーク比較によるゲノム構造と代謝経路の解析

(主査)

論文調査委員 教授 金 久 實 教授 宮 田 隆 教授 西 田 栄 介

論 文 内 容 の 要 旨

細胞は外界から物質を取り込み、それを分解することによりエネルギーを獲得する。またそのエネルギーを用いて細胞が必要とする物質を合成する。こうした細胞の営みの中心的な役割を担うのが代謝系である。分子レベルでみると代謝系の機能は、化合物と酵素とが織りなす秩序だった分子間相互作用のネットワークにより実現される。細胞の様々な営みに関与する分子ネットワークの中でも最も詳細に調べられているのが代謝ネットワークであり、これまでに蓄積された代謝関連の生化学データはKEGGなどのデータベースに格納されている。こうしたデータベースは代謝知識ベースとも呼ばれ、全ゲノム配列が相次いで決定されている様々な微生物の多様な生理機能を推定する上で現在極めて重要なデータ資源となりつつある。同時に代謝知識ベースから生物学的知見を自動的に推論するための計算手法の開発が重要な研究課題となっている。

本論文では分子または遺伝子のつながりを一般的にネットワークと呼び、2つの異なるネットワークから類似部分を検出するための新しい計算手法を開発した。その方法は頂点間に対応関係をもつ2つのネットワークを比較し、局所的なネットワークの類似性をトポロジーを考慮せずに検出するよう設計されている。トポロジーを無視することにより、ネットワーク上での辺の繋がりという意味が異なり、類似部分においても頂点間の対応関係は複雑である部分ネットワークの検出が可能となっている。

本論文ではまず、本法をオペロン酵素の検出に利用できるかを検討している。具体的には、代謝経路上の酵素の並びとゲノム上の遺伝子の並びの両者をそれぞれネットワークとみなすことにより、代謝経路上近傍で機能しかつゲノム上近傍にコードされる酵素遺伝子クラスターの検出を行った。大腸菌で得られた酵素遺伝子クラスターと既知の酵素オペロンとの比較により、自動検出された酵素遺伝子クラスターの約90%が酵素オペロンと対応しており、酵素オペロンの内約60%が検出されたという結果を得た。さらに、全ゲノム配列が決定されている大腸菌をなど10種の微生物で同様の検出を行い、検出された酵素遺伝子クラスターを種間で比較した。その結果、近縁種間ではクラスターが多数保存される傾向が観察された。一方、グラム陰性菌とグラム陽性菌のようにある程度離れた生物種間では、それぞれ種固有の酵素遺伝子クラスターが相当数検出され、さらに種間に対応する遺伝子クラスターの多くについても、その遺伝子構成は完全に一致せず部分的に異なるというクラスター間の多様性が観察された。この観察は、進化的に離れた生物種間では、種分岐後のゲノムの頻繁な組み換えにより酵素遺伝子クラスターが破壊されるだけでなく、それぞれの生物にとって必要な代謝制御を実現するための新しい遺伝子クラスターの再編成が行われてきたことを示唆するものと考えられる。

本法はまた様々なネットワーク比較に利用することができる。本研究ではゲノムと代謝経路の比較に加え別のタイプのネットワーク比較を行い、本法の有用性を検討している。一つは、酵素間の配列類似性を表すネットワークと代謝経路の間での比較であり、この比較により代謝経路上近傍で機能する配列類似酵素群を検出できることが示されている。10生物種での検出の結果、多くの生物種で配列類似酵素が代謝経路上近傍に現れるという傾向が得られた。もう一つは代謝経路同士の比較であり、酵素間の配列類似性に基づき、類似代謝経路を検出できることが示されている。実際に大腸菌の代謝経路をそれ自身

と比較した結果得られた類似経路は少数であったが、類似経路を触媒する酵素がゲノム上で遺伝子クラスターを形成している例が比較的多く観察された。両ネットワーク比較により得られた結果は、配列類似酵素の代謝経路上での分布を知り、代謝経路の進化と遺伝子重複の関係を探るための今後の手掛かりとなるであろう。

論文審査の結果の要旨

塩基配列決定技術の革新がゲノム計画の急速な進展を促し、多種多様な微生物の全ゲノム配列が次々と決定される時代が到来している。全ゲノム配列の決定は、その生物の持つ全遺伝子がリストアップされることを意味する。しかしながら、生物が持つ全遺伝子のリストとその生物の巨視的なレベルの生命現象との間には依然大きなギャップが存在する。このギャップを埋めることはゲノム計画の今後の大きな課題であり、計算生物学（バイオインフォマティクス）の立場からこのギャップを埋める一つの有力な試みが、分子間相互作用のデータベース化であるといえる。申請者は分子間相互作用のデータベースから生物学的特徴を抽出するための新しい計算手法を提案し、実際に代謝経路のデータベースに対して応用している。

まず方法論であるが、申請者が開発した手法はDNAやアミノ酸配列のローカルアライメントに相当する操作を、グラフ間の問題に拡張したものと捉えられる。生体内反応経路が一般に分岐構造を持ち複雑なネットワークとして表されることから、グラフ表現の採用は妥当なものと言えよう。グラフの類似性検出に関しては、グラフ同型性判定の計算手法が既に確立されているが、本論文では同型性つまりグラフの形に捕らわれない類似性の検出法を提案している。これは本論文の方法論上の独創的な点の一つである。なぜならば、同型性を敢えて無視することによりネットワーク比較の概念が広がり、性質を異にするネットワーク間での比較に生物学的な意味をもたせることに成功しているからである。本論文では実際に、代謝経路、ゲノム、配列類似関係のそれぞれを表すネットワークを考えその相互比較を行っている。

本論文では新しく開発した手法を応用して、生物学的には2つの観点から、全ゲノムが決定されている微生物のゲノム構造と代謝経路の解析を行っている。

第一に、ゲノムと代謝経路を比較することにより、機能的に関連した酵素遺伝子クラスターの検出を行っている。申請者はこれをFRECS（functionally related enzymes coding segment）と呼び、大腸菌で得られたFRECSが多くの酵素オペロンと対応していることを示している。本手法が酵素オペロンの抽出という実用的な目的に使用できる可能性が示されていることは高く評価できる。

第二に、配列類似酵素が代謝経路上でどのように分布しているのかについて解析を行っている。配列類似性を表すネットワークと代謝経路のネットワークの比較から、配列類似酵素が経路上で近傍に現れるという傾向を見いだしている。こうした傾向に当てはまる具体例はこれまでにいくつか報告されているが、本論文におけるような網羅的な解析は今までになく、この結果はゲノム構造と代謝経路の進化的関係の解明に大きく寄与するものである。また代謝経路自体を本法で比較することにより、酵素間の配列類似性という観点からの類似経路の検出も行っており、本法が様々な目的に利用できることが示されている。

分子間相互作用のデータベースはゲノム解析の進行に対応すべく新しく開発された生物学関連のデータ資源である。しかしながら、データベースに蓄えられたデータから自動的に生物学的情報を抽出するための計算手法の開発はまだ始まったばかりである。本論文で提案されている計算手法は、方法論上の新規性とその実用性という観点から高く評価でき、また本法による解析結果も生物学的に高く評価できる。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。なお、主論文および参考論文に報告されている研究業績に関連した試問の結果、合格と認めた。