

氏 名	やま だ たく じ 山 田 拓 司
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3083 号
学位授与の日付	平 成 18 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	ゲノム比較による代謝ネットワークのモジュール構造抽出

論文調査委員	(主 査) 教 授 金 久 實 教 授 七 田 芳 則 教 授 阿 形 清 和
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

多くの生体内機能は複数の遺伝子やタンパク質によって担われている。近年のゲノム解析によって、遺伝子間、タンパク質間の網羅的な相互作用情報が蓄積されている。それに伴い、個々の遺伝子やタンパク質ではなく、それらが協調して担っているネットワーク単位の網羅的解析が望まれている。

本論文では分子間相互作用ネットワークの一つである、代謝ネットワークから機能的に意味のある最小単位を網羅的に定義、抽出することを試みた。代謝ネットワークを構成するタンパク質は酵素タンパク質であり、定義されている最小単位とは複数の酵素タンパク質で構成される代謝ネットワーク上のモジュール構造（機能単位）である。様々な生物種が独自の代謝ネットワークを持っており、本論文ではゲノム配列が解読されている全ての生物種の代謝ネットワークを統合したネットワークを対象としている。一つの酵素タンパク質には対応する遺伝子のオーソロググループが存在する。その酵素遺伝子オーソロググループにおける進化的保存度を系統プロファイル、機能的な相関を代謝ネットワーク上の隣接関係として表現し、それらを利用したクラスター分析を用いて抽出を行った。系統プロファイルとは、対応するオーソログがどのような生物種に保存されているかという情報であるが、そこにはその遺伝子の進化過程で、どのように欠失、獲得が起こってきたかという情報が隠れている。この情報を用いて抽出したモジュールとはすなわち、進化の過程において常に共存している遺伝子群に相当し、それらの遺伝子群は代謝ネットワークの最も基本的な機能単位（ネットワークモジュール）と考えることができる。

本論文で抽出したネットワークモジュールの中には、古細菌の生物系統を特徴付けるメタン合成系を含むモジュールや原核生物にみられる既知のオペロン構造と類似の酵素で構成されているモジュール、また、生体内における特殊な化学反応系に対応する酵素で構成されているモジュールなどが確認された。また、多くの酵素遺伝子オーソロググループで構成される、ほとんどの生物種で保持されている巨大なモジュールの存在が確認され、核酸合成やアミノ酸合成系・代謝系に広がっていることから、これが代謝ネットワークの中心として働いていると考えられる。

また、代謝ネットワークはネットワークモジュールをノードとしたネットワークと捕らえることができる。代謝ネットワークを、化合物をノードとみなした場合に階層性をもつ構造をとることは知られていたが、本論文ではネットワークモジュールをノードとしても、ネットワークの大域的構造として階層性を持つことがわかった。進化的な関連性を投影することで代謝ネットワークの階層的なモジュール構造が浮き彫りになった。このことから、代謝ネットワークの階層性は酵素遺伝子オーソロググループの機能的なつながりによる進化圧によって生じていると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ポストゲノム時代と呼ばれる今日では、プロジェクトの重点は、従来のゲノムプロジェクトが行ってきたような生体関連分子のカタログ化の作業から、生命現象を一つの生命システムとして体系化・解析する作業へと移行しつつある。このよう

な背景の下、ポストゲノム解析によって生み出される大量データの蓄積と解析手法の開発、そのデータから推定される巨大な分子間相互作用の構築と解析などを、情報科学的手法を用いて行うことが必要不可欠となっている。

申請者が行った解析は、代謝ネットワークを大規模なタンパク質間相互作用ネットワークとみなし、そこに内在するモジュール構造に焦点を当てたものである。具体的には、酵素遺伝子間の進化的な関連を用いて代謝ネットワーク中のモジュール構造を抽出し、その結果を各モジュールが含む酵素群の細胞内機能と、代謝ネットワークを機能モジュールで構成されるネットワークと見たときの大域的構造とに分けて評価している。

これまでも、機能的関連性を利用した様々な方法を用いて遺伝子やタンパク質のモジュール構造が網羅的に決定されているが、申請者が行った方法はモジュールの構成要素の進化的側面を考慮している点が新しい。すなわち、酵素遺伝子がどのような生物種ゲノムに存在しているかを表す系統プロファイルという情報量を用いることにより、モジュールを構成する要素がその進化過程でたどってきた道筋の類似性を加味している。大規模な生体ネットワークから機能単位を抽出するという試みに系統プロファイルを用いた例はこれまでなかった。今回抽出された機能モジュールが、遺伝子モジュールの代表例であるオペロン構造、各生物種系統を特徴付けるような代謝ネットワークの部分構造、さらには一部の化合物に対する特殊な構造変化パターンとも一定の相関が見られることから、その有効性が示されている。

次に、代謝ネットワークの大域的構造については、その階層性を進化的側面から明らかにしている。代謝ネットワークを化合物ネットワークとみなした場合における大域的な階層性については数年来議論されているが、その起源に対する考察はあまりなされていなかった。本論文で得られた結果は、酵素タンパク質の機能的関連性が進化圧として働き、代謝ネットワークの大域的な階層性に寄与していることを示している。

申請者が行った解析は、代謝ネットワークのモジュール構造を明らかにし、代謝ネットワークの大域的な構造に対しても新たな知見を与えた。従来のネットワーク解析における研究成果を考慮すると、代謝ネットワーク以外の生体ネットワークについても同様の傾向が見られる可能性も考えられる。以上のように、本論文の成果は、基礎的、先進的な研究成果として高く評価できる。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、論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。