

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00391

研究課題名(和文) 数理モデルによる生体ネットワーク制御手法の開発

研究課題名(英文) Methods for controlling biological networks using mathematical models

研究代表者

田村 武幸 (Tamura, Takeyuki)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：00437261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内では数千以上もの化学反応が適切なタイミングで適切な量おこることにより、生命機能が維持される。この一連の化学反応を代謝と呼び、各反応の関係を表したネットワークを代謝ネットワークと呼ぶ。本研究では、(1)有用物質を効率的に生産するために削除すべき反応を高速に計算するアルゴリズムを開発・実装してフローモデルによる計算機シミュレーションにより検証した。(2)元の状態では生産されてしまう不要な代謝物を生産されなくして、かつ元の状態では生産されない必要な代謝物が生産されるようにするために追加すべき反応と削除すべき反応を同時に計算する高速アルゴリズムを開発・実装して、0/1モデルにより検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微生物等の代謝機能を利用した有用物質の生産は、従来の化石燃料等に基づく物質生産にくらべて環境の負荷が小さく、持続可能性が高い。しかし自然状態のままでは微生物が生産できる物質は限定的であり、所望の物質を効率よく生産するためには代謝ネットワークを改めてデザインする必要がある。しかしデザインのための組み合わせの数は膨大であり、すべての場合を試すことは不可能である。そこで代謝ネットワークを適切に効率よくデザインするための手法が必要になる。本研究で開発したアルゴリズムは、元の代謝ネットワークから削除や追加すべき反応を効率よく計算可能であり、物質生産の枠組みを根本的に刷新するための数理的な基盤を提供する。

研究成果の概要(英文)：More than thousands of chemical reactions occur in the cell at the right time and in the right amount to maintain vital functions. This series of chemical reactions is called metabolism, and the network describing the relationship between each reaction is called the metabolic network. In this study, we developed and implemented an algorithm to (1) rapidly compute the reactions to be removed in order to produce useful materials efficiently, and validated it by computer simulation with flow models. (2) A fast algorithm was developed and implemented to simultaneously compute the reactions to be added and the reactions to be removed so that unnecessary metabolites that would be produced in the original state are no longer produced and necessary metabolites that would not be produced in the original state are produced, and was validated by the 0/1 model.

研究分野：数理代謝工学

キーワード：代謝ネットワーク アルゴリズム 有用物質生産 流束均衡解析モデル プーリアンモデル NP完全問題

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

### 1. 研究開始当初の背景

微生物等の代謝機能を利用した有用物質の生産は、従来の化石燃料等に基づく物質生産に比べて環境の負荷が小さく、持続可能性が高い。しかし自然状態のまま微生物が産出できる物質は限定的であり、所望の物質を効率よく生産するためには代謝ネットワークを改めてデザインする必要がある。しかしデザインのための組み合わせの数は膨大であり、すべての場合を試すことは不可能である。そこで代謝ネットワークを適切に効率よくデザインするための手法が必要であった。

### 2. 研究の目的

細胞内の化合物と化学反応の関係をネットワークで表現する代謝ネットワークには、代謝流束、基準モード、プーリアン、微分方程式などの数理モデルが知られている。これらの数理モデルにおいて、最小数の反応を追加、削除、あるいは同時に追加と削除して、種々の制約を充足させる問題はバイオマス生産の改良や、癌の治療など応用上の高いポテンシャルがある。しかし、これらの問題の多くは計算量理論的にはNP困難であり、ゲノムスケールのネットワークへ適用する際は、計算量がネックになることが多い。本研究の目的はこれらの問題の解を高速に計算するアルゴリズムを開発・実装することであった。

### 3. 研究の方法

図1の代謝ネットワークの例において、C1からC10は化合物、r1からr6は化学反応を表す。例えば反応r5はC2とC7を使ってC5とC10を生成する。またC1,C2,C3,C6,C7はソース化合物と呼ばれ、常に外部から供給されていると仮定する。また点線で囲まれたホストネットワークは、初期状態で発生可能な反応と生成される化合物を表す。ただし、ソース化合物はホストネットワーク外でも常に供給されていると仮定する。ホストネットワークに含まれない反応は、後からホストネットワークに追加することができる。図1においてホストネットワークに含まれる反応はr1,r2,r3のみなので、r4,r5,r6を使うためには後からホストネットワークに追加する必要がある。

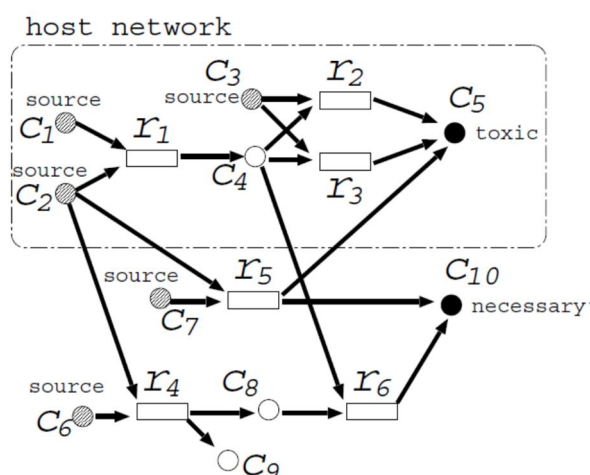


図1: 代謝ネットワークの例。丸が化合物で四角が化学反応を表す。C1~C3、C6、C7はソース化合物、C5は不必要化合物、C10は必要化合物。

代謝ネットワークの数理モデルのうち、代謝流束や基準モード、微分方程式などを用いたモデル

では、代謝の流れを実数値で表す。これに対しブーリアンモデルでは、各ノードには0か1が割り当てられる。化合物ノード(丸)に1が割り当てられると、その化合物が生成可能であることを表し、0が割り当てられると、その化合物が生成不可能であることを表す。一方、反応ノード(四角)に1が割り当てられると、その反応が起こることを表し、0が割り当てられると、その反応は起こらないことを表す。

以下に本研究における3つの基本的な方向性を示し、説明する。

### (1) 最小反応削除問題

例えば図1において、C5を不必要化合物と仮定する。初期状態において $r_1, r_2, r_3$ は発生可能であり、C1, C2, C3は外部から供給されているので、C5は生成されている。 $r_5$ はホストネットワークの外部にあり初期状態では発生できないので、 $r_2$ と $r_3$ を削除すればC5を生成不能にできる。しかし初期状態において「 $r_1$ を削除」するとC4が生成できなくなり、 $r_2$ も $r_3$ も起こらないのでC5は生成不能になる。よって、この場合の最適解は「 $r_1$ の削除」で「最小削除反応数は1」になる。このように最小数の反応を削除して不必要化合物を生成不能にする問題を最小反応削除問題という。図1のネットワークは小規模かつ比較的シンプルなので、最小反応削除問題の最適解の計算は容易であるが、有向閉路を含む大規模ネットワークにおいて計算コストは増大する。

### (2) 最小反応追加問題

一方で必要化合物C10はホストネットワークの外部にあり、初期状態では生成できない。ソース化合物はホストネットワークの内外にかかわらず常に供給されているので、図1の例では $r_5$ を追加すればC2とC7を使ってC5も生成されてしまうが、C10を生成できるようになる。このようにホストネットワークの外部にある最小数の反応を追加して、それまで生成できなかった必要化合物を生成できるようにする問題を最小反応追加問題という。

### (3) 他の数理モデルへの拡張

本研究ではブーリアンモデルのみならず、基準モードモデル、代謝流束モデル、微分方程式モデルなどの様々な数理モデルにおいて、代謝ネットワークの最小反応修正問題を計算量理論的に解析して、高速なアルゴリズムを開発・実装する。

本研究では(1)(2)(3)を組合せることにより目標を設定して、研究を発展させていく。

## 4. 研究成果

ブーリアンモデルの代謝ネットワークにおいて、現在生成されてしまっている不必要化合物を生成できなくして、かつ、現在生成できていない必要化合物を生成できるようにする問題を考える。ホストネットワーク内において削除する反応の数と、ホストネットワーク外に追加する反応の数の和を最小化して、かつ上述の目的を達成する問題をブーリアン代謝ネットワークの最小修正問題という。本研究ではブーリアン代謝ネットワークの最小修正問題がNP完全問題であることを証明し、かつフィードバック頂点集合と整数計画問題に基づいて高速に解く手法を開発し、IEEE/ACM Transactions of Computational Biology and Bioinformatics 誌より出版した。

また、数理モデルによる代謝流束解析は、微生物を用いた有用化合物生産のシミュレーションでしばしば用いられる。近年の DNA 合成技術の発達に伴い、有用化合物を生産・増産する最小代謝ネットワークの設計手法が近い将来重要になるかもしれない。そこで本研究では、細胞成長率と目的化合物生産率に関する制約を小さなグリッドで表し、グリッドごとに流量総和最小の代謝流束分布を計算して、目的化合物を効率的に生産する代謝ネットワークを設計する手法 GridProd を開発した。iAF1260 はゲノムスケールの大腸菌の代謝流束解析に基づく数理モデルであり、微生物の代謝シミュレーションにおいて、しばしばベンチマークとして用いられる。GridProd の性能を評価するために、iAF1260 から不要な反応を削除して代謝ネットワークを設計する問題に対して、GridProd と既存手法が設計するそれぞれの代謝ネットワークの目的化合物生産能力を比較した。細胞成長率が最大化される最も一般的な問題設定において、目的化合物生産率の最悪ケースを考慮した場合、シミュレーション上、従来手法による設計では実験に用いた全目的化合物の 50% 以下しか生産できないのに対し、GridProd による設計では 90% 以上生産が可能であった。また計算機実験により、細胞成長率と目的化合物生産率の制約を表すグリッドのサイズが、所望の代謝ネットワーク設計の可否に大きく影響することが示された。なお GridProd を MATLAB で実装したソフトウェアをオンラインで公開している。本研究成果は BMC Bioinformatics 誌より出版された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tamura Takeyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Grid-based computational methods for the design of constraint-based parsimonious chemical reaction networks to simulate metabolite production: GridProd	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12859-018-2352-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takeyuki Tamura, Wei Lu, Jiangning Song, Tatsuya Akutsu	4. 巻
2. 論文標題 Computing Minimum Reaction Modifications in a Boolean Metabolic Network	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TCBB.2017.2777456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Cheng Xiaoqing, Tamura Takeyuki, Ching Wai-Ki, Akutsu Tatsuya	4. 巻 84
2. 論文標題 Discrimination of singleton and periodic attractors in Boolean networks	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Automatica	6. 最初と最後の頁 205 ~ 213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.automatica.2017.07.012">https://doi.org/10.1016/j.automatica.2017.07.012</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Akutsu Tatsuya, Jansson Jesper, Takasu Atsuhiko, Tamura Takeyuki	4. 巻 660
2. 論文標題 On the parameterized complexity of associative and commutative unification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Theoretical Computer Science	6. 最初と最後の頁 57 ~ 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.tcs.2016.11.026">https://doi.org/10.1016/j.tcs.2016.11.026</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wenpin Hou, Takeyuki Tamura, Wai-Ki. Ching and Tatsuya Akutsu	4. 巻 19
2. 論文標題 Finding and analyzing the minimum set of driver nodes in control of Boolean networks	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Advances in Complex Systems	6. 最初と最後の頁 1650006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://dx.doi.org/10.1142/S0219525916500065">http://dx.doi.org/10.1142/S0219525916500065</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 田村武幸
2. 発表標題 有用化合物を生産・増産する代謝ネットワークを設計するアルゴリズム
3. 学会等名 情報処理学会バイオ情報学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村武幸
2. 発表標題 有用物質を生産・増産する準最適な代謝流束均衡モデルのデザイン
3. 学会等名 日本生物工学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeyuki Tamura
2. 発表標題 Grid-Based Computational Methods for the Design of Constraint-Based Parsimonious Chemical Reaction Networks to Simulate Metabolite Production: Gridprod
3. 学会等名 COBRA conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeyuki Tamura
2. 発表標題 Computational methods for design of metabolic networks for production of valuable compounds
3. 学会等名 生命医薬情報学連合大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村武幸
2. 発表標題 有用化合物を生産・増産する代謝ネットワークのデザインの計算
3. 学会等名 第117回京都大学化学研究所研究発表会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村武幸
2. 発表標題 有用化合物を生産・増産する代謝ネットワークのデザインの計算
3. 学会等名 2017年度大腸菌システム生物学研究会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeyuki Tamura
2. 発表標題 Finding influential genes using gene expression data and Boolean models of metabolic networks
3. 学会等名 IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering（国際学会）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

田村武幸のページ (数理生物情報)  
<http://sunflower.kuicr.kyoto-u.ac.jp/~tamura/>  
田村武幸のページ (化学研究所)  
<http://rdb.kuicr.kyoto-u.ac.jp/researchers/view/tamura+takeyuki>  
田村武幸の業績ページ  
<http://sunflower.kuicr.kyoto-u.ac.jp/~tamura/paper-list.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----