

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K18153

研究課題名（和文）腸内細菌代謝の理解と合理的な制御

研究課題名（英文）Understanding and controlling gut bacterial metabolism

研究代表者

前田 和勲（Maeda, Kazuhiro）

九州工業大学・大学院情報工学研究院・助教

研究者番号：50631230

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腸内細菌組成の異常は様々な疾患のリスクと関係している。腸内細菌の組成を正常化するために安全で合理的な治療戦略が必要である。これには、腸内細菌の代謝を理解することが不可欠である。

本研究では、腸内細菌叢の代謝をシミュレーションするための基礎技術を開発した。まず、シミュレーションモデルを構築するための計算技術を開発した。さらに、それを用いて、細菌の窒素代謝に関するシミュレーションモデルを構築し、窒素源としてのアンモニアの取り込みが細菌の増殖に大きな影響を与えることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シミュレーションモデルを構築するための2つのソフトウェア、libRCGAとRCGAToolboxを開発した。これらはGitHubで誰でも入手可能である。さらに、それを用いて、細菌の窒素代謝に関するシミュレーションモデルを構築した。このモデルを使うことで、細胞サイズなどの生物学的パラメーターの異なる様々な細菌の窒素代謝をシミュレーションできる。今後、この研究成果に基づいて、腸内細菌の代謝の正確なシミュレーションが実現できれば、腸内細菌正常化のための食事療法の効果の予測、治療方針の合理的設計が可能になる。

研究成果の概要（英文）：Abnormal gut microbiota composition is associated with the risk of various diseases. Safe and rational treatment strategies are needed to normalize it. It is essential to understand the metabolism of gut microbiota.

In this study, we have developed a technique for simulating gut microbiota metabolism. Then, we constructed a simulation model for bacterial nitrogen metabolism and showed that the uptake of ammonia as a nitrogen source significantly affects bacterial growth.

研究分野：システム生物学

キーワード：シミュレーション 最適化 大腸菌 腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌組成の異常は様々な疾患のリスクと関係している。腸内細菌の組成を正常化するために安全で合理的な治療戦略が必要とされている。細菌の増殖速度の変化は代謝の変化に起因するので、腸内細菌の代謝を理解することで腸内細菌組成を安全に制御できる。細菌の代謝を理解するにはシミュレーションが不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、腸内細菌代謝のダイナミックモデルを開発する。そのために、まず、大腸菌の代謝シミュレーションモデルを開発する。そして、それをベースにして、その他の細菌の代謝シミュレーションモデルを開発する。最終的に、それらを統合することで、腸内細菌代謝のダイナミックモデルを開発する。これにより、各細菌の代謝の様子を明らかにし、腸内細菌正常化のための食事療法の効果の予測、治療方針の合理的設計を可能にする。

3. 研究の方法

(1) 腸内細菌ダイナミックモデルの構築を高速化するためのアルゴリズムを開発する。大腸菌とその他の腸内細菌では、大部分の酵素反応は共通だが、ミカエリス定数など速度パラメータが異なる。そこで、細菌ごとに速度パラメータの推定が必要である。この作業には大きな計算コストがかかる。申請者は、これまでに遺伝的アルゴリズムの C 言語ライブラリ **libRCGA** を開発してきた (Maeda, et al., *Bioproc Biosyst Eng*, 2013 ほか)。本研究項目では、これを大幅に拡張することで速度パラメータ推定を高速化する。具体的には、制約付き最適化を扱えるよう拡張し、さらに、並列化する。また、下の項目(3)では、様々な生物の代謝モデルを構築するので、モデルの構築とテストを効率化する必要がある。それをサポートするためのソフトウェアを開発する。

(2) 申請者は、大腸菌の中央代謝経路のダイナミックモデルを構築している (Jahan and Maeda, et al., 2016)。その一方で、窒素代謝に関するダイナミックモデルはまだ不十分である。そこで、項目(1)の計算技術を用いて、大腸菌の窒素代謝のダイナミックモデルを構築する。大腸菌においては、アンモニアが主要な窒素源である。環境のアンモニア濃度が非常に低いときには、大腸菌はアンモニアトランスポーターを使ってアンモニアを取り込むが、このトランスポーターが受動輸送を行っているのか能動輸送を行っているのか未だにはっきりしていない。また、能動輸送の場合、細胞内に取り込んだアンモニアが濃度勾配に従って細胞膜から細胞外に拡散してしまう。これは、無益回路と呼ばれる。この無益回路では、せっかくエネルギーを使って取り込んだアンモニアの大部分が細胞外に逃げてしまうことになる。このため、アンモニアを環境から獲得する際に大きなエネルギーが必要になることが予想されている。余計なエネルギーが消費されると、細胞増殖に支障をきたす。そこで、大腸菌の窒素代謝ダイナミックモデルを使って、アンモニアトランスポーターの輸送形態やそれによるエネルギー消費について明らかにする。

(3) 大腸菌の代謝シミュレーションモデルをベースにして、その他の腸内細菌のダイナミックモデルを開発する。細菌の中央代謝と窒素代謝の多くは共通であるが、持っている酵素やその発現量が異なる。また、細胞サイズや細胞膜の組成が異なる。これは、アンモニアの無益回路の大きさに影響を与える。そこで、無益回路によるエネルギー消費の大きさが、細胞サイズなどの生物学的パラメーターにどれほど影響されるのかシミュレーションを用いて調べる。

4. 研究成果

(1) 制約付き最適化問題を扱えるように遺伝的アルゴリズムの C 言語ライブラリ **libRCGA** を改良した (Maeda et al., *IPSJ Trans Bioinf*, 2018)。そして、既存のライブラリと比較して性能が良いことを示した (図 1A)。 **libRCGA** を使うことで、代謝ダイナミックモデルの構築に必要な速度パラメーター推定をスーパーコンピュータ上で高速に行えるようになった。 **libRCGA** は非常に性能が高いものの、速度パラメーター推定に特化されている。そこで、動力学モデル構築支援ソフトウェア **RCGAToolbox** を開発した (Maeda et al., *IPSJ Trans Bioinf*, 2021)。**RCGAToolbox** は、数値計算環境 **MATLAB** の拡張機能として開発されており、 **libRCGA** よりも簡単に扱うことができる。使いやすいグラフィカルユーザーインターフェースも備えている (図 1B)。また、 **RCGAToolbox** は、速度パラメーター推定以外の機能も持っている。例えば、システム生物学の分野の標準データ形式 **SBML** で記述された動力学モデルを扱うことができる。さらに、高速なシミュレーションを行うためのサードパーティーの微分方程式ソルバーにも簡単にアクセスできるように設計されている。 **libRCGA** と **RCGAToolbox** は **GitHub** にて一般公開している。

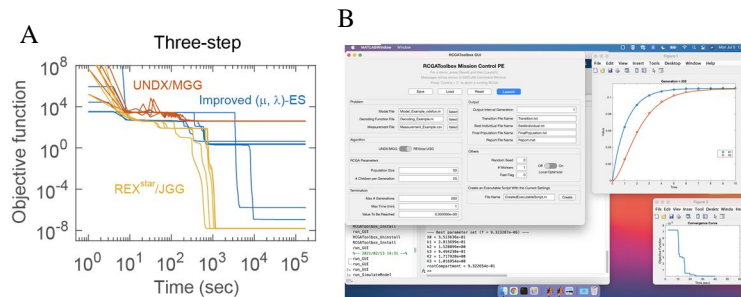


図1 libRCGA と RCGAToolbox. (A) libRCGA と既存のソフトウェアの性能比較。赤と黄の線が libRCGA が提供するアルゴリズムによる結果、青線が既存のソフトウェアによる結果。(B) RCGAToolbox のグラフィカルユーザーインターフェース。

(2) 項目(1)の計算技術を用いて、非常に予測性能の高い、大腸菌の窒素代謝のダイナミックモデルを構築した (Maeda et al., npj Syst Biol Appl, 2019)。まず、制約付き最適化の枠組みを用いて、複数のモデル候補から尤もしいモデルを選ぶモデル選択手法を開発した。アンモニアトランスポーターがアンモニアを受動輸送しているのか能動輸送しているのかという問題は約 30 年間に渡って議論されてきた。これに対して、我々は、受動輸送仮説に基づいたモデルと能動輸送仮説に基づいたモデルを構築し、上記のモデル選択手法を適用することで、後者の方が尤もしいことを示した。能動輸送の場合、アンモニア無益回路が問題になる(図2)。そこで、無益回路によるエネルギー消費の大きさをシミュレーションで使って推定した。その結果、一時的に細胞の ATP の 80%に相当するエネルギーが無益回路によって消費されることを示した。これは、アンモニア無益回路が細胞増殖に大きな影響を与えることを意味する。

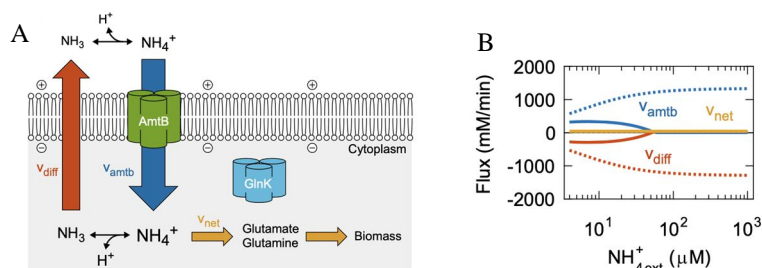


図2 アンモニア無益回路。(A)概略図と(B)シミュレーション結果。

(3) 大腸菌の窒素代謝モデルを拡張して、様々な細菌の窒素代謝をシミュレーションできるようにした。シミュレーションしてみると、細胞サイズはアンモニア無益回路の大きさと増殖速度には大きな影響を与えないことがわかった(図3A)。その一方で、細胞膜の NH_3 透過係数は大きな影響を与えることがわかった(図3B)。これは、様々な細菌の窒素代謝をシミュレーションする上では細胞膜の NH_3 透過係数が重要な因子になることを意味する。透過係数が小さいほど、アンモニアトランスポーターで取り込んだアンモニアが細胞外に拡散しにくくなり、無益回路が小さくなる。大腸菌は窒素濃度が非常に低いと予想される。今後は、そのような環境に住む細菌がどのように無益回路に対処しているのか明らかにする。

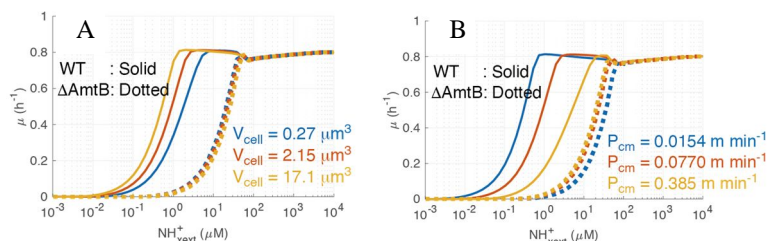


図3 細胞サイズ(A)と細胞膜の NH_3 透過係数(B)を変えたときの増殖速度の変化。 ΔAmbB はアンモニアトランスポーター欠損株。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 前田 和勲	4. 巻 5
2. 論文標題 動力学パラメータ推定問題：大腸菌アンモニア輸送-同化ネットワークの事例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 研究報告バイオ情報学 (BIO)	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Maeda Kazuhiro, Boogerd Fred C., Kurata Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 libRCGA: a C library for real-coded genetic algorithms for rapid parameter estimation of kinetic models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IPSJ Transactions on Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 31~40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2197/ipsjtbio.11.31	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 該当する

1. 著者名 Maeda Kazuhiro, Westerhoff Hans V., Kurata Hiroyuki, Boogerd Fred C.	4. 巻 5
2. 論文標題 Ranking network mechanisms by how they fit diverse experiments and deciding on E. coli's ammonium transport and assimilation network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Applications	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-019-0091-6	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 該当する

1. 著者名 Maeda Kazuhiro, Boogerd Fred C., Kurata Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 RCGAToolbox: A Real-coded Genetic Algorithm Software for Parameter Estimation of Kinetic Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IPSJ Transactions on Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 30~35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2197/ipsjtbio.14.30	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 該当する

1. 著者名 Maeda Kazuhiro, Boogerd Fred C., Kurata Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 RCGAToolbox: 動力学モデルのパラメータ推定 のための実数値遺伝的アルゴリズムソフトウェア	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 研究報告バイオ情報学 (BIO)	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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19件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 前田和勲、倉田博之
2. 発表標題 RCGAToolbox: 生化学システムの動力学パラメータ推定のためのツールボックス
3. 学会等名 IBMP2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田和勲、Hans V. Westerhoff、倉田博之、Fred C. Boogerd
2. 発表標題 大腸菌アンモニア輸送-同化ネットワークの定量的動力学モデルの構築
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲、Hans V. Westerhoff、倉田博之、Fred C. Boogerd
2. 発表標題 制約付き最適化に基づくパラメータ推定を用いた大腸菌アンモニア輸送-同化の動力学モデリング
3. 学会等名 IBMP2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲
2. 発表標題 動力学パラメータ推定問題：大腸菌アンモニア同化-輸送ネットワークの事例
3. 学会等名 第59回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲、Hans V. Westerhoff、倉田博之、Fred C. Boogerd
2. 発表標題 The 'rubber band method' of ranking network mechanisms rather than claimi the single best: E. coli's active ammonium transport is 130 times better than the passive transport network
3. 学会等名 ICSB2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲、Hans V. Westerhoff、倉田博之、Fred C. Boogerd
2. 発表標題 Ranking E. coli 's ammonium transport and assimilation networks
3. 学会等名 AIMMS Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲、Hans V. Westerhoff、倉田博之、Fred C. Boogerd
2. 発表標題 Ranking E. coli 's ammonium transport and assimilation networks by how they fit diverse experiments
3. 学会等名 BioSB 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 Ranking E. coli 's ammonium transport and assimilation networks by how they fit diverse experiments
3. 学会等名 AMSA Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田和勲
2. 発表標題 生物シミュレーションモデルのパラメータ推定問題
3. 学会等名 創価大学、生命情報工学科セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 制約付き最適化を使った動力学パラメータ推定手法の提案と大腸菌アンモニア同化-輸送ネットワークへの応用
3. 学会等名 生命科学系フロンティアミーティング
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田和勲、Fred C. Boogerd、倉田博之
2. 発表標題 libRCGA: 動力学モデルの高速なパラメータ推定のための遺伝的アルゴリズムライブラリ
3. 学会等名 第55回 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 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 Ranking E. coli 's ammonium transport and assimilation network by how they fit diverse experiments
3. 学会等名 AIMMS Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 Ranking E. coli 's ammonium transport and assimilation networks by how they fit diverse experiments
3. 学会等名 BioSB 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 大腸菌アンモニア輸送-同化システムのシミュレーション
3. 学会等名 定量生物学の会 第9回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Hans V. Westerhoff, Hiroyuki Kurata, and Fred C. Boogerd
2. 発表標題 大腸菌AmtBはアンモニアの能動輸送体か？それとも受動輸送体か？
3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田和勲、倉田博之
2. 発表標題 ネガティブフィードバック構造に基づく生物振動子の頑健性と調節可能性の解析
3. 学会等名 IIBMP2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田和勲、Fred C. Boogerd、倉田博之
2. 発表標題 RCGAToolbox: 動力学モデルのパラメータ推定 のための実数値遺伝的アルゴリズムソフトウェア
3. 学会等名 第69回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田和勲
2. 発表標題 動力学シミュレーションを使った生化学システムの理解と設計
3. 学会等名 2回分子サイバネティクス・第46回分子ロボティクス定例研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Maeda, Fred C. Boogerd, and Hiroyuki Kurata
2. 発表標題 RCGAToolbox: A real-coded genetic algorithm software for parameter estimation of kinetic models
3. 学会等名 ISMB/ECCB (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究成果ダウンロードサイト
<https://github.com/kmaeda16/librcga>
研究成果ダウンロードサイト
<https://github.com/kmaeda16/RCGAToolbox>
研究者ウェブサイト
<https://sites.google.com/view/kazuhiro-maeda/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0>
研究成果に関するウェブサイト
<http://www.ccr.kyutech.ac.jp/ttacademy/news/entry-4435.html>
研究成果に関するウェブサイト
<https://www.aimms.vu.nl/en/news-events/news-archive/2019/apr-jun/ranking-e-colis-ammonium-transport-and-assimilation-networks.aspx>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------