

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：12608
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2011～2012
課題番号：23650069
研究課題名（和文） 糖鎖計算～第三の生命鎖の潜在能力
研究課題名（英文） Sugar Chain Computer - Analyzing Computational Power of the 3rd Biological Chain Material
研究代表者 山村 雅幸 (Yamamura Masayuki) 東京工業大学・大学院総合理工学研究科・教授 研究者番号：00220442

研究成果の概要（和文）：

糖鎖は、核酸、タンパク質に続く第三の生命鎖と呼ばれ、例えば血液型のように細胞の識別子として重要な役割を担っている。核酸やタンパク質とは異なり、枝分かれ構造を持ち、テンプレートによらないユニークな多段階の構築過程を経て合成される。本研究では、糖鎖の構築過程を一種の情報処理としてとらえ、その潜在能力を解析した。初年度には糖鎖の構築過程のシミュレータを作成した。最終年度には、反応空間を3段としてシミュレーション実験を行った。全体を通じて、理論的考察の結果、糖鎖計算は文脈自由言語を受理する能力を持つことが分かった。シミュレーションの結果、糖鎖の構築過程が3段に分かれていることが、特定のパターンを効率的に生み出すうえでクリティカルであることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Sugar chain is called the third biological chain material which follows nucleotide and protein. It has important function such as an identifier of a cell for example. Sugar chain has unique tree structure while nucleotide and protein has linear form and is synthesized by unique process of multiple stages without any templates. We regard sugar chain formation as an information processing and analyzed its competence. Firstly, we made a simulator for sugar chain formation with stochastic artificial chemistry. Then, we tried to generate cellular identifier patterns with three stage process simulation. As the result, sugar chain formation can accept any context free language, and three separate stages are critical to generate a certain cellular identifier pattern efficiently.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・知能情報学

キーワード：知能情報処理・人工化学・糖鎖計算・文脈自由言語・糖鎖・糖転移酵素・ゴルジ装置

1. 研究開始当初の背景

知能情報処理、いわゆる人工知能の分野は、自然界から啓発された自由な発想に基づい

て、ニューラルネットワークや遺伝的アルゴリズムといった斬新な情報処理の枠組みを生み出してきた。生命科学のミクロな現象との関わりでは、第一の生命鎖・核酸はDNAコ

ンピューティングによって計算デバイスとして利用された。例えば、スプライシングシステム(1)は真核生物のイントロン除去や選択的スプライシングを抽象化した形式言語モデルである。生物学的な知見とは無関係な数学が展開されるが、その発展としてゾウムシの大核での複雑な情報処理を特徴づけることに成功(2)しており、情報科学的考察が生物学にも役に立つというひとつの模範例となっている。

(1) Head, T., "Formal language theory and DNA: an analysis of the generative capacity of specific recombinant behaviors," *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 49, pp. 737-759, (1987).

(2) Landweber, L. F. and W. Gilbert "RNA editing as a source of genetic variation." *Nature* 363: 179-182 (1993).

第二の生命鎖・タンパク質は折れたたみ構造と機能の関係があまりにも多様であり、DNA コンピューティングのような情報科学的研究分野を構成するには至っていない。生体内の分子反応を模擬したシステムとして人工化学(3)が提唱されている。具体的な化学反応から離れて、高度に抽象化された形式的記号システムをオートマトンまたは確率過程によって駆動する。

(3) Peter Dittrich, Jens Ziegler, and Wolfgang Banzhaf. "Artificial chemistries." a-review. *Artificial Life*, Vol. 7, pp. 225-275, (2001).

第三の生命鎖・糖鎖は、核酸とタンパク質の線形配列に対して枝分かれ構造を持ち、ユニークな多段階の構築過程を経て合成される(4)。糖鎖自体は活性を持たず、タンパク質よりはシンプルな情報処理を想定できる。データベース(5)も充実し、条件は整いつつある。

(4) Maureen E. Taylor Kurt Drickamer. *糖鎖生物学入門*. 西村紳一郎, 門出健次訳 (2005).

(5) glycosciences, <http://www.glycosciences.de/tools/index.php>

2. 研究の目的

糖鎖の構築過程を一種の情報処理としてとらえ、その潜在能力を解析する。分子反応の確率過程を模したシミュレータを作り、細胞内の化学物質の分布、糖転移酵素セットの局在、チェックポイント通過条件などを変化させ、構築された糖鎖構造の集合が、細胞の識別子として機能しうるかを調べる。

3. 研究の方法

分子反応の確率過程を模したシミュレー

タを作り、細胞内の化学物質の分布、糖転移酵素セットの局在、チェックポイント通過条件などを変化させ、構築された糖鎖構造の集合が、細胞の識別子として機能しうるかを調べる。以下、(1)生命の第3鎖としての糖鎖の役割と特徴、(2)細胞内での踏査構築過程、(3)シミュレーションモデル、の順で説明する。

(1) 生命の第3鎖：糖鎖の役割と特徴

糖鎖は主として細胞表面をびっしりと覆っており、細胞接着、細胞間通信など、高等生物には欠かせない生物学的機能を果たしている(図1)。糖鎖の枝分かれパターンは個体毎に異なり、同一個体内でも器官・組織によって異なる。ウイルス等は宿主細胞を表面の糖鎖によって認識して感染する。その意味で糖鎖は細胞の識別子とも呼ばれる。卑近な例に血液型がある。

核酸の4つの塩基、タンパク質の20のアミノ酸のように、生物が利用する糖鎖の構成単位である単糖の種類は10(ヒトの場合)程度に限定されている。糖鎖は単糖の任意の水酸基にグリコシド結合して成長させてゆくことができるため、自由度の大きな枝分かれ構造を取ることができる。

糖鎖の直接の合成・分解は数百個が知られている糖転移酵素に触媒されるが、細胞内の

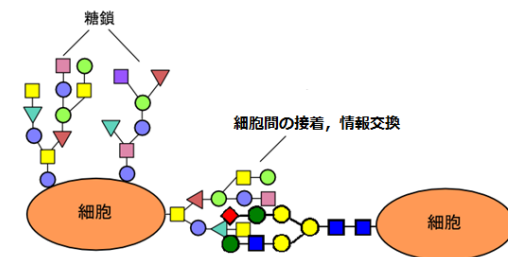


図1 生命の第3鎖：糖鎖の役割

特定の細胞小器官に特定の酵素が局在しており、ユニークな多段階の過程を経て構築される。

(2) 細胞内での糖鎖構築過程

(a) 糖転移酵素の働き

糖転移酵素は糖鎖の立体構造上の末端に小さい特定の糖の結合パターンを認識して、そこに特定の単糖を付加する(図2)。ちょうど形式言語における書き換え規則のような機能を持つ。糖鎖は枝分かれする立体的な木構造を持つ。糖鎖の分解は、やはり糖鎖の末端に小さい特定の糖の結合パターンを認識して行われる。

糖転移酵素は数百種類が知られている。すべてが同時に発現しているわけではなく、細胞によって発現プロファイルが異なる。同時に、細胞内でも糖鎖の移動に関わる小器官毎に異なる酵素のセットが局在している。

(b) 糖鎖の細胞内移動

細胞内で糖鎖が構築される時、糖鎖の根部にはタンパク質の一種が結合している。糖鎖は、小胞体、シスゴルジ、トランスゴルジを経て移動する間に構築され、細胞表面に表出する(図3)。小器官毎に局在する糖転移酵素セットが異なる。各小器官には糖転移酵素セットとは別にチェックポイントが設けられている。小胞体では構築された糖鎖の構造の完全マッチをチェックし、ゴルジ体では部分マッチをチェックしている。生長中の糖鎖はチェックポイントを通過しなければ、次の反応空間に移動することはできず、分解される。

(c) 構築過程の進行

以上をまとめると、極めてユニークな構築過程の実態が見えてくる(図4)。各反応空間では、固有の糖転移酵素セットによって糖鎖が生長し、特定のパターンができた段階で次の反応空間に移動させられる。最終的に細胞表面に表出する糖鎖は比較的確実に特定のパターンを持ち、細胞の識別子として機能する。

糖転移酵素とチェックポイントの通過条件が強力なパターン認識能力を持っているとすると、識別子の生成問題はトリビアである。しかし、現実の糖転移酵素は単糖1~2個分のパターン認識しかできず、しかも生体分子反応の常として特異性の低さや誤動作を必ず含む。このため、識別子の生成問題は問題の記述方法の提案からして難しい。信頼性の低い素子からロバストなシステムがいかにか作られているか、という生物に共通のもっともチャレンジングなテーマのひとつを含んでいる。

(3) シミュレーションモデル

パターンマッチと書き換えに基づく人工化学の拡張モデルを提案した。人工化学は、仮想の分子を設定し、それらの相互作用を化学反応式のように表現する。文字列を仮想の分子として扱い、その文字列を書き換える式で分子間の反応を表現する。糖鎖構築過程では、単糖が文字、糖鎖は木構造を現すために入れ子上に表現された文字列、文字列の書き換え規則は糖転移酵素のパターンマッチングに対応する。

従来の人工化学では、通常反応空間は単一である。様々な細胞器官や生体膜の間での化学反応にも対応できるように、複数の反応空間を持ち、それぞれの反応空間に独自の分子や規則を持つように人工化学を拡張する。糖鎖構築過程では、小胞体やゴルジ体といった細胞小器官が該当する。文字列(糖鎖)の反応空間の移動の際には、分子輸送を模したチェックポイント機能をパターンマッチングルールとして付加する。

モデル化した糖鎖合成経路を図5に示す。この実験では構築経路が明らかになってい

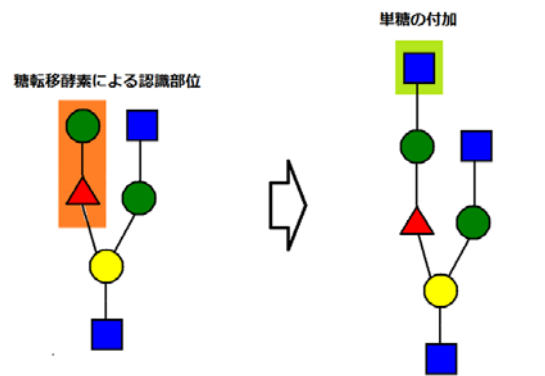


図2 糖鎖への単糖の付加と除去

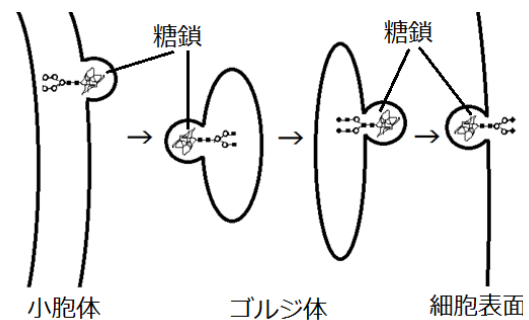


図3 細胞内での糖鎖の移動

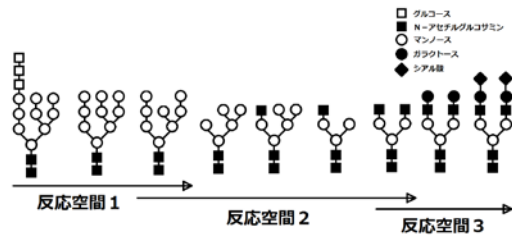


図4 糖鎖の構築過程の進行

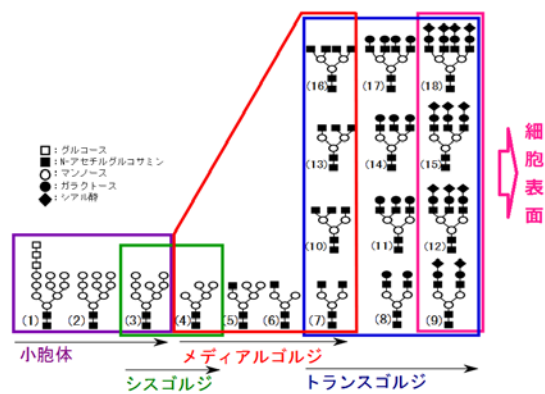


図5 シミュレーションモデル

る糖鎖を用いた。図5の(1)から(3)までの糖鎖は小胞体でつくられ、N-結合型糖鎖の共通の前駆体である。(3)の糖鎖はチェックポイントでチェックを受け、小胞体からシスゴルジに小胞によって運ばれる。シスゴルジに運ばれるとマンノース残基が段階的に除去され、やがて(4)の糖鎖が生成される。(4)の糖鎖はシスゴルジのチェックポイントのチェックを受け、メディアルゴルジへと運ばれる。メディアルゴルジに運ばれた(4)の糖鎖は、N-アセチルグルコサミン転移酵素Iにより、N-アセチルグルコサミンが結合し(5)の糖鎖となる。その後、さらにマンノースが取り除かれ中心の3つだけの(6)の糖鎖になるとN-アセチルグルコサミン転移酵素IIが働き、N-アセチルグルコサミンが結合し(7)の糖鎖となる。このとき、(7)の糖鎖だけでなく、N-アセチルグルコサミンIVとVによって、マンノースの先に枝分かれ構造を複数持つ(10)(13)(16)の糖鎖が生成される。これら(7)(10)(13)(16)の糖鎖はメディアルゴルジのチェックポイントでチェックを受け、トランスゴルジへ運ばれる、トランスゴルジでは、N-アセチルグルコサミンにガラクトースが付加され、ガラクトースにシアル酸が付加され、(7)の糖鎖は(8)を経て(9)へ、(10)の糖鎖は(11)を経て(12)へ、(13)の糖鎖は(14)を経て(15)へ、(16)の糖鎖は(17)を経て(18)へと完全な複合型糖鎖ができあがる。完全な複合型糖鎖(9)(12)(15)(18)は最終的に細胞表面へと運ばれる。

4. 研究成果

初年度には糖鎖の構築過程のシミュレータを作成した。人工化学をベースとするが、通常用いられるオートマトンではなく、反応速度の違いを反映できる確率過程を考慮したモデルを立てた。まず、問題を単純化して構築過程が1段しかない仮想的な状況を考え、糖転移酵素のセットとチェックポイント通過条件によって、形成される糖鎖構造がどれくらい変化するか調べた。同時に、各分子種の分子数増減のダイナミクスを分析した。

最終年度には、反応空間を3段としてシミュレーション実験を行った。糖鎖データベースから血液型を含むいくつかの典型的な糖鎖を選んでターゲットとし、3組の転移酵素セットとチェックポイント通過条件の調整によって構築できるかを調べた。シミュレーションの設定を図6に示す。反応空間の数および糖転移酵素の認識範囲の組み合わせを変化させて調べた。結果を図7に示す。単一空間では非常に多数の分子種類が無駄に生成されていることがわかる。



図6 シミュレーション設定

各シミュレーションで細胞表面に到達した分子とその数

	(9)	(12)	(15)	(18)	合計
1(2糖分, 単一空間)	0	0	0	45	45
2(2糖分, 複数空間)	3	9	4	37	53
3(3糖分, 単一空間)	0	0	0	1000	1000
4(3糖分, 複数空間)	49	211	50	690	1000

各シミュレーションで構築された糖鎖の種類

	糖鎖の種類
1(2糖分, 単一空間)	1393
2(2糖分, 複数空間)	130
3(3糖分, 単一空間)	775
4(3糖分, 複数空間)	176

図7 シミュレーション結果

全体を通じて、理論的考察の結果、糖鎖計算は文脈自由言語を受理する能力を持つことが分かった。シミュレーションの結果、糖鎖の構築過程が3段に分かれていることが、特定のパターンを効率的に生み出すうえでクリティカルであることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Y. Suzuki, Harness the Nature for Computation, Natural Computing and Beyond, vol. 6, pp. 47-70, Springer Verlag, (2013)
2. Ryoji Sekine and Masayuki Yamamura, Design and Control of Synthetic Biological Systems, Suzuki and Nakagaki eds., Natural Computing and Beyond, vol. 6, pp.104-114 (2013) (査読あり)
3. 林孝文、山村雅幸：周波数特性を用いた振動する人工遺伝子回路の自動設計、計測自動制御学会第40回知能システムシンポジウム資料集、pp. 211-216

(2013) (査読なし)

4. Ryoji Sekine, Daisuke Kiga, and Masayuki Yamamura, Design strategy for an initial state-independent diversity generator, Chem-Bio Informatics Journal, vol. 12, pp. 39-49, (2012) (査読あり)
5. Ryoji Sekine, Masayuki Yamamura, Masami Hagiya, and Daisuke Kiga, Tunability of the ratio of cell states after the synthetic diversification by the diversity generator, Communicative and Integrative Biology, vol. 5, no. 4, (2012) (査読なし)
6. Y. Suzuki, Behaviors of Chemical Reactions with Small Number of Molecules, Lecture Notes in Computer Science, vol. 5777, pp. 394-401, Springer Verlag, (2012)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村 雅幸 (Yamamura Masayuki)
東京工業大学・大学院総合理工学研究科・
教授
研究者番号：00220442

(2) 研究分担者

()
研究者番号：
()

(3) 連携研究者

鈴木 泰博 (Suzuki Yasuhiro)
名古屋大学・情報文化学部・准教授
研究者番号：50292983