

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：17104  
研究種目：若手研究(A)  
研究期間：2017～2020  
課題番号：17H04703  
研究課題名(和文)代謝ネットワークを通して可能にする微生物生態系の機能評価とデザイン：理論と応用  
  
研究課題名(英文)Evaluating and designing microbial ecosystems using metabolic networks: theory and its applications  
  
研究代表者  
竹本 和広 (Takemoto, Kazuhiro)  
  
九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授  
  
研究者番号：40512356  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,900,000円

研究成果の概要(和文)：微生物生態系の理解は医療・環境分野において重要である。計測技術の発展から得られるようになった膨大な生物データに基づく解析が盛んに行われているが、データ解析技術の限界のため、その理解は進んでいない。申請者はこれまでにこの問題を解決するための別のアプローチ(理論)を開発してきた。本研究課題では、この理論を大幅に拡張し、大規模生物データから微生物生態系を復元し、その機能・安定性評価や診断のための理論を構築した。これらの手法を実データに適用し、ヒト健康分野や環境分野において様々な研究成果をあげた。特に、微生物叢に基づく医療診断や環境影響評価への新たな可能性を拓いた。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの腸内や土壌のような様々な環境で微生物は生態系を形成している。微生物の生態系構造を理解することは医療・環境分野で極めて重要である。遺伝子配列を決定する技術が飛躍的に進歩したものの、そのような生態系構造の理解は既存手法の限界のため進んでいない。そこで本研究では、微生物の生体分子ネットワークを利用することで微生物の生態系構造を明らかにする計算手法を開発した。この手法を様々な事例に適用し、疾病や環境変動によって微生物生態系がどのように応答するのかを定量的に評価することができるようになった。提案手法や研究成果は微生物叢に基づく病気の治療、環境影響評価や環境浄化支援に広く役立てることができる。

研究成果の概要(英文)：Understanding microbial community structure is important in medical and environmental sciences. Remarkable development of high-throughput sequencing techniques have provided snapshots of taxonomic compositions in microbial communities across diverse ecosystems; however, understanding of the structure is fall behind due to a lack of reliable methods. Thus, we developed a novel method for estimating microbial community structure using metabolic network analysis: Estimator of COmmunity Structure based on MetabOlic networkS (ECOSMOS). we applied ECOSMOS to human gut microbiome and Erath microbiome data and revealed how micribial community structure altered with respect to disease and environemntal changes. Our method and findings open new possibilities for medical diagnosis and enviromnetal assessment based on microbiome data.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：ネットワーク科学 微生物生態系 代謝ネットワーク 数理生物学 環境変動

## 1. 研究開始当初の背景

宿主(特に、ヒト)や環境中において、微生物は代謝物などを介して生態系を構成している(図1)。この微生物生態系の理解は医療・環境分野で極めて重要だ。微生物叢が疾病や環境変動などと関連することが明らかにされてきた。このような知見は、微生物叢を基盤とする治療法(例えば、糞便移植など)や環境浄化(例えば、バイオレメディエーションなど)に役立つものと期待される。この世界的な研究動向に従い、これまで単一の生物種を対象としてきたシステム生物学も複数生物種を対象とした拡張が重要視され、環境サンプルにおける多様な生物データを組み合わせた解析が行なわれている。

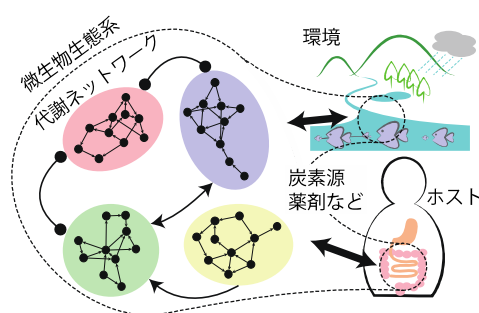


図1: ホストや環境における微生物生態系

しかしながら、解析手法にはブレークスルーが待たれている。これまでの研究の多くは、多変量解析のような古典的な統計学の枠組みに基づいている。しかしながら、微生物生態系の複雑性や高度な個別化のために、解釈できない(もしくは、できない)結果を得ることがしばしばである。今後、微生物生態系の研究は益々盛んになることは必至である。この分野において新しい解析手法を提示することは世界をリードする上でも急務である。

## 2. 研究の目的

申請者はこの問題を解決するための理論的な枠組みを構築する。具体的に次のようである。

(1) 統計物理学に立脚して始まったネットワーク解析技術を活用し、様々な生物種の(ゲノムに基づく)代謝ネットワークを利用することで、メタゲノムから種間相互作用(基質の供給(協力)や奪い合い(競争)など)を定量化し、微生物生態系構造をスケーラブルに可視化する。

(2) 生態系の機能・安定性評価や診断のための理論を構築し、微生物生態系の最適設計のための計算機科学的手法を確立する。これらの手法を実問題に応用し、微生物叢に基づく診断、評価、治療、環境浄化などの重要課題に貢献する。

## 3. 研究の方法

### (1) 微生物生態系の機能・安定性評価や診断のための理論構築

微生物生態系においてその機能や安定性を評価するために申請者がこれまでに構築してきたネットワーク理論(具体的には、ランダム行列理論)に基づく機能・安定性評価に関する理論を発展させ、微生物叢から宿主や環境の状態(健康/疾病、環境変動の程度)の評価や状態変化を定量化できるようにした。このような安定性評価は状態遷移(例えば、健康状態-疾病状態間遷移)を議論する上で役立つ。これは非線形システムにおいては早期警戒信号の文脈で広く研究されており、その理論も活用した。

### (2) 微生物生態系の設計のための基盤確立

糞便移植やバイオレメディエーションなどの応用的な視点からは、微生物生態系の設計(例えば、必要な微生物を移植させること)が重要である。これは一種の組み合わせ最適化問題であり、上記の機能・安定性を目的関数と設定することで実行できる。申請者はこれまでこのようなネットワーク最適化(ある目的を達するための最小のネットワーク改変、例えばある代謝機能を失うために破壊すべき遺伝子の最小セット、を求めること)についての理論・手法開発を行っており、これらの研究を発展させることで微生物生態系設計の基盤を確立した。

### (3) システムの実装とツールの開発、および応用

上記の理論をシステムとして実装し、視覚的にも使いやすいツール開発を行なった。また、文献、データベース、共同研究者からの実データを用いて実証を行い、微生物生態系と疾病や環境変動などとの関係を明らかにした。特に、宿主-微生物相互作用に関する生化学的な裏付けや未知の相互作用の解析を行うことで手法の有用性を示した。

## 4. 研究成果

(1) 生物間の相互作用を復元する(推定する)ために用いられる有名な手法である Metabolic network-based reverse ecology 法の有効性を再検討した。特に、病原-宿主-病原菌相互作用の推定において、この手法には限界があること示した(Takemoto & Aie, 2017)。具体的に、このような種間相互作用の推定においては、病原菌(微生物)の系統関係、ゲノム情報(ゲノムサイズや遺伝子の数)、生理(好気性)なども考慮する必要があることがわかった。これは(2)における理

論・システムの構築の際の有用な情報となった。

(2) 微生物生態系の機能や安定性評価するための理論を、自身が構築する ECOSMOS (Estimator of COmmunity Structure based on Metabolic networkS) に実装した。ECOSMOS は、微生物集団のスナップショットを用いて、代謝ネットワーク解析から同定された栄養代謝物 (図 2a) に基づいて、協調的相互作用 (栄養の供給) と競争的相互作用 (栄養の奪い合い) を推論するものである (図 2b)。さらに ECOSMOS は、ランダム行列理論に基づき、相互作用の強さや種の豊富さから生態系群集の安定性や反応性を評価できる (図 2c)。

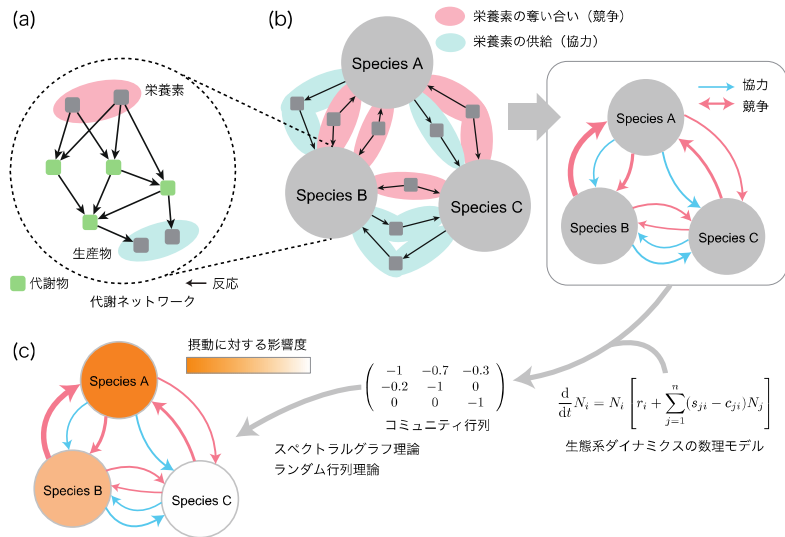


図 2: ECOSMOS による代謝ネットワークからの微生物生態系構造の推論

例題として、糖尿病患者と健康な人の腸内細菌叢から微生物生態系を復元し、その機能や安定性の評価を行った。具体的に、糖尿病患者の微生物生態系は比較的、協力が低く競争的であり、回復性に乏しいことを見出した。これらの結果は国際会議と国内学会 (Takemoto, 2018; 竹本, 2018) で発表した。また、より多くの疾病 (大腸がん、クローン病、炎症性腸疾患) についてヒト腸内細菌叢データを整理し、ECOSMOS を用いることで症例対照研究を行った。具体的に、多くの研究者の予想通り、疾病患者における微生物生態系は、健康な人のそれと比べて、協力が低く、競争性が高く、安定性や回復性が低いことが示された (Takemoto 2019)。この性質は極めて普遍的なものであることを見出した。これらの結果はヒト腸内細菌の生態系構造と疾病の関係をデータから示した初めての例である。これらの成果は提案手法に基づく医療診断に役立つと期待できる。

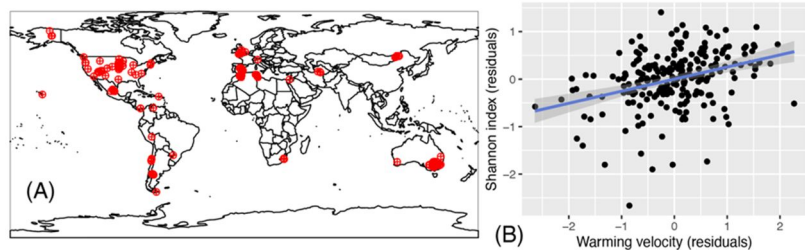


図 3: 土壌細菌の全球規模解析

ヒト健康関連研究のみならず環境分野でも提案手法が有効であることを示すために、データ収集から得られた土壌細菌の全球データセットを申請者の提案手法で解析した。結果として、土壌細菌の多様性が温暖化速度によって増加することを見出した (図 3; Kanzaki & Takemoto, 2021)。これは気候変動が土壌細菌の多様性に影響することを全球規模で確認した初めての例であり、掲載されたジャーナルの注目論文にも選ばれた。

最終的に、ユーザビリティを向上させるための拡張を行い、計算機に慣れていない研究者でも使いやすいようにした。

ECOSMOS は <http://takemoto08.bio.kyutech.ac.jp/ecosmos-lite/> で誰でも利用可能である (図 4)。ECOSMOS については京大生生態学研究セミナーなどで一連の適用例とともに紹介した (竹本, 2020)。提案手法や研究成果は微生物叢に基づく病気の治療、環境影響評価や環境浄化支援に広く役立てることができると期待できる。

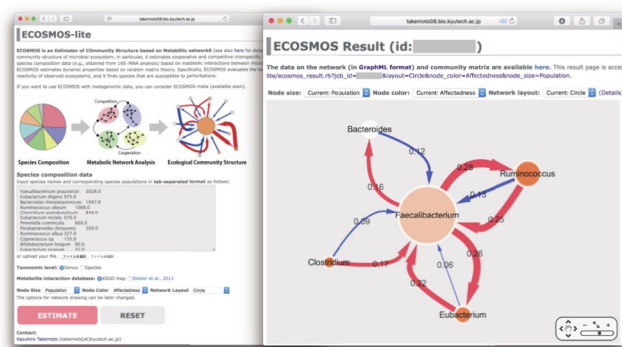


図 4: ECOSMOS ソフトウェア

(3) (2) で構築した解析フレームワークの更なる応用例を示すために、動植物の生態ネットワークにも適用した。送粉系や種子散布系のような共生系のネットワークの全球規模データ解析 (図 5A) を行い、それらの生態ネットワークの回復力は温暖化速度や人間活動指標と関連することを見出した (Nagaishi & Takemoto 2018)。特に、人間活動 (図 5B) や温暖化 (図 5C) が顕著な地域の共生系のネットワーク回復力は高いことが示された。さらに、機能や安定性評価するための

理論で海洋食物網も分析した。海洋環境の全球データも使用することで、温暖化（とそれに付随する海洋環境変化）は、全体的な傾向として、小さな生物に対して顕著であることを見出した（Dobashi et al. 2018）。結果は、環境変動が食物網を不安定化させていることを示している。これらの手法や結果は、観測データに基づく環境影響評価に広く役立つと期待できる。

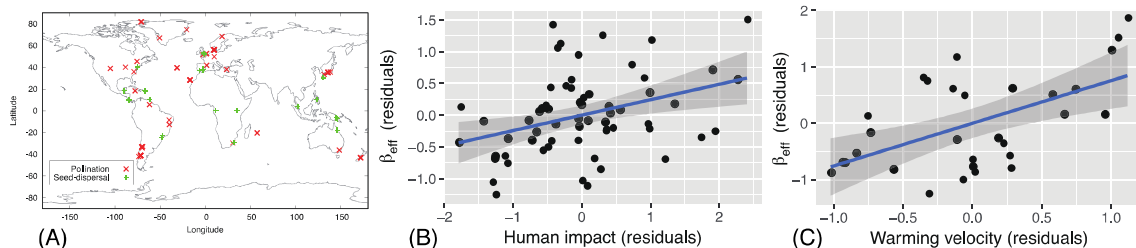


図5：共生ネットワーク回復性と環境変動の全球規模解析

(4) (1)と(2)の中で収集した微生物の代謝能力のデータを用いた応用研究を行った。具体的に、原核生物と真核生物の2分に対する Lane-Martin 仮説の再検討を行った（Chiyomaru & Takemoto 2020）。原核生物のゲノムサイズが生体エネルギーに制約されているために分断が生じていると考えられていたが、より大規模なデータセットを構築し、細胞の大きさや系統樹のシグナルによる交絡効果を統計的にコントロールしながら真核生物と原核生物の間にゲノムの複雑性に対するエネルギー的な障壁が存在するかどうかを調べたところ、原核生物と真核生物の二分は、エネルギー的な観点からは説明しにくいことを見出した。この結果は、進化生物学において新たな洞察を与える。

(5) (2)の発展として、多階層ネットワーク分析手法も実装した。応用例として、環境汚染物質とヒト疾患の関連性評価を行った（図6；Iida & Takemoto 2018）。これまで、環境汚染物質がヒトの健康に与える影響の評価は、発症メカニズムや化学物質の作用機序が複雑であることから、一般に困難だったが、環境化学物質がヒトの生体内物質ネットワークや疾患に与える影響を定量的に評価することを可能にし、環境汚染物質の健康影響評価に新しい視点を与えた。特に、ヒトのインタクトームに重大な影響を与える化学物質や汚染物質感受性バイオマーカー遺伝子を同定し、環境汚染物質とヒト疾患との関係を定量化することを可能とした。得られた知見は疫学および実験的証拠によって裏付けられることを確認した。これらの方法および知見は、環境汚染物質と健康障害の複雑な関係の解明に貢献すると期待できる。この研究は第24回日本環境毒性学会研究発表会において奨励賞を受賞した。環境汚染と疾患の関係は近年、Exposomicsとして注目されており、この点においてこれらの手法や結果は役立つものと期待できる。

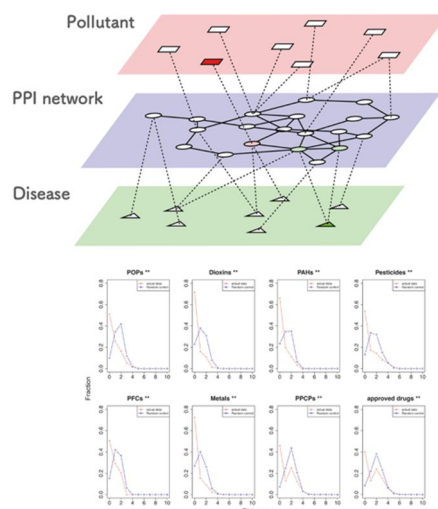


図6：環境汚染物質 - 遺伝子 - 疾病関係の多層ネットワーク分析

(6) ECOSMOSの有用性をより明確にするために、生物間の相互作用を復元する（推定する）上でよく用いられる別の計算手法である共起ネットワークアプローチの妥当性の検証を行なった。具体的に、既存研究でよく用いられているネットワーク推定手法の予測性能を体系的に評価した（Hirano & Takemoto 2019）。結果として、これらのネットワーク推定手法は現実の相互作用をほとんど反映しないことを明らかにした。これは現在の研究動向に対する注意勧告になる。特に、現在使われている手法から導かれた生物学的解釈の多くは誤りを含んでいる可能性がある。成果は注目されており、国際会議でignite talkとして選抜された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kanzaki Yoshiaki, Takemoto Kazuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Diversity of Dominant Soil Bacteria Increases with Warming Velocity at the Global Scale	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diversity	6. 最初と最後の頁 120 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/d13030120	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 Hirano H, Takemoto K	4. 巻 20
2. 論文標題 Difficulty in inferring microbial community structure based on co-occurrence network approaches	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 329 (14 pp.)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-019-2915-1	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 Chiyomaru K, Takemoto K	4. 巻 7
2. 論文標題 Revisiting the hypothesis of an energetic barrier to genome complexity between eukaryotes and prokaryotes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Royal Society Open Science	6. 最初と最後の頁 191859 (9 pp.)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.191859	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 Iida, M. and Takemoto, K.	4. 巻 160
2. 論文標題 A network biology-based approach to evaluating the effect of environmental contaminants on human interactome and diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ecotoxicology and Environmental Safety	6. 最初と最後の頁 316-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2018.05.065	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 Dobashi, T., Iida, M. and Takemoto K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Decomposing the effects of ocean environments on predator-prey body-size relationships in food webs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Royal Society Open Science	6. 最初と最後の頁 180707 (10 pp.)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.180707	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 Nagaishi Ellie, Takemoto Kazuhiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Network resilience of mutualistic ecosystems and environmental changes: an empirical study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Royal Society Open Science	6. 最初と最後の頁 180706 (12 pp.)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.180706	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 Takemoto, K. and Aie, K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Limitations of a metabolic network-based reverse ecology method for inferring host-pathogen interactions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-017-1696-7	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 神崎祥昭, 竹本和広
2. 発表標題 環境変動と土壌マイクロバイオームの関係についてのグローバル規模解析
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会・第9回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹本和広
2. 発表標題 微生物群集構造の推定：共起ネットワーク分析と代謝ネットワーク解析
3. 学会等名 第320回京都大学生態学研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirano H, Takemoto K
2. 発表標題 Are co-occurrence network approaches really useful for inferring microbial community structure?
3. 学会等名 Conference on Complex Systems (CCS) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takemoto K
2. 発表標題 A metabolic network-based reverse ecology method indicates that gut microbial communities are fragile in diseased patients
3. 学会等名 Conference on Complex Systems (CCS) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiyomaru K, Takemoto K
2. 発表標題 Revisiting the energetics of the prokaryote-eukaryote divide
3. 学会等名 Conference on Complex Systems (CCS) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千代丸勝美, 竹本和広
2. 発表標題 原核生物-真核生物間のエネルギー障壁の統計解析
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会第45回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takemoto, K. and Aie K.
2. 発表標題 Is metabolic network-based reverse ecology method really useful for inferring host-pathogen interactions?
3. 学会等名 The 2018 edition of the annual International Conference and School of Network Science 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagaishi, E. and Takemoto, K.
2. 発表標題 Resilience of plant-animal mutualistic networks is associated with environmental changes.
3. 学会等名 The 2018 edition of the annual International Conference and School of Network Science 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹本和広
2. 発表標題 ネットワーク科学で展開する統合生物学：生物学的階層をつなぐ
3. 学会等名 ネットワーク科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 飯田緑, 竹本和広
2. 発表標題 環境汚染物質とヒト疾患の関連性評価
3. 学会等名 第24回日本環境毒性学会研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemoto, K. and Imoto, M.
2. 発表標題 Exosomes may increase habitat variability in mammals
3. 学会等名 Conference on Complex Systems 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dobashi, T., Iida, M. and Takemoto, K.
2. 発表標題 Effects of ocean environments on predator-prey body-size relationships in marine food-web networks
3. 学会等名 Conference on Complex Systems 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹本和広
2. 発表標題 理論とデータをつなぐネットワーク生態学：ネットワークのマクロ生態学研究を例にして
3. 学会等名 第66回日本生態学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹本和広
2. 発表標題 代謝ネットワークを用いた微生物生態系構造の推定
3. 学会等名 環境微生物系学会合同大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takemoto, K.
2. 発表標題 Estimating microbial community structure using metabolic networks
3. 学会等名 7th Congress of European Microbiologists (FEMS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹本和広
2. 発表標題 複雑ネットワーク生物学：理論と応用
3. 学会等名 第6回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ranganathan, S., Nakai, K., Schonbach C. and Gribskov, M. (eds.)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 3284
3. 書名 Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

業績リスト

<https://sites.google.com/view/takemotolab/publications>

ECOSMOSソフトウェア

<http://takemoto08.bio.kyutech.ac.jp/ecosmos-lite/>

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