

機関番号：14301  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20710156  
 研究課題名（和文） 代謝ネットワークの再構築による天然化合物の設計原理の抽出  
 研究課題名（英文） Reconstruction of Metabolic Network for Extracting Design Principles of Natural Products

研究代表者  
 荒木 通啓 （ARAKI MICHIMIRO）  
 京都大学・先端技術グローバルリーダー養成ユニット・准教授  
 研究者番号：40396867

## 研究成果の概要（和文）：

天然化合物の設計には、化合物構造に記録された設計情報を抽出し、代謝ネットワーク情報の再構築をもとにした体系的な設計フレームを構築する必要がある。このために本研究では、天然化合物の表現方法の開発、代謝ネットワーク情報の再構築、解析アルゴリズムの開発、について検討を行った。この結果、本研究で提案する体系的な化合物表現方法が、従来方法よりも生合成情報を反映しており、任意の天然化合物に対して設計ルートの提案が可能であることを示した。

## 研究成果の概要（英文）：

It is necessary for the design of a natural compound to extract design information recorded in the structure of the compound, and to build a design frame based on a systematic reconstruction of metabolic network. We examined the way to express natural compounds, to reconstruct metabolic network information, and to analyze the metabolic network. The systematic way to represent compounds proposed in this study resulted in better reflecting biosynthetic information than conventional methods, which could propose the design route for any natural compound.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：代謝工学、合成生物学

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム情報科学

キーワード：代謝工学、合成生物学、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス

## 1. 研究開始当初の背景

様々な微生物・植物の2次代謝産物に代表される天然化合物は、多種多様な細胞間、個体間の情報伝達に用いられているだけではなく、医薬品のシーズとして今なお重要な位置を占めている。近年様々な生物種のゲノム情報をもとに、遺伝子工学的あるいは代謝工学的アプローチにより、生合成システムの改

変、さらには新規の天然化合物の設計、合成が可能となってきている。しかしながら、成功例の多くは個々の化合物の特性すなわち経験則にもとづいており、設計の道筋が体系化された知識ベースが存在しないのが現状である。また、従来の代謝パスウェイにおいても、化合物をノード、酵素反応をエッジとした逐次反応のネットワークで表現されて

おり、天然化合物がどのような Building Block からどのような組合せで合成されるか、といった体系的な設計情報を提供するまでには至っていない。

## 2. 研究の目的

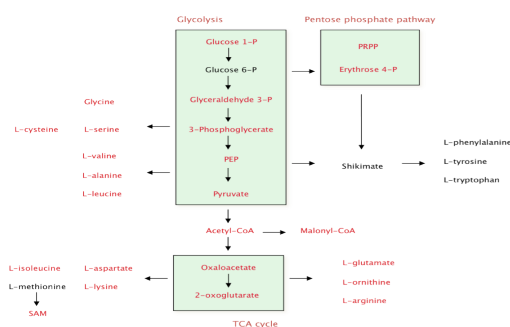
天然化合物の多様な化学構造は、有機酸、糖、アミノ酸誘導体等の限られた Building Block から、ゲノム情報にコードされた一連の酵素群の逐次的な反応、すなわち生合成システムにより体系的に合成されている。こうした生合成システムの設計戦略を明らかにしていくことは、新規の天然化合物および代謝パスウェイを設計していく上で最も重要なテーマの1つである。このために本研究では、従来の代謝化合物空間においては表現されていない Building Block 情報を持ちいて、新たに Building Block 空間として代謝ネットワークの再構築を行い、天然化合物の設計情報を明らかにしていく。

## 3. 研究の方法

天然化合物の設計には、化合物構造に記録された設計情報を抽出し、代謝ネットワーク情報の再構築をもとにした体系的な設計フレームを構築する必要がある。このために本研究では、

- 1) 天然化合物の表現方法の開発
- 2) 代謝ネットワーク情報の再構築
- 3) retrobiosynthesis 解析アルゴリズムの開発の各項目について検討を行った。以下に方法を記す。

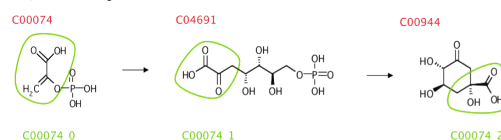
1) KEGG の代謝パスウェイおよび文献調査により、図 1 に示すように、あらかじめ定義した 1 次代謝化合物由来の Building Block 化合物で天然化合物表現を行った。



(図 1)

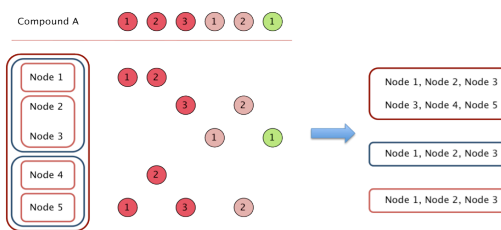
2) RPAIR データベースと代謝パスウェイの REACTION データベースを用いて、Building Block の構造変化情報を原子レベルでトレースし、各天然化合物中に存在する Building Block の部分構造情報についてライブラリの構築を行った (図 2)。得られた Building Block の部分構造情報を用いて、代謝ネット

ワーク情報並びに天然化合物構造の再構築を行った。



(図 2)

3) 上記のライブラリを用いて、任意の天然化合物を生産しうる生合成パスウェイ (酵素反応・ゲノム) 情報を出力するアルゴリズムの開発、すなわち retrobiosynthesis 解析を行った。このために、ネットワーク解析、反応パターン解析、組合せ最適化アルゴリズムの開発 (図 3)、酵素反応・ゲノム情報との関連解析といった各情報解析モジュールを開発した。



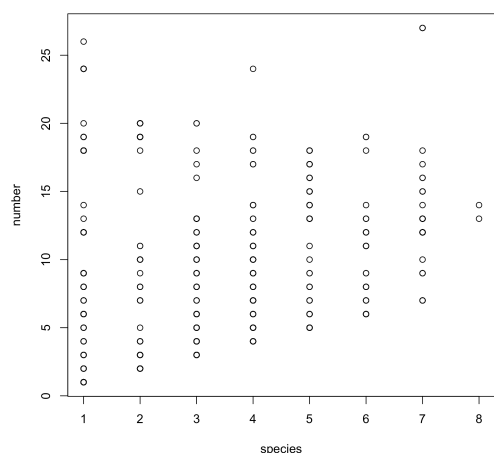
(図 3)

## 4. 研究成果

各項目について、以下に成果を示す。

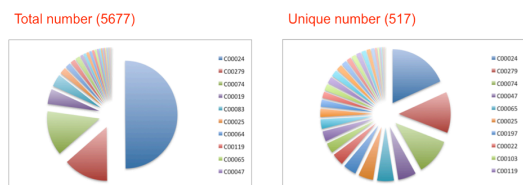
1) Building Block 化合物で天然化合物表現を行うため、マニュアルにて各 Building Block 化合物をアサインし、天然化合物の構造と Building Block 化合物の組合せの相関を明らかにした (図 4)。図 4 の縦軸は、天然化合物に含まれる Building Block 数を示しており、横軸には、Building Block の種類数を示している。多くの天然化合物が、Building Block 数としては高々 25 個程度、Building Block の種類数としては高々 8 個程度から構成されることから、天然化合物のケミカル空間は Building Block の観点からは限定的で、その複雑性は Building Block の組合せにより創出される特性であるということが示された。これにより、Building Block の組合せとといった観点から、天然化合物の体系的解析が行い得ることを示した。Building Block の組合せとといった観点から、天然化合物の体系的解析が行い得ることを示した。

2) パスウェイ情報を利用し、天然化合物に含まれる Building Block の派生構造情報をトレースし、Building Block の各部分構造情報を用いて、代謝ネットワーク情報並びに天然化合物構造の再構築を行った。図 5 には天

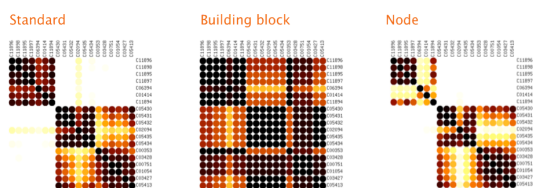


(図 4)

天然化合物に含まれる Building Block の各部分構造のトータル数とユニーク数を示している。24 種の Building Block のうち、アセチル CoA などは、様々な部分構造に派生していたが、多くの Building Block の派生数は 5 以下であり、天然化合物を体系的に表現していく上で、鍵となる Building Block を抽出することができた。さらに、Building Block の各部分構造情報を用いて、天然化合物の再構築を行ったところ、本研究で提案する体系的な化合物表現方法が、従来方法 (standard) よりも生合成情報を反映していることが示された (図 6)。



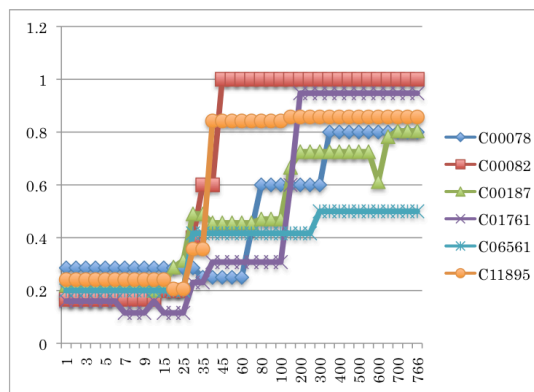
(図 5)



(図 6)

3) Building Block の部分構造情報により再構築を行った天然化合物情報を用いて、retrobiosynthesis 解析を行った。つまり、部分構造ライブラリを作成した後、各天然化合物がどのような部分構造、Building Block より構成されるか、について線形計画法を用いて検討を行った。部分構造には、その構造

に至るパスウェイ情報を付加しており、任意の天然化合物に対して部分構造の組合せを提示することで、特定の天然化合物については設計ルートの提案が可能であることを示した (図 7)。



(図 7)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Feng, C., Araki, M., et al., “A Web Tool for Expression Pattern-Based Data Retrieval and Relevant Network Discovery from vast Public Microarray Database” GIW 2009, Poster Abstracts, P056, Yokohama (2009). (査読有り)
- ② Feng, C., Araki, M., et al., “GEM-TREND: a web tool for gene expression data mining toward relevant network discovery”, BMC Genomics, 10, 411 (2009). (査読有り)
- ③ Shigemizu, D., Araki, M., Okuda, S., et al., “Extraction and analysis of chemical modification patterns in drug development”, Journal of Chemical Information and Modeling, 49 (4), 1122-1129 (2009). (査読有り)
- ④ Shigemizu, D., Araki, M., Okuda, S., et al., “Analysis of Chemical Modification Patterns Extracted from KEGG Drug Structure Maps” IBSB 2009, Boston (2009). (査読有り)
- ⑤ Yamanishi, Y., Araki, M., Gutteridge, A., et al., “Prediction of drug-target interaction networks from the integration of chemical and genomic spaces”, Bioinformatics (ISMB2008), 24, i232-i240 (2008). (査読有り)

- ⑥ Kanehisa, M., Araki, M, et al., “KEGG for linking genomes to life and the environment”, Nucleic Acids Research, 36, D480-484, (2008). (査読有り)

〔学会発表〕(計6件)

- ① 荒木通啓「合成生物事始め」(2011.3.5 三菱化学科学技術センター 横浜)
- ② 荒木通啓「retrobiosynthesis に向けた天然化合物のアーキテクチャ解析」第3回医薬品研究会 (2010.8.2 東京大学医科学研究所)
- ③ 馮春来、荒木通啓、他「医薬品-臨床知識統合データベースの構築」日本薬学会第130年会 (2010.3.29 岡山)
- ④ 荒木通啓、馮春来、他「医薬品-疾病作用情報データベース」日本薬学会第129年会 (2009.3.26 京都)
- ④ 多門啓子、牧口大旭、荒木通啓、他「統合型薬学情報ナビゲーションシステムの開発」日本薬学会第129年会 (2009.3.26 京都)
- ⑤ 藤田淳人、藪内弘昭、小川哲平、荒木通啓、他「ケミカルゲノミクス情報を用いた標的タンパク質の予測法の開発」日本薬学会第129年会 (2009.3.26 京都)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：合成経路作成装置、合成経路作成方法及び合成経路作成プログラムならびに3-ヒドロキシプロピオン酸の製造方法

発明者：荒木通啓、宮奥康平、谷口岳志

権利者：三菱化学株式会社

種類：特願

番号：2010-281794

出願年月日：平成22年12月17日

国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

荒木 通啓 (ARAKI MICHIHIRO)  
京都大学・先端技術グローバルリーダー  
養成ユニット・准教授  
研究者番号：40396867