

化学遺伝学と情報科学による内在性代謝物の隠された機能の解明

	研究代表者	国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター	
		吉田 稔 (よしだ みのる)	研究者番号: 80191617
	研究課題情報	課題番号: 23H05473	研究期間: 2023年度~2027年度
		キーワード: 代謝物ライブラリー、細胞間コミュニケーション、代謝シミュレーション	

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

代謝物とは生体内において、栄養成分を分解してエネルギーを得たり、体を構成する成分を合成するための原料となる分子であるが、近年、代謝物やその中間体が本来の役割とは異なる思わぬ活性を持ち、生命体の運命に大きく関わる例が発見されてきた。しかし、その全体像は不明であり、未知の大陸が残されている。そこで、本研究ではこれまで代謝以外での機能が知られていなかった分子の細胞内応答や細胞間連絡における新機能を解明するとともに、特定の代謝物量を変動させ、代謝経路をリモデリングさせる化合物を発見し、その作用機序を解明することを目指す。さらに代謝シミュレーションを適用することによって環境応答による代謝変換の本質を情報科学的に理解し、将来的にこれらの代謝変換を利用することで物質生産や創薬における新しい技術開発につなげることを目標とする。そのために以下の4つの主要テーマを推進する (図1)。

1. ユニークな代謝物ライブラリーを用いた化学遺伝学
2. 細胞内応答に重要な内在性代謝物の知られざる新機能の解明
3. 細胞間連絡に重要な細胞外代謝物の変動による細胞機能制御
4. シミュレーションによる代謝フラックス予測法の確立と応用

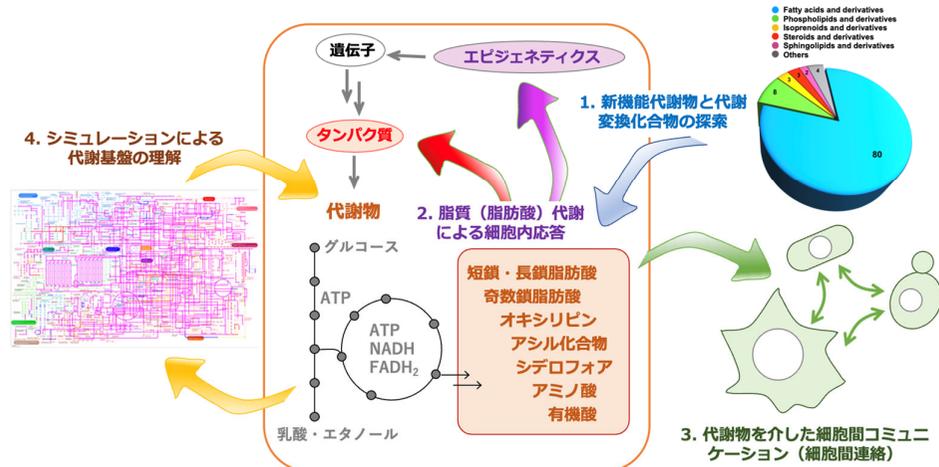


図1 代謝物の知られざる機能の理解を目指す

● 学術的背景

好気呼吸によるエネルギー生産と脂質等の生合成の材料となるアセチル-CoAは、ヒストンなどタンパク質のアセチル化を通じて遺伝子発現を制御する。このように、一部の生体内代謝物には代謝だけでなく別の重要な役割があることはこれまで知られてきた。しかし最近、多くの代謝物やその中間体に予想をはるかに超えた生理的役割が存在することが明らかになってきた (図2)。すなわち、代謝物には代謝以外の機能があり、上流の遺伝子発現、mRNAやタンパク質機能の巧妙な制御因子としての隠れた働きがあるのではないかと、というのが本研究の核心となる最大の「問い」である。本研究は、これまでの研究で明らかになってきた上記の現象を担う代謝物の持つ本質的な生体機能の解明に取り組み、この「問い」に答えようとするものである。

● 学術的独自性と創造性

個々の代謝物の隠された機能を探るためには、代謝物解析 (メタボローム)、代謝物ライブラリー、阻害剤探索等を駆使した総合的ケミカルバイオロジーが必要であり、これまで組織的な研究は行われて来なかった。本研究では、600種類を超える内在性代謝物ライブラリーを整備し、それらから奇数鎖長脂肪酸や長鎖脂肪酸代謝物等が予想を超えた生理活性を持つことを見いだしている。また、代謝経路に変換することでミトコンドリア呼吸能を活性化させるなど、代謝リモデリングを誘導する化合物も見いだしてきた。一方、代謝経路は複雑かつ巧妙に制御されているため、メタボローム解析だけでは代謝の流れ (フラックス) 全体の変化を理解することは困難である。そこで代謝ネットワークシミュレーションによって代謝フラックスの全体像を把握し人為的な代謝変換を行うための合理的手法の開発する。このようなアプローチは従来行われて来なかったものである。

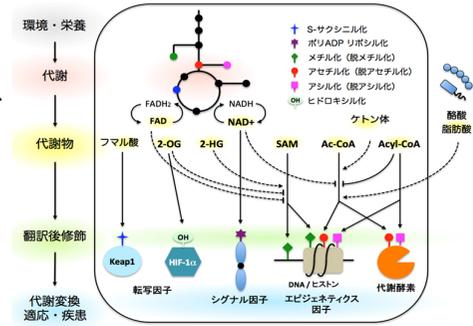


図2 環境応答における代謝物の役割

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究では、(1) 分裂酵母、出芽酵母または動物細胞を材料に申請者が独自に構築した内在性代謝物ライブラリーや天然化合物ライブラリーを用いて新機能代謝物と代謝変換化合物を探索し、(2) 脂質 (脂肪酸) 代謝による細胞内応答、(3) 代謝物を介した細胞間コミュニケーション、(4) 代謝フラックスツールを用いた情報学を展開し、代謝物の新機能発見に迫る (図1)。

● 新機能代謝物の発見と細胞内、細胞間での役割の解析

代謝物の知られざる機能の理解を目指して、まず第一に独自の代謝物ライブラリーを用いて新たな活性を見出し、その作用機序を解明する化学遺伝学を実施します。第2に、タンパク質の翻訳後修飾やエビジェネティクスに関する脂質等の代謝物による細胞内応答機構を解明するとともに、第3として特に微生物において細胞外に放出された代謝物を介した細胞間コミュニケーションを明らかにし、生態系における代謝物の新たな役割を解明する。例えば、野生型分裂酵母が分泌し、各種変異株の氨基酸取り込みを変化させる多様な代謝物の実体を解明する (図3)。

● シミュレーションによる代謝基盤の理解

栄養条件、遺伝子変異や化合物による代謝変動を予測する代謝フラックスシミュレーションの数理モデルを構築・検証し、これを用いてどのように代謝経路に介入すれば、物質生産や治療法につなげられるのか、という代謝技術を提案する基盤を構築する (図4)。細菌、酵母、ヒト細胞において、代謝全体がどのように変換するかを理解するシステムを構築し、投与される化合物を基質として利用する。もしくは代謝リモデリングを誘導する化合物について代謝フラックスバランス解析 (FBA) を行って変化を予測する。

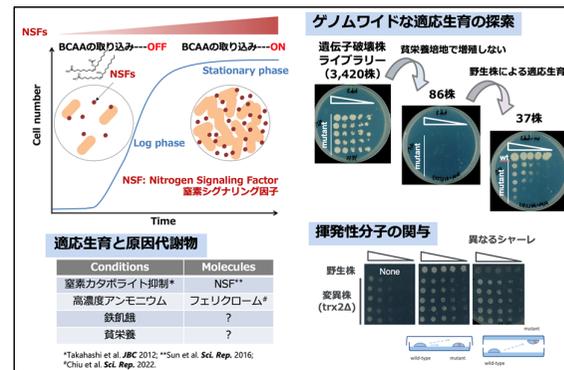


図3 細胞間コミュニケーション分子の発見

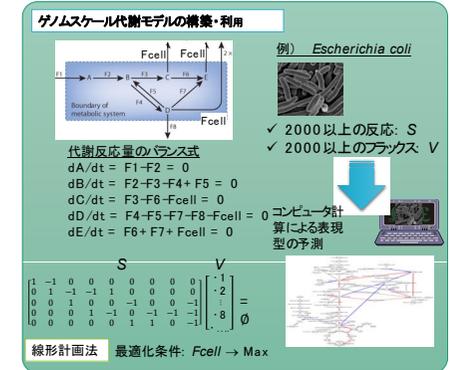


図4 代謝フラックス予測計算による解析