

|          |                |
|----------|----------------|
| ディビジョン番号 | 3              |
| ディビジョン名  | 理論化学・情報化学・計算化学 |

|     |                  |
|-----|------------------|
| 大項目 | 2. 情報化学          |
| 中項目 | 2-4. ケミカルバイオロジー  |
| 小項目 | 2-4-1. ゲノム解析 (1) |

概要 (200字以内)

ゲノムプロジェクトの進展に伴い、微生物、植物、動物に至る数百種の生物種についてゲノム配列決定がされたことにより、比較ゲノム解析が可能となった。産業上有用な代謝物の高効率合成を図ることを目標とした、ゲノム、遺伝子発現量(トランスクリプトーム)、タンパク質量(プロテオーム)と代謝物量(メタボローム)の統合解析によるミニマムゲノムシステムあるいは改変ゲノム設計支援のための情報化学の研究が強く望まれる。

ゲノム・ポストゲノム解析の階層的關係

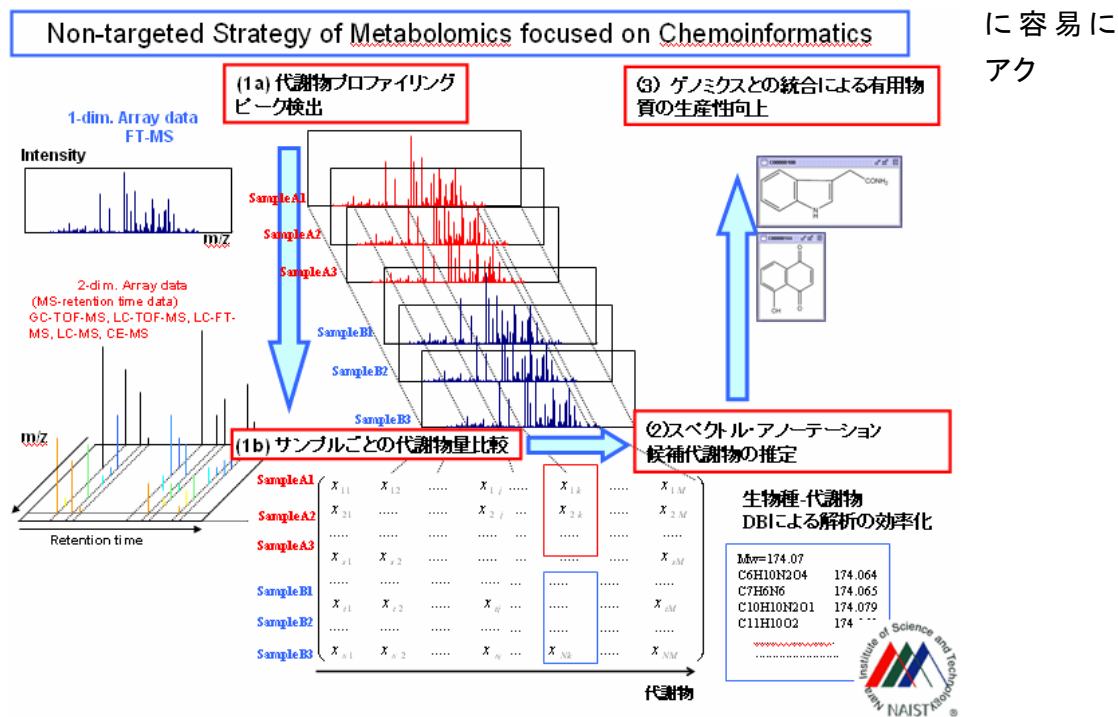
現状と最前線

ヒトゲノム解読の完了宣言の後、アメリカ国立保健研究所 (NIH) が公表したロードマップ (NIH Roadmap 2003) において、生命システムの理解を人類の健康向上にどのようにつなげていくかに関しての基本方針が示された。そこでは、(i) 発見のための新規パスウェイ、(ii) 未来に向けた学際的チームの編成、(iii) 臨床研究の主要な三つのテーマが掲げられた。(i) 発見のための新規パスウェイの中には、メタボロミクス技術の開発、ケモインフォマティクスならびに各種データベース開発が含まれており、まさに、情報化学とゲノミクスの融合領域研究の重要性が示されたことなる。また、バイオインフォマティクス技術の一部としてのケモインフォマティクスの重要性もこの提言の中に含まれている。

近年、実用化された精密分子量測定が可能な質量分析装置 (FT-ICR-MS, LC-FT-ICR-MS) などの測定技術に基づいた生物の組織・細胞における代謝物の網羅的な測定に対する情報解析技術の確立が望まれている。ここでの課題は、数百から数千種の代謝物が含まれるサンプルについて、これらの混合物情報をスペクトルにおいて分離するという解析技術の開発である。

また、現在、利用可能な多量の微生物ゲノム情報解析により、多数の未知の生合成遺伝子群があること推定された。そのほとんどについて対応する代謝産物が得られておらず、隠れた高度に制御された生合成経路を発見して、天然物の生産させる研究がなされている。微生物は、特に、がん、感染症、脂質代謝異常、免疫亢進の治療薬開発において主たる探索源であり、微生物-代謝物の情報からいかに効率よく有用物質を合成するかという課題を解くことが情報化

学に課せられた一課題であろう。日本がリードしてきた研究（微生物学、天然物化学、農芸化学）の伝統と最新技術（ハイスループットスクリーニング、ハイコンテンツスクリーニングなど）、先端化学（ケミカルゲノミクス、ケミカルバイオロジー）、さらには情報化学で確立された要素技術が融合され、天然物スクリーニングからの創薬研究が日本から復興・最発展することが期待されている。情報化学（Cheminformatics）に基づいたメタボローム解析の役割を図1に示す。いままでの天然物化学では、精製プロセスを経て、出来る限り純度の高い天然物サンプルを抽出し、構造を決定するということがなされていた。このことは、構造決定という目的において非常に重要なことである。メタボローム、すなわち、細胞あるいは組織全体の代謝物を悉皆的に理解することを目的とした研究では、数百から数千種の代謝物からなるサンプルから、細胞あるいは組織の動的に構築される物質生産プロセス（代謝経路）を種々の分析技術、解析技術をもとに迅速に得ることにある。そこでは、大量の混合物からなるスペクトル解析が必要となる（図1(a)）。代謝物ごとのスペクトル分離過程を経て、サンプルごとの代謝物量を比較解析すること、すなわち代謝プロファイリングにより細胞コンディションを全体の代謝物により理解することが可能となる（図1(b)）。これらの過程は、情報化学において研究された要素技術の蓄積をもとに、さらに複雑な対象への拡張といったチャレンジングな課題である。また、ppm オーダーで得られる m/z で分離されたスペクトル情報をもとに化学構造を推定する。そのためには、生物種-代謝物を関連づけたデータベースの構築が必要とされ、また、研究者



スできることが日本の産業の活性化にもつながる。その一つの試みとして、日本では、KNpSack データベース (URL: <http://kanaya.aist-nara.ac.jp/KNpSack/>) があり、Kikuchi and Kakeya (Nat. Chem. Biol. 2006) により紹介されている。また齊藤、長田 (化学と生物, 2007) においてケミカルバイオロジーの立場での情報化学の化学情報、代謝物の解析について述べられて

いる。ここで重要なことは、どのような母核構造を持つ代謝物の生合成経路が細胞内に構築されているかを理解することにある。すなわち、ゲノム上の遺伝子アノテーションの概念をスペクトルデータに適応するという考え方にある。生理活性を有する有用代謝物の生産性の向上を目標とした、ゲノム、トランスクリプトーム（細胞全体の遺伝子発現量）、プロテオーム（細胞全体のタンパク質量）などのいわゆるオーム情報の統合解析、さらには代謝工学とむすびついた情報化学の進展は、日本のバイオ産業の活性化をも導く先端テクノロジー開発につながる。このように、現在、代謝物を通じた情報化学の役割は非常に重要視されている。

#### 将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

メタボロミクス解析に耐えうる混合サンプルにおける各種スペクトル分離同定技術。

生物種-代謝物（天然物）関連データベースの開発

天然物データのデジタル化

代謝物の母格構造および代謝経路に基づいた体系化

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

産業上有用な代謝物の生物利用による効率的な大量合成法

#### キーワード

メタボロミクス、ケミカルバイロジ、ファーメントミクス、ミニマムゲノム、ケモインフォマティクス

(執筆者：金谷 重彦)