

Title	グラフ構造を利用した代謝反応ネットワーク中の保存領域探索手法に関する研究
Author(s)	三宅, 晶子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/46644">http://hdl.handle.net/11094/46644</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	三宅 晶子
博士の専攻分野の名称	博士 (情報科学)
学位記番号	第 20509 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学位論文名	グラフ構造を利用した代謝反応ネットワーク中の保存領域探索手法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 秀雄 (副査) 教授 柏原 敏伸 教授 赤澤 堅造 教授 清水 浩

#### 論文内容の要旨

生物において、食物の消化・吸収やエネルギーの産生など、生命活動に必要な物質を合成または分解する活動のことを代謝とよぶ。代謝を構成するのは、酵素（タンパク質の一種）を触媒としてある化合物（基質）を別の化合物（生成物）に変換する酵素反応であり、ある酵素反応の生成物が別の反応の基質となることにより代謝反応ネットワークが構成される。代謝反応ネットワーク中のある基質から生成物までの反応経路は、一般に代謝反応パスウェイ（以下単にパスウェイと略記）とよばれる。その反応経路については近年よく解明されており、EcoCyc や KEGG、WIT などのデータベースに集められ、WWW 上で公開されている。

代謝反応ネットワークの構造は巨大であり、多数の分岐を伴う複雑なものとなっている。そのパスウェイは、例えば、生物が生きる上で最も基本的である糖を分解してエネルギーを取り出すものでも、異なる中間代謝物を使用するなど、生物種ごとに経路が異なってくる。しかし、生物の進化を考える上でその構造が最初からそのような複雑なものであったとは考えにくく、初期の生命における代謝反応ネットワークはより単純な構造をしていたと考えられる。そこでの単純な機能を果たす一連の反応を代謝反応ネットワークの基本単位と考えた場合、現在のその複雑な構造は、それらの基本単位に対する環境に応じた酵素反応の追加や削除、組み合わせの結果として説明することができる。よって、これらの代謝反応ネットワークを比較解析することは、その基本的な構成単位を知り、ある生物種が進化の過程でどのように各パスウェイを獲得したか、さらにはある化合物を合成する方法についての知見を得る上で重要であるといえる。

本研究では、代謝反応ネットワーク中から、進化の過程における基本的な構成単位となるような部分ネットワークを探索するための手法について考える。代謝反応ネットワークは計算機上で扱うためにグラフとして表現する。本研究では、グラフ構造を利用して、代謝反応パスウェイの反応の類似性および、ゲノム上の遺伝子位置の近接関係に基づく比較手法の提案（2章）と、代謝反応ネットワークにおいて、多くの生物種が共通に持っている、保存された部分ネットワークを探索するための手法の提案（3、4章）を行う。それぞれの手法について代謝反応データベースである BioCyc と KEGG のデータで実験を行い、その有効性を確かめた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、代謝反応ネットワーク中で進化の過程における基本的な構成単位となるような部分ネットワークを探索するために、代謝反応ネットワークをグラフとして表現し、新規な3種の尺度を用いた3種類のグラフ解析手法を提案している。代謝反応ネットワーク中の個々の代謝反応パスウェイについてはこれまでの生化学分野の研究成果の蓄積により明らかにされている部分が多いが、代謝反応ネットワークの全体構造は反応同士が複雑に絡み合った巨大なものであり、そこには未知の代謝経路等も含まれていると考えられる。本論文ではそのような経路を、進化的な構成単位として計算機を用いた解析で予測することを目的としており、既知の代謝経路と比較することで検証を行っている。

本論文ではまず、従来の代謝反応パスウェイの解析手法で用いられている、反応類似性と、ゲノム上の遺伝子位置の近接関係を組み合わせた手法を提案している。その結果得られたパスウェイの組の1つについて、そこでの反応のペアが実際の生化学実験に基づいて進化的な関連をもつことが報告されていることをあわせ、共通の祖先を持つような関連性のあるパスウェイを探索する手法としての有効性が示されている。

また、生物種ごとに多様な形を見せる代謝ネットワークから、生物種全体に共通している保存サブネットワークを探索する手法を提案している。ここでは探索する化合物の重要性を、酵素の系統プロファイルを利用することで、化合物保存度として定義している。化合物保存度は、代謝マップ上からは除去されるような、重要度の低い化合物の保存度を低く抑えることに成功している。この化合物保存度を利用して保存サブネットワークを探索したところ、また生物種間で保存されていることが既知の保存サブネットワークを得られていることから、この手法が有効であることが示されている。

本論文では最後に、保存されている生物種のパターンを考慮に入れて、酵素反応間の保存度に着目した保存サブネットワークを探索する手法を提案している。その結果の一部のものは既知の代謝反応パスウェイに対応している一方、複数の既知のパスウェイに渡る部分ネットワークも得られており、それらの結果から有効性が示されている。

以上により、本論文の成果は計算機による代謝反応ネットワーク解析に関する研究の発展に貢献するものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。