

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：植物アミノ酸代謝のオミクス統合解析による解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

平井 優美 ((独)理化学研究所植物科学研究センター チームリーダー)

主たる共同研究者

金谷 重彦(奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 教授)

尾之内 均(北海道大学大学院農学研究院 准教授)

藤原 徹(東京大学大学院農学生命科学研究科 教授)

3. 研究実施概要

本研究では、メタボロミクスの技術開発を行うと同時に、得られるデータを用いて植物の代謝をゲノムスケールで数理モデル化し、代謝制御予測と検証を行うことを目指した。また分子遺伝学的方法論を組み合わせることで、アミノ酸代謝とその制御の分子メカニズムを解明することを目指した。

メタボロミクス技術によって生体内の代謝産物をターゲットせずに一斉分析する場合、新規代謝産物を含む網羅的情報を得ることが原理的に可能である。その一方で、検出した代謝産物の同定やアノテーション付けが必ずしも容易でなく、代謝産物濃度の値が得られないなど、生物学研究者にとってメタボロームデータの利用はまだまだハードルの高い面がある。しかし、数千種類の代謝産物で構成されると推定される複雑な代謝ネットワークを理解するには、個別の代謝産物分析では得られない広範囲の代謝産物間の関係性の情報が不可欠である。

そこで理研グループでは、一斉分析でありながら個別分析と同様に生物学者に使いやすいデータを提供するワイドターゲットメタボローム分析技術を開発した。この技術はスループットが極めて高いことから、バイオインフォマティクス分野で必要とされる、多数のタイムポイントからなる時系列データの取得が可能となった。しかし一方で、代謝を正確に数理モデル化するのに必要な濃度値を、すべての代謝産物について得るのは極めて困難であったため、現状で得られる代謝産物の相対定量値を用いてモデルを作るための理論的検証を、九大の白石文秀教授との共同研究により、理研、北大、東大、NAIST の全グループで行った。この理論は世界で初めてのものである。またこれとは独立に、別のアルゴリズムを実装した代謝シミュレーションシステムを NAIST グループが開発し、容易なシミュレーションを可能にした。上記で確立した理論やアルゴリズムを適用する実験系として、北大グループが開発した、シロイヌナズナカルス培養にある種のアミノ酸を添加して、メチオニン代謝を中心に代謝攪乱をおこさせる系を利用した。メタボロームデータを理研グループが取得し、現在4グループ合同で数理モデル化を進めている。

北大グループは、メチオニン濃度制御機構を統合的に理解するために、メチオニンの生合成と代謝に関与する酵素遺伝子の発現制御機構の詳細な解析を行った。これは翻訳段階で負のフィードバック制御を受け、しかも新生ペプチドが自身を翻訳したリボソームを制御するという、北大グループの発見したきわめて例外的な発現制御機構であり、植物のメチオニン濃度制御機構の大きな特徴であると考えられる。東大グループは、アミノ酸の代謝に重要な役割を担うトランスポーターの研究を進めた。特に、先行研究で東大グループが真核生物で初めて同定していたモリブデントランスポーターに焦点をあてて研究を進め、植物におけるモリブデン輸送の全体像を明らかにし、それらのアミノ酸代謝における役割を示すことができた。理研グループでは、シロイヌナズナ遺伝子破壊株や作物種の組換え自殖系統などの大規模な植物バイオリソースを系統的にワイドターゲットメタボローム分析することで、アミノ酸やアミノ酸から派生する二次代謝産物の合成・蓄積を制御する新規遺伝子を複数見出しており、現在それらの機能を検討している。

上記の通り、本研究では、メタボロミクスデータを用いた数理モデリング手法を開発し、メタボローム解析の本質である代謝制御予測への道を拓いた。また分子遺伝学や分子生物学などの方法論を組み合わせることで、植物アミノ酸代謝制御の分子メカニズムの解明に貢献した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

植物のアミノ酸代謝をモデル系として、メタボローム研究の本質ともいえる代謝制御の予測を行い、それを実験で実証することを目指して研究が行われた。UPLC タンデム四重極型 MS を利用し、スループットが極めて高い「ワイドターゲットメタボロミクス」技術を開発し、多数のタイムポイントからなる時系列データの取得を可能にした。この技術を用い、4グループ合同で、シロイヌナズナのカルス培養系から得られたデータを基に、数理モデリングを試み、メチオニン代謝制御予測と検証に一定の成果を挙げた。また、大規模メタボロームデータセットからのデータマイニング手法の開発にも取り組み、代謝プロファイルデータのウェブサイトでの公開も行っている。個別研究としては、植物におけるユニークなメチオニン濃度制御機構の解明、アミノ酸代謝におけるモリブデントランスポーターの役割の解明、シロイヌナズナ遺伝子破壊株などのワイドターゲットメタボローム解析によるアミノ酸やその2次代謝産物の合成・蓄積を制御する新規遺伝子の同定などの成果を挙げている。一定レベルの国際雑誌に着実に論文発表を行ってきている。国内7件、海外1件の特許出願がなされている。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本研究が目的とする、メタボローム研究からシステム生物学へのアプローチは、世界的に見ても例は見られず、全く新たな研究手法を切り開く研究であり、成果の科学的・技術的インパクトは極めて大きいと言える。今後、有用植物の作製に応用できる可能性もある。代謝プロファイルデータをウェブサイトで公開しており、研究成果の社会への還元の見点から評価できる。本研究は真正面からメタボローム研究に取り組むものであり、戦略目標への貢献は領域内でトップレベルのものである。

#### 4-3. 総合的評価

メタボローム研究の本質ともいえる代謝制御の予測を行い、それを実験で実証することを目指す研究は、本 CREST 研究の目標に合致したものである。UPLC タンデム四重極型 MS を利用した「ワイドターゲットメタボロミクス」技術は、トータルスループットが極めて高いものであり、方法論の開発として高く評価できる。メチオニン代謝の数理モデリングも代謝研究の新しい先駆的な研究となるものであり、現段階ではまだ完成したものではないが、さらなる発展が期待できる。本研究は、完成された域には達していない部分があるものの、研究領域の趣旨にてらして、十分な成果が得られているものと評価できる。