

## SICORP 日本-アメリカ

### 「低炭素社会のためのメタボロミクス」分野 事後評価結果

#### 1. 共同研究課題名

メタボロミクス：藻類の光独立・混合栄養代謝を解き明かす計算化学資源の統合

#### 2. 日本－相手国研究代表者名（研究機関名・職名）

有田 正規（国立遺伝学研究所 生命情報研究センター・教授）

Oliver Fiehn（University of California, Davis・Professor）

#### 3. 研究実施概要

近年の質量分析の高分解能化は代謝物の化学構造の多様性の範囲を広げるとともに、化学構造情報の精度向上をもたらした。これらのマススペクトルから代謝物の化学的注釈を迅速かつ高い信頼性でおこなう情報処理技術の開発が求められている。マススペクトルの化学情報処理技術を *Euglena gracilis*（光合成生物である藻類）のメタボローム解析に応用して、光合成によって取り込まれた炭素原子の同化代謝の反応機構を明らかにすることは、低炭素社会を実現する効果的な手段を与えるものと期待される。

本研究課題は (1)光合成生物の代謝に関するデータベースの作成、(2)マススペクトルで検出された代謝物の迅速な化学的注釈ツールの開発、(3)産業的に有用な光合成藻類のメタボロームと炭素の同化代謝の最適化の評価、の3つを目的として日本チームが米国チームと国際協力をして研究開発を実施した。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況、得られた研究成果及び共同研究による相乗効果 （論文・口頭発表等の外部発表など）

日本チームは、研究目的であるマススペクトルデータベースの統合と作成、メタボローム解析のためのソフトウェアの開発、藍藻原生動物 *E. gracilis* における炭素原子の同化代謝を明らかにする、の全てにおいて優れた研究成果をあげた。

代謝物の識別子として立体化学を含む化学構造を圧縮表現する InChI key を用いて、主要な 14 データベースに登録されている代謝物の化学情報を統合した。これによってマススペクトルとして検出された代謝物の迅速な化学同定をおこなう情報処理ツールを開発することが容易になった。この統合にあたっては、植物にある主要な脂質代謝物やスフィンゴ脂質については理論的に作成したマススペクトルを加えた。さらにマススペクトルや NMR スペクトルのデータ圧縮表現として SPLASH を開発した。これらの統合データベースは公開されている。

統合データベースを有効に利用してメタボローム解析に利用するソフトウエ

アとして、MS/MS マススペクトルとして検出されたピークのうち同一化合物に由来するピークを見つける MS-DIAL と、LC の保持時間と部分化学構造に特徴的なピークから代謝物の化学構造を推定する MS-FINDER を開発した。特に後者は LC-MS/MS データから代謝物を推定する国際コンテスト、CASMI2016、で最高成績をおさめてその実力を証明した。

バイオ燃料や栄養補助食品として利用されている *E. gracilis* を対象として、メタボローム解析、RNA-seq、<sup>13</sup>C 代謝流速解析をおこなって、炭素利用代謝の最適化をおこなった。*E. gracilis* によるワックスエステル合成は、嫌気条件下では転写レベルの変動をしないで合成を開始しているが、低酸素条件下では還元的 TCA サイクルを利用して無機の CO<sub>2</sub> を利用していることを明らかにした。本研究課題で開発したデータベースや質量分析関連ソフトウェアが、*Euglena* のワックスエステル生産の改良にどのように役立つのかを実証する努力は十分ではなかった。

これらの研究成果は論文35編（うち4編は米国チームとの共著）、総説5編にまとめて国際的な学術雑誌などから公表された。さらに国際会議において7件の招待講演をおこなった。

日本チームの博士研究員2名がそれぞれ1年間（2015-2016年）、数回にわたり計数ヵ月間（2014-2016年）を米国チームの研究室で共同研究を実施した。米国チームと協力して、それぞれ、*E. gracilis* の遺伝子発現と脂質分析をおこない、ソフトウェア MS-DIAL と MS-FINDER の開発をおこなった。長期間の滞在を可能にした背景には、本国際共同研究を契機として、日本チームの研究分担者が所属する奈良先端科学技術大学院大学が UC Davis キャンパス内に国際オフィスを開設したことによる支援がある。また、日本チームの大学院生2名は米国チームが開催するメタボローム解析の夏季コース（2週間、2016年）に参加した。

日本チームは kick-off ミーティング（2012年）をはじめ国際会議やワークショップを開催（2014-2016年）して、本 SICORP に参加する日米チームの交流と研究成果の発表や、一般公開の機会を提供することに貢献した。データベースの統合化や SPLASH コード化が実現した背景にはこのような活動があった。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、わが国の科学技術力強化への貢献

本研究課題で実現したデータベースの統合化は、国際的に広く利用されている MassBank、MoNa、HMDB、KNApSAcK、LipidBlast、RIKEN PRIME、GNP など14マススペクトルのデータベースを統合したものであり、224,663化合物の InChI key、90,227件の化学組成式と精密質量が利用できる。これらはソフトウェア MS-DIAL と SM-FINDER を組み合わせることによってメタボローム解析に有効利用することができる。これ以外にも、藻類94種の96,441代謝遺伝子の配列と機能情報や778生物種の2,356代謝物の263生理活性（140活性分類）がデータベース化して公開されている。