

2024 年度年次報告書

生命と情報

2024 年度採択研究代表者

高野 壮太郎

理化学研究所 バイオリソース研究センター
開発研究員

代謝モデルを基軸とする頑健な生態系の網羅的探索技術の開発

研究成果の概要

本研究課題ではゲノムスケール代謝モデルをベースとした微生物集団レベルでのシミュレーションを実施することで、生態系としての安定性を実現する代謝相互作用を網羅的に抽出することを目標としている。2024 年度は、精度の高い代謝モデルの設計ならびに集団レベルでのシミュレーションを行うためのプラットフォームの開発を中心に行った。初めに、幅広い微生物種の代謝モデルを構築する上で必要となるのが、その基となる Universal model において、実際に起こりうる代謝フラックス分布のみが生み出される状況を再現することにある。一方で、現状ではデータベースから予測した代謝反応を無作為に組み合わせてネットワークを構築している理由から、エネルギー・熱力学的に起こり得ないフラックス分布が一定数生じる問題を回避できていなかった。そこで私は様々な基質条件下でのシミュレーションを実施し、起こりうる非現実的な代謝フラックス分布を網羅的に探索、それらの影響を排除可能な最小限の代謝反応セットを選び出すことで、ネットワーク中の代謝反応をなるべく元の状態に保ったまま、非現実的な代謝フラックス分布を最小限度に抑えることに成功した。

続いて、構築した Universal model に対して、ランダムな代謝反応の欠失、付加を連続的にを行い、微生物のゲノム情報に基づくランダムな代謝モデルを網羅的に構築した。その上で、これらのモデルをランダムに組み合わせた微生物群集を大量に構築し、共存しやすいグループや共存を促す基質セットのスクリーニングを行うことを試みた。環境中の主要な栄養源として、腸内細菌叢などにおいても重要性が指摘されている糖代謝に着目し、種々の糖が環境中に存在する条件での共存可能性について検証を行った。数万セットの微生物群集を *in silico* で構築し解析を行った結果、糖の種類や組み合わせによって共存可能な種数が大きく変化することが明らかとなった。さらに、これらの共存に関わる具体的な代謝相互作用を解析したところ、代謝ネットワークの進化的な制約によって競合(基質の取り合い)回避による共存が非常に難しくなる基質の組み合わせが存在することが分かり、多種共存に関わる代謝経路の存在が明らかとなった。また、微生物間での基質のやり取りによる協力関係の構築が多種共存に重要であることが一般的に知られているため、このような相互作用の効果についても解析を行ったところ、多くの場合、代謝産物の放出と利用が共存を促す傾向にあったが、放出される代謝産物と環境中の栄養源の組み合わせによって、安定的な共存がむしろ崩壊するケースが存在することが明らかとなり、代謝産物の授受による協力関係の維持についても一定の制約が存在することが明らかとなった。次年度以降は、代謝相互作用と安定的共存の間に見られた制約の遍在性を、網羅的解析や実際のメタゲノムデータとの対応付けを行うことで明らかにしていく予定である。