

研究課題別評価

1. 研究課題名 : グラフによる細胞内メカニズムの記述と推論

2. 研究者氏名 : 有田 正規

3. 研究の狙い :

バクテリアの代謝とシグナル伝達のメカニズムをグラフを用いて形式的に記述、推論できるシステムを構築する。生物実験系の研究者が行う推論をモデル化し、矛盾や曖昧性を含むデータも取り扱える、実験支援のための推論システムの作成を目標とする。

4. 研究成果 :

細胞内の代謝情報を電子化するのに必要なアルゴリズムを考案し、ARM(Atomic Reconstruction of Metabolism)と名づけたソフトウェアシステムを開発した。具体的には以下の技術を開発、実用化した。

(1)代謝物質構造のデータベース(DB)化技法 : 不斉炭素情報も含めた構造情報をグラフ表現、正規化し、構造の重複がない代謝物質DBを構築した。データは他のデータベースを参考にしておよそ2500物質を新規に入力した。

(2)代謝物質構造の自動描画 : 化学構造を平面に描画するアルゴリズムを考案、実装し、上記の技術とあわせてユーザが自在に構造を編集できるDBインターフェースを構築した。

(3)酵素反応のデータベース化技法 : 各反応における物質構造変化を自動認識、原子レベルの情報を得る技術を開発、実装した。およそ2500の酵素反応を入力し、この技術を用いてにおける物質間の原子対応情報を電子化、公開した。

(4)代謝経路の検索技法 : 原子レベルの情報に基づき、代謝経路を全て列挙するアルゴリズムを実装し、結果を視覚的に表示するインターフェースを作成した。

以上の技術を用いて、以下の事実を検証した。

(1) 代謝のネットワークはスモールワールドではない : 多くの研究論文で代謝を含む生体ネットワークがスモールワールド性という性質を持つことが報告されてきたが、原子レベルの検証によりこの性質が成り立たないことを明らかにした。

(2) 現在知られている大腸菌の代謝は不完全である : 現在一番良くわかっていると思われる大腸菌の代謝でさえ、およそ400の代謝物しか生合成経路と遺伝子との対応付けが完成していないことを明らかにした。

5. 自己評価 :

研究テーマは代謝とシグナル伝達を記述、推論できるシステムの構築であった。代謝だけで研究期間が終了してしまい、シグナル伝達に対応することができなかった点は非常に残念である。また、当初は生体ネットワークを記述する言語の設計が役立つと考えていたが、実際に役立つシステムはネットワークを視覚的に表示できるものであり、推論機能も他生物種との比較による推論

であることが後に明らかになった。そのため GUI を備えたシステムを作成したが、研究発足時の計画をそのまま実現しているとはいえない。しかし、代謝のネットワークを正確に記述し、必要な酵素反応をユーザが自由に検索、推定できるシステムを作成したことはバイオインフォマティクスという分野で非常に重要な布石となったと考えている。まず、代謝物質の構造を不斉情報まで電子化したデータベースは他に見当たらない。また、物質間の原子対応情報を算出したデータベース、正確な経路検索を実現したシステムも他に見当たらない。これらは代謝の研究をシステムティックに行なう際に不可欠な情報であるため、今後代謝の研究が成熟するに従い、本研究成果によるアドバンテージがいっそう顕在化すると思われる。これらの技術に基づく ARM システムは <http://www.metabolome.jp/> において公開中であり、研究の視点が複数の国際会議等で高い評価を得ていることも、本研究の重要性を示している。

6. 研究総括の見解：

ウェブページの作成がそのまま研究成果とされがちなバイオインフォマティクスの世界で、情報科学的な視点に基づくデータベース作りを目指し、それを達成した点は高く評価できる。代謝のような生体ネットワーク全体を取り扱うシステム作成を個人研究レベルで行なうには相当の知識と意欲が必要だが、有田正規は積極的にこの事業に取り組み、さきがけ研究の三年間で実用システムの設計から実装にわたるまで優れた成果を挙げた。同時に、国内外から多くの招待講演の依頼を受け、成果について注目を浴びている。バイオインフォマティクス分野の研究は始まったばかりであり、今後更に大きな展開を必要とするが、有田正規がこの成果を踏まえて生体メカニズムを解析する上での革新的な技術を世の中にもたらしていくことを強く期待する。

7. 主な論文等：

論文

1. M. Arita "In silico Atomic Tracing by Substrate-Product Relationships in Escherichia coli Intermediary Metabolism." *Genome Research* 13(11) 2455-2466, CSHL Press, 2003.
2. Yamazaki, Y., Kitajima, M., Arita, M., Takayama, H., Sudo, H., Yamazaki, M., Aimi, N. & Saito, K. "Biosynthesis of camptothecin. In silico and in vivo tracer study from [1-¹³C]glucose." *Plant Physiology*, 134(1) 161-170, Am Soc Plant Biol Press, 2004.
3. M. Arita and S. Kobayashi "DNA Sequence Design using Templates." *New Generation Computing*, 20(3) 263-277, Ohm-sha:Springer-Verlag, 2002.
4. Arita, M. "Comma-free design for DNA words." *Communications of the ACM*, 47(5) 99-100, ACM Press, 2004.
5. Arita, M. "The metabolic world of Escherichia coli is not small." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101(6) 1543-1547, NAS, 2004.

解説記事、著書

1. 有田 正規 「ARM データベース」(『メタボローム研究の最前線』富田勝編中の 1 章)(刊行予定)
2. 有田 正規 「代謝の電子化と高分子への応用」*炎症と免疫* 11(6) 46-51, 2003.

3. 有田 正規 「代謝の電子化プロジェクト」蛋白質核酸酵素 48(7) 823-828, 共立出版, 2003.
4. 有田 正規 「代謝は原子レベルで記述しよう - 電子化の意義と将来性 - 」, JITA ニュース March, 日本産業技術振興協会, 2003.
5. 有田 正規 「代謝の電子化と有用物質の生産」, 実験医学 9 月号 1868-1872, 羊土社, 2002.
6. 有田 正規 「代謝ネットワークの情報解析」, 日本計算工学会誌 6(1) 10-12, 2001.
7. 有田 正規 「パスウェイマップの探索」, 日本シミュレーション学会誌, vol.20(2) 16-20, 2001.

受賞、特許

1. M. Arita "Atomic Reconstruction of Metabolism", Best poster award at the International Conference on Intelligent Systems in Molecular Biology, 10 Aug 2002.
2. M. Arita, S. Kobayashi "DNA Sequence Design using Templates." New Generation Computing Award, 2002.
3. 有田正規 「ARM でみる薬物代謝」, CBI 学会全国大会ベストポスター賞 20 Sep 2002.
4. 有田正規 「ミスハイブリダイゼーションを回避するオリゴヌクレオチド配列とその設計方法」特願 2001-331732.

招待講演

1. M. Arita "Computer Applications for Metabolome Analysis", ICSB2002 Satellite Meeting "Metabolome Analysis and Systems Biology", December 16, Stockholm Sweden, 2002.
2. M. Arita "Computer Applications for Comprehensive Metabolite Analysis", Cambridge Healthtech Institute's Second Annual Metabolic Profiling: Pathways in Discovery, December 2 - 3, Research Triangle Park (North Carolina) USA, 2002.
3. M. Arita "Atomic Representation of Metabolism", Invited Lecture Courses, June26 - July 2, Department of Computer Science, University of Helsinki, Finland, 2002.
4. M. Arita "Atomic Reconstruction of Metabolism (ARM) Project", Workshop on Protein Interaction and Clinical Data Analysis, May 28 - 31, National University of Singapore, 2002.
5. 有田 正規 「代謝の電子化と機能予測」新資源生物変換研究会シンポジウム 12/5 東京 2003.
6. 有田 正規 「代謝データベースとその盲点」日本生化学会 全国大会シンポジウム (メタボローム研究の最前線) 10/15, 横浜 2003.
7. 有田 正規 「代謝の電子化プロジェクト」日本質量分析学会 質量分析総合討論会 5/14-16, つくば 2003.
8. 有田 正規 「ARM プロジェクト: 細胞内代謝の電子化技術」基礎生物学研究所研究会 生命科学における Informatics と Mathematics 3/11-12, 岡崎 2003.
9. 有田 正規 「大腸菌の代謝経路再構築」JST 異分野研究者交流フォーラム 3/1-2, 大仁 2002.