

論文内容の要旨

博士論文題目 **Integrative analysis of transcriptomics and metabolomics in *Escherichia coli***

(大腸菌におけるトランスクリプトミクスとメタボロミクスの統合解析)

氏名 高橋 弘喜

(論文内容の要旨)

本研究では、トランスクリプトミクスとメタボロミクスの統合を目指し、情報科学的手法を用いて大腸菌の時系列解析を行った。メタボロミクス研究は、植物での研究が進んでおり、バクテリアへの展開は発展途上にある。そのため、最初にメタボロミクスの解析手法の確立を目指し、サンプリング手法を確立すると共に、高分解能での質量分析が可能である direct-infusion FT-ICR/MS を用いた、(i) ピーク補正、(ii) 多変量データ前処理、(iii) 教師なし学習、(iv) 教師あり学習、から成る解析プラットフォームを確立した。質量分析で得られた 220 個のイオンピークについて、DPClus クラスタリングによる同位体イオン、多価イオンといった同一の化合物由来のピークのグループ化を行い、さらに MS/MS 解析および KNApSAcK、KEGG データベース検索を行うことで、72 個のイオンに対して化合物を同定できた。また、220 個のイオンの発現強度の主成分分析 (PCA) から、時系列データを対数増殖期と定常期に分類することができ、代謝産物によって細胞状態を説明できることが示せた。時系列において特徴的な代謝産物の抽出には、教師あり学習である Partial least squares 法を用いて、細胞の増殖指標である OD₆₀₀ を代謝産物データでモデリングすることで特徴抽出を行った。その結果、大腸菌が対数増殖期から定常期へ移行する際に、脂質の一つであるリン脂質群 (PG1-10) の脂肪酸上の炭素-炭素の二重結合のシクロプロパン化がグローバルに起こることを見出した。一方、cDNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトミクス解析において、各 KEGG パスウェイ上にアノテーションされている遺伝子間の相関関係の分布から、3 つのパスウェイ (翻訳過程、脂肪酸合成、tRNA アミノアシル化過程) 上の遺伝子が、細胞増殖を通して非常に高い相関関係にあることを見出した。細胞状態の遷移点解析には、線形動的システム法を用い、トランスクリプトミクスとメタボロミクスの遷移点から、それらの遷移点にはタイムラグがあることを見出した。タイムラグを考慮した遺伝子対代謝産物の相関解析からタイムラグ特異的に代謝産物と発現相関を示す 11 の遺伝子群を統計学的手法で検出した。さらにフォスファチジル酸からの合成経路において、遺伝子対代謝産物の相関解析から、PG への合成経路が活性化されることを見出した。

氏名	高橋 弘喜
----	-------

(論文審査結果の要旨)

平成 20 年 12 月 24 日に開催した公聴会の結果を参考に、平成 21 年 2 月 20 日に本博士論文の審査を実施した。以下に述べる通り、本博士論文は、本学位申請者が、独立した研究者としてバイオインフォマティクスを中心とした分野で研究開発活動を続けていくために必要な素養を備えていることを示すものである。

高橋弘喜は、本論文において、トランスクリプトミクスとメタボロミクスの統合解析から新たな知見を獲得するための解析法を提案した。また、実際に、分子生物学実験を実施し、大腸菌の培養における時系列における direct-infusion FT-ICR/MS による代謝物同定を試み、220 個のイオンピークのうち 72 個のイオンに対して化合物を同定し、教師あり学習である Partial least squares 法などの方法適用し、大腸菌の対数増殖期と定常期における代謝物組成の特徴を解明した。具体的には、対数増殖期から定常期へ移行する際に、脂質の一つである phosphatidyl glycerol (PG1-10) の脂肪酸上の炭素-炭素の二重結合のシクロプロパン化がグローバルに起こることを見出した。さらに、cDNA マイクロアレイとメタボロームデータにおける Linear Dynamical System 法により、トランスクリプトミクスとメタボロミクスの遷移点から、それらの遷移点にはタイムラグがあることを世界に先駆けて見出した。タイムラグを考慮した遺伝子対代謝産物の相関解析からタイムラグ特異的に代謝産物と発現相関を示す 11 の遺伝子群 (Glutamate metabolic process, Lipid A biosynthesis 等) を統計学的手法で検出した。このことは、phosphatidic acid からの合成経路において、遺伝子対代謝産物の相関解析から、cytosine diphosphate diacylglycerol から phosphatidylethanolamine への経路ではなく、PG への合成経路が活性化されるという新たな知見として評価される。

本論文は、メタボロミクス研究におけるバイオサイエンスと情報科学の融合における新たなプラットフォームを提案し、かつ生物学における新たな知見を導いたものであり、情報科学とバイオサイエンスの境界領域の発展に貢献するものである。よって、本論文は、博士(理学)の学位論文としての価値があるものと認める。