

2022年11月22日

## 未知の化合物の探索と活用 ～システム生物学のミッシングリンク、「メタボロームデータ」の整備～

### ■ 概要

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所、かずさ DNA 研究所、東北大学東北メディカル・メガバンク機構、株式会社さくら科学、京都大学の共同研究チームは、特定の生物に存在する未知の化合物を探索できるデータベースを開発し、公開しました。

研究チームは、生物をはじめとする試料中の化合物成分を網羅的に検出する「メタボローム解析<sup>(1)</sup>」の技術を用いて、動植物・微生物・食品・環境サンプル・工業製品など、合計 1000 種類を超える様々な試料を分析し、本データベースを構築しました。このデータベースにより、試料から検出された既知・未知化合物成分を任意の試料間で比較することが可能になったのです(万物メタボロームレポジトリ <http://metabolites.in/things/> 等)。

論文では、本データベースを用いて化合物とゲノム情報を統合解析することで、特定の植物種に特異的な代謝経路上の化合物とその代謝に関与する遺伝子候補を選抜した活用例などを報告しています。

本データベースによって、生理活性などに基づいた精製・構造決定という、個別成分の「ボトムアップ型」の従来の研究アプローチに加え、バイオインフォマティクス<sup>(2)</sup>を用いて化合物世界の全体像から未知の化合物を選び出す「トップダウン型」の研究アプローチが可能となりました。

今後、未知の有用化合物やマーカー化合物の発見など、研究分野を超えた本データベースの活用が期待されます。

### 万物メタボロームレポジトリ



図 1: データベースのトップ画面を示したもの

## ■ 成果掲載誌

本研究成果は「Nucleic Acids Research (Database Issue)」に 2022 年 11 月 24 日(日本時間)に掲載されます。

論文タイトル: The Thing Metabolome Repository family (XMRs): comparable untargeted metabolome databases for analyzing sample-specific unknown metabolites

(万物メタボロームレポジトリファミリー: 試料特異的な未知化合物を解析するための比較可能なノンターゲット・メタボロームデータベース)

著者: Nozomu Sakurai\*†, Shinichi Yamazaki†, Kunihiro Suda, Ai Hosoki, Nayumi Akimoto, Haruya Takahashi, Daisuke Shibata and Yuichi Aoki\*

(櫻井望\*†、山崎真一†、須田邦裕、細木藍、秋元奈弓、高橋春弥、柴田大輔、青木裕一\*)

\* 責任著者、†筆頭著者

## ■ 研究の詳細

### ● 研究の背景

生物が作り出す様々な化合物は、食品や医薬品、工業原材料などとして、私たちの生活を支える基盤となっています。しかし、実際に生物がどれだけ多様な化合物を作り出しているのか、その全貌は明らかではありません。たとえば、伊豆半島で採取された土壌微生物からフィラリア症などの治療薬であるイベルメクチン<sup>(3)</sup>の元となった化合物が発見されたように、特定の生物が特定の条件で生産する化合物も存在し、身の周りには、まだ人類が未発見の有用な化合物が数多く潜在していると考えられています。これら化合物の全体像をなるべく幅広くとらえようとするのがメタボローム解析技術です。しかしながら、化合物の性質は多様であるため、一つの装置・条件ですべての化合物を網羅することができず、研究者は自分の興味対象の化合物に合わせて分析装置や条件を最適化する必要がありました。このため、世界中で得られた分析データを集積しても、研究者間でのデータの比較ができず、様々な生物のデータを横断的に使った解析はできませんでした。

### ● 本研究の成果

本研究チームは、一定の分析手法を定め、同一条件で様々な試料をメタボローム解析することで、すべての試料間でデータを比較解析できるデータベースを構築して、その成果を Nucleic Acids Research 誌に発表しました。データベースは、222 の食品、28 の植物部位、そして動植物、微生物、食品、環境試料、工業製品など、あらゆる「物」(現在 800 試料)を対象とした 3 つのコンポーネントから構成されています(下記 URL 参照)。

本論文において、研究チームは、化合物とゲノム情報を統合解析し、アブラナ科やウリ科の特定の植物に特異的な化合物とその代謝に関連する遺伝子候補を見出すことで、新規代謝経路の発見の可能性などの活用例を示したほか、バイオインフォマティクスを活用して新規のフラボノイド<sup>(4)</sup>候補を探索できる例などを示しました。

食品メタボロームレポジトリ(食レポ) <http://metabolites.in/foods>

植物メタボロームレポジトリ(植レポ) <http://metabolites.in/plants>

万物メタボロームレポジトリ(ものレポ) <http://metabolites.in/things>

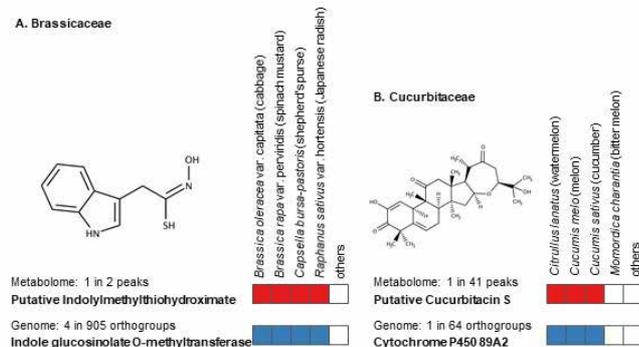


図 2: メタボロームとゲノム解析を統合して代謝化合物と関連遺伝子候補を見つけた例



図 3: 生のダイズと、納豆に加工したダイズにおける成分プロファイルの変化

## ● 今後の期待

従来の化合物の成分研究は、特定の化合物の生理活性などを元に精製・構造決定するボトムアップ型の手法が主流でした。一方で、本データベースにより、バイオインフォマティクスを使って研究対象とする候補化合物成分を化合物世界の全体像からトップダウンで探索する新しいアプローチが可能となったのです。また本データベースを用いることで化合物と豊富なゲノム情報等との統合解析がはじめて可能となってきました。今後も、有用な未知化合物成分の発見や、環境～生物間での物質循環など、幅広い分野での活用が期待されます。

## ■ 用語解説

### (1)メタボローム解析

生物の代謝により生産される代謝化合物(メタボライト)の全体像(メタボローム)をとらえようとする技術。主な装置として、個々の化合物を性質の違いによって分離する装置と、化学成分の質量を高感度・高速に測定できる質量分析装置の組み合わせがよく用いられる。分離装置、質量分析装置とも、様々な種類があり、また分析条件を変えることで、特定の化合物群をよりよく検出するよう最適化が可能である。一方で、化合物の性質は多様なため、一つの装置・条件ですべての化合物を検出することはできない。このため、メタボローム解析の手法は、数百程度の化合物群に対象を限定してしまう「ターゲット解析」と、未知成分まで含めて対象を限定しない「ノンターゲット解析」に大別される。どちらの手法も、生物に限らず、食品や環境試料など、幅広く活用されている。

### (2)バイオインフォマティクス

生物の遺伝子配列データや系統分類情報など、生物に関する様々な情報を、主にコンピューターを用いて処理解析することで、生命現象を解き明かすことを目的とした学問分野。生物情報をバイオインフォマティクス

で扱うためには、生物に関する情報がコンピューターで扱いやすく整備されていることが重要である。メタボロームのデータはこの点が、他の網羅的データ(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなど)と比較して立ち遅れていた。

### (3)イベルメクチン

放線菌 *Streptomyces avermitilis* が生産する殺虫成分アベルメクチンを改良して開発された抗寄生虫薬。アフリカの河川盲明症(オンコセルカ症)やリンパ系フィラリア症などの治療に幅広く使用されている。この放線菌は大村智博士(北里大学特別栄誉教授)が静岡県伊東市で採取した土壌から発見された。イベルメクチンの発見と応用で、大村智博士、ウィリアム・キャンベル博士(米国ドリュー大学名誉研究フェロー)は 2015 年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。

### (4)フラボノイド

植物が生産する一群の化合物の総称。自然界には 8000 種類ほどが知られており、茶カテキン、ビルベリーアントシアニン、大豆イソフラボンなど、食品機能性関与成分となるものも多く含まれる。

## ■ 研究体制と支援

本研究は情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の櫻井望特任准教授(かずさ DNA 研究所特別客員研究員、株式会社さくら科学技術顧問 兼務)、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の山崎真一学術研究員、青木裕一講師、京都大学の高橋春弥助教らの共同研究チームによって遂行されました。

本研究は、平成 29 年度 科研費 基盤(C)(17K07810 日本学術振興会)、JST、CREST「[植物頑健性]環境変動に対する植物の頑健性の解明と応用に向けた基盤技術の創出」「根圏ケミカルワールドの解明と作物頑健性制御への応用」(JST、JPMJCR1702)、戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「スマートバイオ産業・農業基盤技術」(管理法人:生研支援センター)、ライフサイエンスデータベース統合推進事業 統合化推進プログラム(科学技術振興機構)、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業(AMED)、ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)の支援を受けて行われました。

## ■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ センター  
特任准教授 櫻井 望 (さくらい のぞむ)  
TEL:055-981-6895 メール:sakurai@nig.ac.jp
- 株式会社さくら科学  
技術顧問 櫻井 望 (さくらい のぞむ)  
メール:ns@sakura-kagaku.com

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム  
TEL:055-981-5873 メール:prkoho@nig.ac.jp

- 公益財団法人かずさDNA研究所 広報・研究推進グループ  
TEL:0438-52-3930 メール:kdri-kouhou@kazusa.or.jp
- 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 広報戦略室  
TEL:022-717-7908 メール:pr@megabank.tohoku.ac.jp
- 京都大学 総務部広報課国際広報室  
TEL:075-753-5729 メール:comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp