

交通信号連携制御のような代謝工学？

岡本 正宏

システム生物学の分野では、代謝経路、細胞内シグナル伝達系などのネットワークやパスウェイとよばれるものを研究対象にしている。ネットワーク解析、特にパスウェイ解析を行う上でもっとも心がけるべきことは、「パスウェイは物の流れを記述したものあって、制御のネットワークを表したものではない」ということである。身近な例をあげると、交通渋滞の効果的な解消法は、道路の車線拡充ではなく、信号機の赤、青の切り替え時間の制御と、隣接する信号機どうしの連携の制御であることは容易に想像がつく。この事例で言えば、短絡的ではあるが、道路地図に相当するものが代謝マップである。しかし、この代謝マップの情報だけでは代謝物質生産プロセスを最適に設計することはたいして期待できない。では、道路の信号機の連携制御に相当するものを代謝物質生産プロセスに組み入れることができれば、新奇な代謝工学的手法を提案できるのではないだろうか？

さて、従来の代謝工学では、代謝流束解析を基本とする手法を用いる。これは、細胞内の代謝物質濃度が定常状態であると仮定して、細胞内の代謝系における各代謝反応の反応速度(モル流束)分布を解析する手法である¹⁾。しかし、この手法は、細胞内の代謝物質濃度がほぼ定常に近いと考えられる状態(擬定常状態という)にのみ適用できることから、代謝物質濃度が変化する過渡状態や、振動系のように定常に達しない系には適用できないという欠点があった。ところが、近年のメタボローム測定解析技術、代謝系の数値モデル化技術およびコンピュータを用いた数値解析手法の目覚ましい発展により、最近では非定常状態にある代謝系の解析も可能となってきた。メタボローム測定解析によって、対象となる代謝系に含まれる代謝物質について網羅的に濃度のタイムコースデータを取得、その挙動を再現する数値モデルを構築できれば、定常状態にとらわれずに培養時間ごとの代謝流束解析が可能となる。また、動的感度解析(dynamic sensitivity analysis)²⁾という、特定の時刻ごとに、目的とする代謝物質濃度の増加に対し、各代謝過程に含まれる速度パラメータの値の増加(減少)がどの程度影響するのかを定量的に解析する方法を組み入れれば、代謝工学的ストラテジーの設計も可能となる。進藤ら³⁾は、アセトン・ブタノール・エタノール生産菌(*Clostridium saccharoperbutyacetonicum* N1-4 ATCC13564)を用いたメタボローム測定データを再現する数値モデルを構築し、ブタノールの生産量を増加させるための遺伝的改変方策を、動的感度解析を用いて図1のように提案している。

この図から、実線の四角の反応過程を促進し、破線の

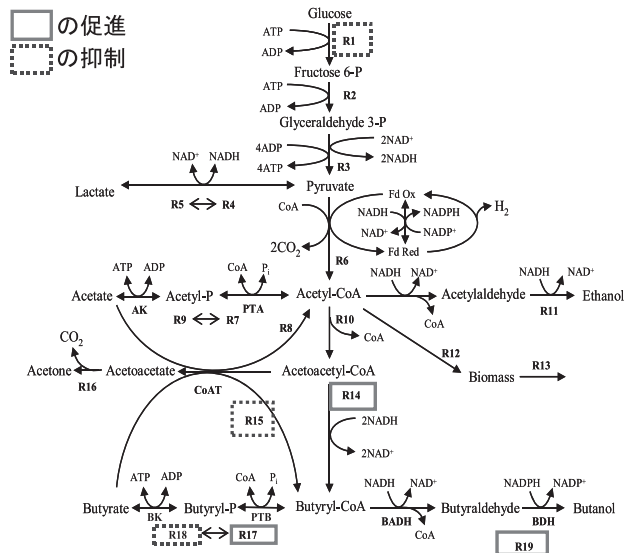


図1. acetone-butanol-ethanol (ABE) 生産菌の高ブタノール生産戦略(文献3より一部改変)

四角の反応過程を抑制することで、ブタノール生産が増大すると予測される。増産に向けた第一歩としては、これらの反応過程を触媒する酵素の転写因子を精査しなければならない。そしてそれらの情報をもとに、合成生物学の手法⁴⁾を用いて、酵素活性を連携制御する人工遺伝子回路の構築法を考えなければならないだろう。この人工遺伝子回路による酵素活性の制御は、冒頭で述べた信号機の連携制御によって交通渋滞を解消する方法に相当する。将来、構築した人工遺伝子回路を菌に組み入れることができれば、まさに新奇な代謝物質生産のプロセスの構築が可能であろう。この人工遺伝子回路は、代謝マップの階層とは異なる階層に属することになり、代謝の流束は、異なる階層からの制御を受けて動的に変化することになる。すなわち、「創って解析・利用する代謝工学」の研究手法⁵⁾と言えよう。

- 1) 清水 浩, 塩谷捨明訳: 代謝工学-原理と方法論, 東京電機大学出版局 (2002).
- 2) 白石文秀: バイオケミカルシステム理論とその応用, 産業図書 (2006).
- 3) Shinto, H. et al.: *Process Biochem.*, **43**, 1452 (2008).
- 4) 柳川ら: 合成生物学 (現代生物科学入門9), 岩波書店 (2010).
- 5) 文科省新学術領域研究: <http://www.syn-biol.com>