

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－英国研究交流）

1. 研究課題名：「大腸菌のゲノム変化による遺伝的変異の背景にある転写ネットワーク変化の動的数理モデルによる理解」
2. 研究期間：平成 22 年 4 月～平成 25 年 3 月
3. 支援額： 総額 15,000 千円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	小笠原 直毅	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科	教授
研究者	金谷 重彦	奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科	教授
研究者	大島 拓	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科	助教
研究者	高橋 弘喜	千葉大学・真菌医学研究センター	准教授
研究者	戸邊 亨	大阪大学・医学系研究科	教授
研究者	西田 孝三	奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科	博士課程学生
参加研究者 のべ 6名			

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Dov Stekel	School of Biosciences, University of Nottingham	准教授
研究者	Jon Hobman	School of Biosciences, University of Nottingham	准教授
研究者			
参加研究者 のべ 2名			

5. 研究・交流の目的

ゲノムの変化が生物にどのような影響をもたらすかを正確に理解するためには、細胞内の転写ネットワークが、ゲノムの変化によってどのように変わるかを正確に理解する必要がある。現在、転写制御にかかわる諸因子の細胞内における相互作用を、数理モデルとして表すことで、転写の動的ネットワークを理解する試みがなされている。本交流では、ゲノム解析技術をもつ日本側研究者と数理モデル構築の高い経験を持つ英国側研究者が共同研究を行うことで、大腸菌の金属ストレス応答（金属代謝）に関連する細胞システムの動的数理モデル構築し、そのモデルを用いたシミュレーションにより、大腸菌の金属代謝ネットワークの遺伝的な多様性を探る。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

まず、大腸菌の鉄、亜鉛に関する ChIP-chip 解析およびトランスクリプトーム解析を行い、鉄、亜鉛の代謝に関連する遺伝子を決定した。この解析を行うと同時に、転写因子結合部位のゲノム解析手法の高度化に取り組み、現在、行われている ChIP-chip 解析より、感度の高いシステムを構築することができた。次に、大腸菌の亜鉛代謝機構に焦点を当て、細菌ルシフェラーゼをレポーターとして利用した発現プロファイルの解析系を構築し、それを

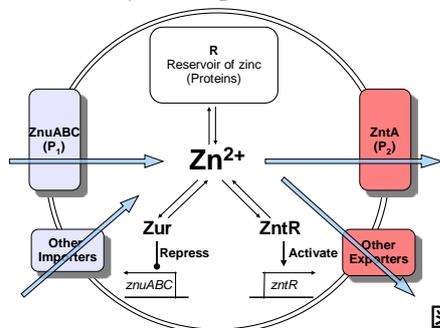


図 1

を用いて、亜鉛ストレスに対する亜鉛代謝関連遺伝子の発現応答の詳細な解析を行った。得られた解析データと、亜鉛代謝に関連する既知の情報を元に、大腸菌の亜鉛代謝モデルを新たに構築した(図 1)。このモデルは、今まで構築された大腸菌の亜鉛代謝モデルに比べ、リザーバーの要素を加える等の工夫によって、細胞内での亜鉛代謝を示す初めてのモデルになっている。構築したモデルを元に、大腸菌の亜鉛代謝のシミュレーションを行い、亜鉛代謝に関連する遺伝子の発現と、細胞内の亜鉛濃度との関連が、どのようになっているかを予想した。その結果、亜鉛取り込みポンプの細胞内量が、比較的一定に保たれているのに比べ、排出ポンプの細胞内量は、細胞により大きく変わることが示唆された。これにより、排出ポンプの細胞内量を常に変動させることで、細胞外ストレスに応答するシステムとなっていることを示唆できた。このことは、亜鉛ストレスには、亜鉛排出ポンプの発現を、よりダイナミックにコントロールできる大腸菌株のほうが適応しやすいことを示しているのかもしれない。今後、本交流を通して確立したシステムを用い、鉄、銅等の金属代謝システムの数理モデル構築、あるいは他の細胞システムの数理モデルの構築に挑戦したい。

6-2 人的交流の成果

本交流期間中、日本側および英国側研究者は、毎年、双方の研究グループを訪れることで、相互の研究室に所属する（学生を含めた）メンバーとの交流を図った。また、日本側研究グループおよび英国側研究グループが密に連絡を取りながら動的数理モデル構築を構築するために、日本側研究者がノッチングム大学に滞在した。この際に、英国側研究グループのセミナー等に参加することで、より深い人的交流を行うことができた。加えて、英国側研究グループの Jon Hobman 博士を指導教官とする博士学生が、日本側研究グループの研究室（大阪大学および奈良先端科学技術大学院大学）に滞在し、特に ChIP-chip 法を主とした解析を行った。最終年度には、Dov Stekel 博士が千葉大学に滞在し、日本側研究者と共に、構築した亜鉛代謝モデルの改良を試み、最終的なモデル構築を行った。これら一連の訪問および共同研究を通して、日英のシステムズバイオロジー分野における共同研究を推進するための重要な基盤を構築できたと考えている。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Onuma Chumsakul, Kensuke Nakamura, Tetsuya Kurata, Tomoaki Sakamoto, Jon L. Hobman, Naotake Ogasawara, Taku Oshima, Shu Ishikawa., High resolution mapping of in vivo genomic transcription factor binding sites using in situ DNase I footprinting and high throughput sequencing. DNA Res., 2013 (印刷中)	