

## 研究室紹介

# バイオインフォマティクスが目指すもの

坂本 直人  
Naoto Sakamoto

九州産業大学情報科学部知能情報学科  
Department of Intelligent Informatics, Faculty of Information Science, Kyushu Sangyo University  
sakamoto@is.kyusan-u.ac.jp, <http://www.is.kyusan-u.ac.jp/~sakamoto/>

## 1. 生体内での情報処理の目的

生物が生命を維持するうえで種々の調節、制御の機能を働かせているということは、生物学の歴史において常に観察されてきた事実であり、細胞内の代謝過程（酵素反応系）、ミトコンドリアにおけるエネルギー生産過程、細胞内外への物質輸送、血液の生成、心臓への糖供給、呼吸、血圧、体温、内分泌、免疫、中枢神経系の活動、運動など、ほとんどの生命現象に調節制御過程をみることができる。これらの調節制御過程が機能するためには、工学における制御システムの場合と同様に、生物システム（生命現象を示すシステム）内において入力・出力情報と制御情報の処理が必須である。現在の生理学では、細胞質内の酵素反応系のような分子集合体のレベルから細胞小器官、細胞、組織、器官、個体のレベルに至るまで、さまざまな規模の制御過程とそのための情報処理過程が生命現象の機構解明のため解析されている。

生物がこのような調節制御機能をもっているのは、種々の環境のもとで絶え間なく外乱を受けながらも、システムの状況を常に感知し、その状況での目的が達成できるようにシステムの内部状態を保持するためであり、そのための多彩かつ巧妙な調節制御機構を生物は進化の過程で獲得してきたのであろう。この生理的調節制御による生物の安定性を生物学、とくに生理学では恒常性（ホメオスタシス）と呼んでいる。この性質は生物を特徴づける基本的な特性であるとされ、その重要性は 19 世紀以来強調されてきた。

ところが、生物はこの恒常性をもつ一方では、不可逆過程としての一生（発生、分化、成長、老化、死）を送ることも明らかであり、また、生物種としての生命維持のため自己複製を行ったり、環境の急激な変化に適応し、進化していくことも知られている。これらの過程も恒常性ととも生物にとって基本的な特性であり、生物システム内でのより巧妙な制御過程とそのための情報処理過程がこの特性の発現にも必須であることはいままでのない。生化学や分子生物学の進展により、これらの基本特性をもたらす物質的基礎が生化学反応にあり、それらの反応機構と調節制御機構が解明されるにつれ、生物は生化学反応を機能素子とする巨大な統合的制御システムで

あることが明らかとなってきた。

## 2. 制御システムとしての生物

現在では、生物を階層構造をもつ巨大な統合的制御システムとみなす立場は生物学においてもかなり一般的となっている。システムを制御、統合するための情報の流れを処理する目的は最終的にはもちろん生命の維持である。この見方は生物学の発展の過程からも当然のことともいえよう。生物とは何か、生命とは何かという生物学の最も根本的な問題に対して、生物学ではその時代の工学的水準を反映する工学システムをモデルとして説明を試みようとしてきたからである。

18 世紀には生物は時計に代表されるような自動機械の一種とみなされ、19 世紀から 20 世紀にかけては、ある種の化学工場と同等であると考えられた。20 世紀後半に入ると、生物を制御系、情報処理系として考える傾向が強くなるが、これも現代の制御工学と情報科学の急速な発展と無縁ではない。もちろん、生物と工学システムとのこのような類似の中でも制御システムとしての見方は歴史的な単なる類似ではなく、生命現象の核心に制御機構そのものが働いているのであり、生物学にとって本質的なものといえる。生命現象における制御およびシステム論的概念の明確化も Wiener のサイバネティクスに由来するのは工学システムの場合と同様である。

根本問題に対する生物学自身の解答は次のようになる。あるシステム（物質組織体）が生物であるためには、すなわち、生命をもつといえるためには、システムが必要とする物質とエネルギーを自ら生成する代謝能、環境の変化に応じて突然変異などによりシステムの構造を変化させる適応進化能、自己と同じシステムを新しく生み出す自己複製能をもつことが必要である。これらの機能を備えた最小のシステムが細胞であり、細胞が生物を定義する最小単位、生物を構成する基本要素といわれるのはこのためである。生命現象はそれらの機能の発現として生物のさまざまなレベルのシステムが起こす各種の挙動を意味することになる。

### 3. ゲノムからプロテオームへ

情報生物学(バイオインフォマティクス)とは情報の流れという観点から生命現象の基本原理を明らかにしようとする学問である。生命を維持するために情報が生物システム内で果している役割とその情報処理機構を解明することが目的である。

バイオインフォマティクスはこれまでヒトゲノムプロジェクトを中心に、ヒトの全てのDNA分子の塩基配列(約30億対)の決定を目指し、最近ついにそれを達成した。セントラルドグマ[DNA(gene) RNA 蛋白質(protein)]に従えば、バイオインフォマティクスの次の目標はプロテオーム研究であり、アミノ酸配列からの蛋白質立体構造形成の過程および3次元構造と機能の関係の解明が本格的に進められ始めている。

ヒトゲノムプロジェクトの成果は蛋白質そのものの解明に直ちに結なるといふ印象を与えた。ところが、プロテオームはゲノムよりもずっと複雑である。DNAの“アルファベット”は4種の塩基[アデニン(A)、チトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)]から成る。それに対し、蛋白質は20種のアミノ酸から構成される。

1つの遺伝子はある特定の蛋白質を形成するのにどのアミノ酸をどの順序で結合してゆくかを指定する。しかし、蛋白質のアミノ酸配列を知ったとしても、その蛋白質がどのような形をもつか、その結果、どのような作用をし、他のどの蛋白質とどう相互作用するかを必ずしも数理的に導き出すことはできない。まず、蛋白質の3次元構造を正確に予測することが現在は難しく、実験的に決定するには多大な経費と時間が必要である。遺伝子は線状の高分子であるのに、蛋白質は線形の高分子であっても、特異的に折り畳まれて予想もつかない3次元構造をとるからである。そのうえ、蛋白質の形が分かったとしても、その機能を予測することは、現在では方法原理もなく、極めて困難である。

さらに、ヒトゲノム解析の結果、ゲノムは約4万の遺伝子を含むとされているが、細胞は何十万もの異なる蛋白質を生成する。明らかに1つの遺伝子は多くの異なる蛋白質を形成している。プロテオームを理解するためには、システム内の全ての蛋白質の特性を知らなければならない。従って、全ての蛋白質の特性を明らかにするプロテオーム研究はヒトゲノムプロジェクトよりずっと困難で、相当の期間を要することとなる。

### 4. バイオインフォマティクスの目標

生化学や分子生物学の進展により、細胞内に存在するほとんど全ての代謝経路について関与する酵素と代謝物質が決定され、それらの代謝過程における位置や相互関係もすべて明らかにされている。また、代謝制御についても、代謝経路の基本的な制御機構が発見され、どの代

謝物質がどの酵素をフィードバック阻害するかも調べあげられている。さらに、プロテオーム研究により、関与する酵素の特性が明らかにされるであろう。しかし、これらはあくまでもシステムの静的構造、構成要素の静的な関係を明らかにしているに過ぎない。

代謝過程が細胞内でどのように機能しているか、生命現象をどのように担い、恒常性をどのようにして保持しているかを解明するためにはシステムの動的挙動を調べなければならない。それには、まず、個々の酵素反応をはじめ、酵素反応系の開放系における動的挙動に関するデータの集積が必須となる。とくに、代謝過程の動的解析には分子レベルのデータが必要である。しかし、開放系における挙動を観測する実験は適当な実験系の設定の困難さなどから、これまでほとんど行われていない。生命現象をそのシステムの挙動として数理科学的に解析することが可能となってきた現在では、数理モデルを用いて簡単な系から複雑な系までの挙動の解析を進め、どのようなデータがどのような実験系から得られるべきかを示す方がバイオインフォマティクスの有効な方向と考えられる。

代謝過程の数理モデルは、システムにおける物質とエネルギーの流れ、およびシステムを制御、統合するための情報の流れを定量的に記述し、システムの分子的構成と機能との関係を記述することを目標とする。動的解析では、システムの挙動の経時変化を反応速度論に基づき表現する数理モデルが基礎となる。数理モデルの解析からシステムの動的挙動や制御特性などが導かれる。解析手法としては、数学的操作とともにコンピュータシミュレーションが威力を発揮する。バイオインフォマティクスの研究の中心が、蛋白質ネットワーク、代謝系(酵素反応系ネットワーク)の構造と機能の関係の解明となったとき、生命現象の基本原則が明らかになっていくであろう。そこでは、数理生物学・計算生物学が有効な研究手法として働いていよう。

### 5. 参 考 図 書

バイオインフォマティクスに関心をもたれた読者は次の図書などを参考にさせていただきたい。

- C. Ezzel: Proteins Rule. Scientific American, **286**(4), 26/33 (2002)
- D. W. Mount: Bioinformatics-Sequence and Genome Analysis. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001) [岡崎康司, 坊農秀雄監訳: バイオインフォマティクス ゲノム配列から機能解析へ. メディカル・サイエンス・インターナショナル (2002) ]
- 北野宏明: システムバイオロジー 生命をシステムとして理解する. 秀潤社 (2001)
- K. Hayashi, N. Sakamoto: Dynamic Analysis of Enzyme Systems. Springer-Verlag/JSSP (1986)