

Journal Club (2023年4月17日)まとめ

担当：大野 聡

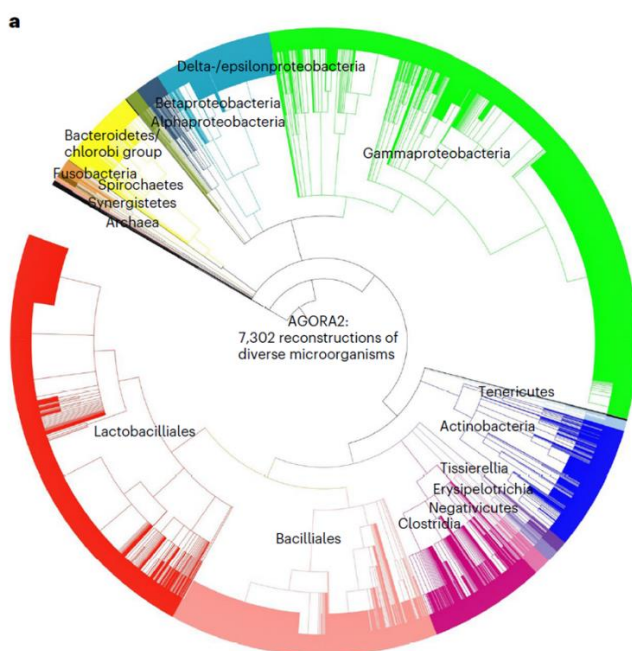
発表論文

Heinken, A., Hertel, J., Acharya, G., Ravcheev, D. A., Nyga, M., Okpala, O. E., Hogan, M., Magnúsdóttir, S., Martinelli, F., Nap, B., Preciat, G., Edirisinghe, J. N., Henry, C. S., Fleming, R. M. T., & Thiele, I. (2023). Genome-scale metabolic reconstruction of 7,302 human microorganisms for personalized medicine. *Nature Biotechnology*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01628-0>

Published: 19 January 2023.

論文の概要

- ヒトの腸内細菌叢は、様々な医薬品の有効性と安全性に影響を与える。腸内細菌叢の影響は個人ごとに異なるため、腸内細菌叢の代謝を取り入れた精密医療には、腸内細菌叢の菌株および分子レベルの解像度を持った代謝の計算機モデリングが必要である。
- 著者らは AGORA2 というツールを開発し、ヒトの腸内細菌叢 7032 株について、ゲノムスケールでの代謝の constraint-based モデルを再構築した (図 1)。
- AGORA2 によって再構築されたモデルは、実験的に観察される代謝物の取り込みや分泌を 0.72 から 0.84 の正確さで説明でき、先行研究の他の手法よりも優れていた。
- 大腸菌患者と対象者の合計 617 名に対して、被験者ごとの腸内細菌組成を反映したモデルを作成することで、個人ごとに薬剤変換能の違いを表現した。(図 2)



Feature	No. in AGORA2 (AGORA 1.03)
Reconstructed strains	7,302 (818)
Phyla	25 (15)
Classes	39 (27)
Order	81 (51)
Families	163 (106)
Genera	483 (258)
Species (characterized)	1,235 (641)
Species (uncharacterized)	503 (52)
Human-associated	7,175
Mouse-associated	127
PubSEED/KBase database	4,411
Literature research	1,181 (+817)
Personal communication	132
Forster et al. (2019) resource	761

Feature	Refined	Draft
Reactions	1,723.13 ± 817.14	1,306.43 ± 368.19
Metabolites	1,538.67 ± 685.08	1,238.41 ± 327.17
Genes	906.71 ± 336.49	944.79 ± 396.89
Compartments	c, e, p	c, e
Growth on UM (aerobic)	7,302 (100%)	7,302 (100%)
Growth on UM (anaerobic)	7,302 (100%)	5,629 (77%)
Growth on CM (aerobic)	7,302 (100%)	1,971 (27%)
Growth on CM (anaerobic)	7,294 (100%)	1,736 (24%)
ATP flux on CM (aerobic)	75.74 ± 37.55	872.2 ± 291.92
ATP flux on CM (anaerobic)	48.82 ± 27.61	863.37 ± 300.09

Feature	No. strains with available data	Percentage of strains agreeing with data	
		Refined	Draft
Bile acid metabolism	228	100.00%	0.00%
Carbon sources	6,838	99.99%	4.14%
Drug metabolism	5,373	99.72%	0.00%
Fermentation pathways	6,210	99.94%	0.71%
Growth on defined media	4,667	99.70%	0.84%
Metabolite secretion	4,117	96.55%	9.36%
Metabolite uptake	3,997	99.40%	13.08%
Putrefaction pathways	393	99.75%	1.78%

図 1. AGORA2 で再構築されたヒト腸内細菌叢の constraint-based モデルの概要

- 再構築された 7302 株の分類。
- 再構築した 7,302 株の分類階級。
- 再構築されたモデルの特徴。Western diet に基づく合成培地 (CM) および Unlimited medium (UM) での増殖の予測性能が、manual refinement 前のドラフトモデルよりも向上している。
- 文献データとの整合性。再構築されたモデルは 99% 以上の正確さで、文献データにおける薬剤代謝能や培地での増殖能などが一致している。

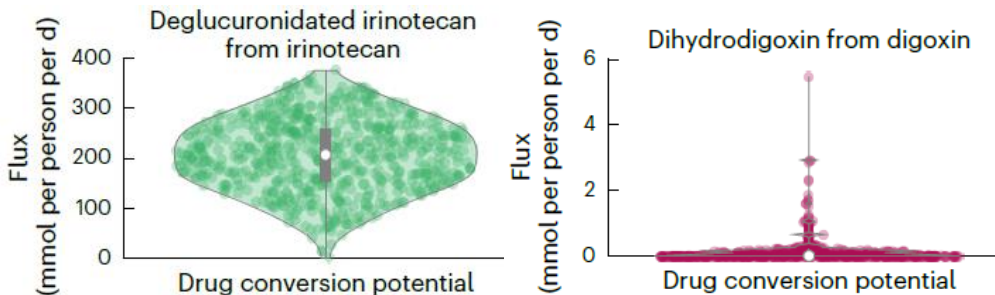


図 2. 617 名の被験者における薬剤変換能の違い

抗がん剤であるイリノテカンについては、どの被験者も一定の変換能が見られる。一方で、強心配糖体であるジゴキシンは、ほとんどの被験者では変換能は見られないが、一部の被験者では変換能が見られるため、このような被験者にはジゴキシンの効果が得られにくい。

議論した内容

- 基本的にこの論文で一番価値が高いのは、腸内細菌叢の constraint-based モデルを再構築したところ。個人ごとの薬剤変換能の違いを表現するモデルにはなっているが、それによって生物学的に価値の高い知見が得られたわけではない。とはいえ、モデルを作ったというだけでは Nature Biotechnology のようなインパクトの雑誌には掲載されない。
- メタゲノムをもとに腸内細菌叢のモデリングが行われるが、個々の種のゲノムをもとに個々の種のドラフトモデルを作るボトムアップのアプローチと、まず全種を包含した universal なモデルを作った後に、個々の種のゲノムに合わせて、universal なモデルに含まれる遺伝子を削るトップダウンのアプローチがある。この論文は前者のアプローチ。ドラフトのモデルではあまり性能が良くなかったところを見ると、まだまだ自動化は不十分でマニュアルでの調整が重要な分野なのかもしれない。
- 疾患に特徴的な腸内細菌叢の変化はよく見られる。ただし、ホストと腸内細菌叢の相互作用が存在するため、疾患と腸内細菌叢に統計的な関係性が見られたとしても、因果関係 (腸内細菌叢の変化が疾患を悪化させる、など) を見出すことは難しいだろう。
- 現在は医学以外をバックグラウンドに持つメンバーも多いので、AI システム医科学分野として研究を進めるには、疾患や薬剤について勉強し知識をさらに増やす必要があるだろう。