

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)
2. 補助事業課題名：構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化 (構造生命科学データクラウドにおける蛋白質構造データ解析関連技術の開発と支援)
3. 研究開発代表者：国立大学法人お茶の水女子大学 基幹研究院 自然科学系 准教授 近藤 るみ
4. 研究開発の成果

本研究開発では、創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品等に結びつける革新的プロセスを実現するために、情報拠点が結束し全体としてわが国の創薬プロセス等に活用可能な情報基盤を整備し、積極的に共同研究の支援や外部利用の促進をすることによって、創薬等支援技術基盤の確立を行うことを目的としている。この目的を達成するため、情報拠点の分担機関として、ホモロジーモデリング法を用いたタンパク質立体構造予測の高度化と、マルチスケールモデリング (単体-複合体-超分子) 技術を開発することとしている。これらの技術高度化を達成することで、タンパク質構造のコンピュータ解析を支援することをめざした。

上記目標のもと、平成 27 年度は以下の事項を達成した。

(1) 立体構造にもとづくタンパク質機能解析ツールの開発と提供による支援：当該研究室で開発したタンパク質の立体構造にもとづく計算科学的手法を駆使し、機能解析のターゲットとなるタンパク質と相互作用する他のタンパク質や低分子との複合体構造を推定するツールを用いて、タンパク質の機能解析の提供による支援を実施した。その結果、植物酵素である DOPA の活性部位の構造を推定することができた (Takahashi et al., 2015)。さらに、疾患原因遺伝子がコードするタンパク質のひとつのアミノ酸残基変異による機能への影響を、立体構造を用いて推定することができた (Hijikata et al., 2015)。

発表論文：

Biochemical Analysis of *Phytolacca* DOPA Dioxygenase. Takahashi, K., Yoshida, K., Yura, K., Ashihara, H., Sakuta, M. *Natural Product Communications*, 2015, **10**, 717-719.

Structural and functional analyses of Barth syndrome-causing mutations and alternative splicing in the tafazzin acyltransferase domain. Hijikata, A., Yura, K., Ohara, O., Go, M. *Meta Gene*, 2015, **4**, 92-106.

(2) 立体構造解析充足度データベースの開発による支援：ゲノムから推定される全タンパク質のうち、どのタンパク質の立体構造が不明かを自動的に調べてデータベース化する及び低分子との複合体で立体構造が決まっているかを自動的に調べてデータベース化するシステムを開発した。その結果、ヒトゲノムにコードされている水溶性タンパク質のうち約 40% 弱の立体構造が明らかになっており、膜タンパク質においても 35% 程度が明らかになっていることがわかった。その上で、この比率を今後短時間で高めるためには、次に決定すべきタンパク質の構造が、KIR2DL3 の細胞質ドメインであることをデータベースから見出すことができた。なお、このタンパク質は単体では立体構造が不安定である可能性が高いが、PTPN6/11 との複合体で結晶化することで安定な構造が得られる可能性が高いこともわかった。これらのデータは公開済みであり、平成 28 年度には全体の最新データをわかりやすい形で公開し、広く支援する計画となった。さらに、このデータベース開発の一環として、PDI S 事業の主に高度化にもとづいて発表された論文を登録し自動公開するシステムを構築することができた。

(3) ホモロジーモデリング法を用いたタンパク質立体構造予測の高度化：ホモロジーモデリング用ツールの高度化として、当該研究室で開発してきたアラインメント方法及びテンプレート検索方法を完成させ支援に提供した。創薬のターゲットとなるタンパク質の立体構造を一望できるようにするために、ホモロジーモデリングのパイプラインを、高度好熱菌の全タンパク質と放射線耐性菌の全タンパク質に適用し、ツールのテストを実施することができた。テンプレート不足により、全タンパク質の立体構造を組み上げることができなかつたため、タンパク質の構造予測が必要であることがわかった。

(4) マルチスケールモデリング（単体-複合体-超分子）技術の開発：複数のサブユニットから構築される四次構造の構造構築方法とタンパク質と低分子の複合体構造を高精度で得るための方法の開発を継続した。その結果ステロイド分子（低分子）がタンパク質とどのように相互作用するのかを分類することができ（Hori-Tanaka, Yura, et al., 2015）、そのデータを用いて、核内受容体に、非ステロイド分子が結合する構造を推定することができた（Inoue et al., 2015）。なおこの研究は、制御拠点との共同論文として発表することができた。また、超分子複合体の構造構築として、mRNA の polyA 化に関与する超分子 CPSF の立体構造をその単体（タンパク質, mRNA, アデニンなど）から組み上げる技術を確認し、CPSF の全体構造を推定することができた（Aoto, Yura, 2015）。

発表論文：

Structural classification of steroid-binding sites on proteins by coarse-grained atomic environment and its correlation with their biological function. Hori-Tanaka, Y., Yura, K., Takai-Igarashi, T., Tanaka, H. *Steroids*, 2015, **96**, 81-88.

Design and synthesis of 4-benzyl-1-(2H)-phthalazinone derivatives as novel androgen receptor antagonists. Inoue, K., Urushibara, K., Kanai, M., Yura, K., Fujii, S., Hashimoto, Y., Ishigami-Yuasa, M., Mori, S., Kawachi, E., Matsumura, M., Hirano, T., Kagechika, H., Tanatani, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, **102**, 310-319.

Case study on the evolution of hetero-oligomer interfaces based on the differences in paralogous proteins. Aoto, S., Yura, K. *Biophysics and Physicobiology*, 2015, **12**, 103-116.