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：実験データを取り入れたフレキシブル・ドッキングによるタンパク質複合体解析パイプラインの構築、支援と高度化

3. 研究開発代表者：国立大学法人大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授 Daron Standley

4. 研究開発の成果：

【支援】

これまで 16 の研究室の支援を行い、全体として非常に成功だったと言える。（北大：稲垣先生、東大：植松先生、京大：小柳先生、竹内先生、東工大：松田先生、奈良先端大：河合先生、千葉大：鈴木先生、神戸大：若井先生、阪大：岸本先生、審良先生、坂口先生、松浦先生、菊地先生、山本先生、黒崎先生、菊谷先生）

上記の支援のうち、およそ半分程度で複数の支援が行われたか、継続中である。論文は多くが Cell 等国際的に有力な雑誌へ掲載されており、我々が支援を通じて科学的に重要な多くの研究に貢献できたことを表している。なお、出版済み論文に加え、以下の 4 件で論文準備中、または投稿済みである。（菊谷先生、坂口先生、松田先生、小柳先生）

高度化で開発されたフレキシブルドッキングパイプラインを始め、抗体構造モデリングソフトウェア、RNA 結合サイト予測ソフトウェア等は web ツールとして公開した。また、これらの使用手順等を記述した wiki サポートページを用意し、構造バイオインフォマティクスに興味のある非専門家が利用できる環境を整えた。加えて、アカデミアの実験系研究室、製薬企業等にて多数セミナーを開催し、それらツールの紹介と、構造バイオインフォマティクスを研究に取り入れてもらうための事例紹介等を行い、周知に努めた。

支援のニーズに配慮し、我々は当初予定していた NMR データの解析、それを用いたドッキング等支援の量を減らし、ニーズの多かったタンパク質-核酸相互作用の高度化と支援を行った。また、抗体構造予測コンテストでの成功に基づき、抗体に関連するバイオインフォマティクスツールの開発及び支援を拡大した。

【高度化】

我々のドッキング、および 3 次元構造モデリングパイプラインは当初目標を越える成果を生み出した。以下は鍵となる開発成果である。

1. 世界的にも広く利用されている多重配列アライメント (MSA) ソフトウェアの MAFFT は、構造データを組み合わせること、および独自のアルゴリズム開発によって、配列データの取り扱い精度がさらに向上した。（Katoh and Standley MBE (2014), Katoh and Standley Bioinformatics (2016)）

2. 上記 MSA のデータを利用して、超高精度 RNA、DNA 結合サイト予測を含む、ビッグデー

タ統計解析、機械学習に基づく力場を開発した。第三者によるベンチマークが行われ、RNA 結合サイト予測、アミノ酸側鎖モデリングで類似ソフトウェア中、最も精度が高いと評価された。(Li et al. NAR (2014), Liang et al J. Chem. Theory Comput. (2012))

3. 核酸とタンパク質との高速な疎視化フレキシブルドッキングパイプラインを構築した。(Hall et al Analytical biochemistry (2014), Li et al in preparation)

4. 抗体配列から 3 次元構造予測を行うパイプラインを構築した。これは、抗体構造予測コンテストにて最高位を獲得した技術をもとに、精度を落とすことなく自動化したものである。(Yamashita et al Bioinformatics (2014), Shirai et al, Proteins (2014))

NMR 化学シフトデータだけでなく、ツーハイブリッド法等を用いた変異実験のデータ等を取り入れることで、様々な実験技術とフレキシブルドッキングパイプラインを組み合わせ、より高精度なドッキング結果を得ることが可能になった。RNA/DNA-タンパク質ドッキングへの拡張も行なった。一方で、1 本鎖 RNA のように非常に柔軟な構造を持つ分子に対応するため、これまでとは全く異なる発想(機械学習によるドッキングスコア+疎視化分子動力学シミュレーション)に基づくフレキシブルドッキングパイプラインの構築を行った。(上記 3) さらに、抗体構造モデリングと次世代シーケンシングを組み合わせた解析技術などを開発した。これらの技術は本プラットフォーム事業が掲げる創薬等の研究開発を進める上で重要で、かつ構造情報を用いることで初めてアンメットニーズが満たされるものであり、高度化と並行して最先端の創薬、創薬志向研究への支援として提供された。

抗体に関連するプロジェクトは創薬において非常に重要である。フレキシブルドッキングパイプラインと抗体モデリングを組み合わせ、抗 DNA 自己抗体と DNA との複合体構造を非常に高精度に予測することに成功した。(論文準備中)また、免疫学者らとの共同研究を通じ、我々の抗体パイプラインを抗体配列次世代シーケンシングと組み合わせることで、抗体の機能を予測することが可能になりつつある。これにより、これまで明らかにされてこなかった免疫レパトアの全体像が明らかになる等、免疫学の基礎研究への貢献が期待される。また病気特有抗体群の発見等を通じて、治療の個別化が必要な、橋渡し研究、臨床研究のニーズに応える基本技術の一つになることが期待できる。