

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業) 補助事業成果報告書

I. 基本情報

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）
Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research
(Platform for Drug discovery, Informatics, and Structural life science)

補助事業課題名：（日本語）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）
（英語） Development, Promotion and Advancement of Data-Cloud for
Structural Life Science (Development and support of protein
structural data analysis methods for the data-cloud of structural
life science)

補助事業担当者（日本語）お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 准教授 近藤るみ
所属 役職 氏名：（英語） Rumi Kondo, Associate Professor,
Graduate School of Humanities and Sciences, Ochanomizu University

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

- (1) 日本女子大学和賀祥教授らが機能解析をすすめている真核生物の複製開始タンパク質の機能部位 (DNA 結合部位) の立体構造をモデリングし、機能に重要なアミノ酸残基を推定することで、機能解析ができた (Hoshina, S. et al. *Journal of Biological Chemistry*, 2013)。
- (2) 埼玉県立がんセンター赤木究教授らがガンの診断と治療のために集積した遺伝子変異とガンの関連データを、ガン原因遺伝子がコードするタンパク質の立体構造と関連づける研究を実施し、ガンの原因になるアミノ酸残基の変異がそのアミノ酸残基の立体構造上の位置と強く関連していることを見いだした (Terui, H. et al. *Journal of Biomedical Science*, 2013)。

- (3) 鳥取大学檜垣克美准教授らの開発した低分子がそのターゲットタンパク質にどのように相互作用するのかを複合体構造のモデリングによって推定し、その構造を計算機で解析した (Takai, T. et al. *Molecular Therapy*, 2013)。
- (4) 国立遺伝学研究所吉田真明研究員らが同定したイカ転写因子の選択的スプライシング産物をホモロジーモデリングし、その立体構造推定を支援した (Yoshida, M. et al. *Scientific Reports*, 2014)。
- (5) 大阪大学増井良治准教授らが解析した高度好熱菌 *Thermus thermophilus* のプロテオームリン酸化データを、タンパク質立体構造のホモロジーモデリングの手法を用いてあてはめ、その影響を解析した (Masui, R. et al. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2014)。
- (6) 東京大学田之倉優教授 (解析拠点分担者) らが明らかにした Dynein タンパク質の微小管結合ドメインにおいて、微小管と結合するアミノ酸残基を推定することで、その結合様式を明らかにする研究を実施した (Kato, Y.S. et al. *Structure*, 2014)。
- (7) お茶の水女子大学作田正明教授らが同定した植物のジオキシゲナーゼ遺伝子がコードするタンパク質のホモロジーモデリングをし、特に活性部位周辺のループ構造を計算機で解析した (Takahashi, K. et al. *Natural Product Communications*, 2015)。
- (8) 長浜バイオ大学小倉淳准教授らが生物系統樹にもとづき推定した数億年前のタンパク質を、そのアミノ酸配列から立体構造をホモロジーモデリングし、DNA との結合様式を推定した (Kamijyo, A. et al. *Gene*, 2015)。
- (9) 長浜バイオ大学土方敦司助教らが解析を進めている Barth Syndrome 原因遺伝子がコードするタンパク質の立体構造変化に関して、ホモロジーモデリングによって構造変化を解析した (Hijikata, A. et al. *Meta Gene*, 2015)
- (10) 東京医科歯科大学田中博教授らが進めているタンパク質とステロイド分子との網羅的相互作用解析において、複合体立体構造が明らかになっているステロイド結合タンパク質をすべて収集し、その機能実現様式がどのようになっているか明らかにするための分類解析を実施した (Hori-Tanaka, Y. et al. *Steroids*, 2015)。
- (11) お茶の水女子大学棚谷綾准教授ら (本プロジェクト制御拠点分担者も含む) が新たに見出した、核内受容体に結合する非ステロイド分子が、核内受容体にどのように構造で結合しているのかを、in silico ドッキングの手法で推定した (Inoue, K. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015)。

- (1) In the collaborative work with Prof Waga at Japan Women's Univ., comparative modelling of a part of the eukaryotic origin recognition complex proteins was accomplished. Functionally important amino acid residues were identified (Hoshina, S. et al. *Journal of Biological Chemistry*, 2013).
- (2) In the collaborative work with Prof. Akagi at Saitama Cancer Center, mutations gathered from the cancer patients were mapped on to the protein three-dimensional structures and found that the location of cancer-causing mutations and their properties in protein three-dimensional structures had correlation (Terui, H., et al. *Journal of Biomedical Science*, 2013).

- (3) In the collaborative work with Prof. Higaki at Tottori Univ., the binding pose of the new ligand built by the group to the target protein was predicted and the way to modified the ligand was suggested (Takai, T. et al. *Molecular Therapy*, 2013).
- (4) In the collaborative work with Dr. Yoshida at National Institute of Genetics, the three-dimensional structure of the product of the splicing variant in the gene of squid transcription factor was predicted. (Yoshida, M. et al. *Scientific Reports*, 2014).
- (5) In the collaborative work of Prof. Masui at Osaka Univ., the data of whole phosphorylation data in *Thermus thermophiles* was applied to the protein three-dimensional structures and the effect of phosphorylation to the protein structure was computationally analyzed (Masui, R. et al. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2014).
- (6) In the collaborative work of Prof. Tanokura at Univ. of Tokyo (one of the members in PDIS), the three-dimensional structure of the domain of Dynein was solved and its functionally important residues were computationally predicted (Kato, Y.S. et al. *Structure*, 2014).
- (7) In the collaborative work of Prof. Sakuta at Ochanomizu Univ., comparative modelling of plant dioxygenase was performed and the importance of the structure of loops around the catalytic site was identified (Takahashi, K. et al. *Natural Product Communications*, 2015).
- (8) In the collaborative work of Prof. Ogura at Nagahama Institute of Bio-Science and Technology, three-dimensional structures of proteins existed in 100 million or more years ago were modelled and their DNA-binding capability was computationally predicted (Kamijyo, A. et al. *Gene*, 2015).
- (9) In the collaborative work of Dr. Hijikata at Nagahama Institute of Bio-Science and Technology, the structure of the protein coded by the causative gene of Barth Syndrome was predicted and the effect of mutations to the structure was predicted (Hijikata, A. et al. *Meta Gene*, 2015).
- (10) In the collaborative work of Prof. Tanaka at Tokyo Medical and Dental Univ., protein-steroid interaction mode in three-dimension was extensively analyzed and the binding mode was classified (Hori-Tanaka, Y. et al. *Steroids*, 2015).
- (11) In the collaborative work of Prof. Tanatani at Ochanomizu Univ., the new ligand for the nucleic receptor that does not have steroid backbone was docked to the nucleic receptor protein and its binding mode was predicted (Inoue, K. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌21件）

1. Aguilar-Moncayo, M., Takai, T., Higaki, K., Mena-Barragan T., Hirano, Y., Yura, K., Li, L., Yu, Y., Ninomiya, H., Garcia-Moreno, M.I., Ishii, S., Sakakibara, Y., Ohno, K., Nanba, E., Ortiz Mellet, C., Garcai Fernandez, J.M., Suzuki, Y. Tuning glycosidase inhibition through

- aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM1 gangliosidosis. *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 6514-6516.
2. Kobayashi, E., Yura, K., Nagai, Y. Distinct Conformation of ATP Molecule in Solution and on Protein. *BIOPHYSICS*, 2013, **9**, 1-12.
 3. Takai, T., Higaki, K., Aguilar-Moncayo, M., Mena-Barragan, T., Hirano, Y., Yura, K., Yu, L., Ninomiya, Garcia-Moreno, H.M.I., Sakakibara, Y., Ohno, K., Nanba, E., Mellet, C.O., Fernandez, J.M.G., Suzuki, Y. A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Molecular Therapy*, 2013, **21**, 526-532.
 4. Terui, H., Akagi, K., Kawame, H., Yura, K. CoDP: predicting the impact of unclassified genetic variants in MSH6 by the combination of different properties of the protein. *Journal of Biomedical Science*, 2013, **20**, 25.
 5. Hoshina, S., Yura, K., Teranishi, H., Kiyasu, N., Tominaga, A., Kadoma, H., Nakatsuka, A., Kunichika, T., Obuse, C., Waga, S. Human Origin Recognition Complex Binds Preferentially to G-Quadruplex-Preferable RNA and Single-Stranded DNA. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, **288**(42), 30161-300171.
 6. Terui, H., Tachikawa, T., Kakuta, M., Nishimura, Y., Yatsuoka, T., Yamaguchi, K., Yura, K., Akagi, K. Molecular and clinical characteristics of MSH6 germline variants detected in colorectal cancer patients. *Oncology Reports*, 2013, **30**(6), 2909-2916.
 7. Masui, R., Takahata, Y., Inoue, M., Iio, Y., Okanishi, H., Kim, K., Nakagawa, N., Yura, K., Kuramitsu, S. Structural insights of post-translational modification sites in the proteome of *Thermus thermophilus*. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2014, **15**(3), 137-151.
 8. Yoshida, M., Yura, K., Ogura, A. Cephalopod eye evolution was modulated by the acquisition of Pax-6 splicing variants. *Scientific Reports*, 2014, **4**, 4256.
 9. Kawai, Y.L., Yura, K., Shindo, M., Kusakabe, R., Hayashi, K., Hata, K., Nakabayashi, K., Okamura, K. Complete genome sequence of the mitochondrial DNA of the river lamprey, *Lethenteron japonicum*. *Mitochondrial DNA*, 2014, doi:10.3109/19401736.2013.861432.
 10. Kato, Y.S., Yagi, T., Harris, S.A., Ohki, S., Yura, K., Shimizu, Y., Honda, S., Kamiya, R., Burgess, S.A., Tanokura, M. Structure of the microtubule-binding domain of flagellar dynein. *Structure*, 2014, **22** (11) 1628-1638.
 11. Kamijyo, A., Yura, K., Ogura, A. Distinct evolutionary rate in the eye field transcription factors found by estimation of ancestral protein structure. *Gene*, 2015, **555** (2), 73-79.
 12. Kuppuraj, G., Kruise, D., Yura, K. Conformational behaviour of flavin adenine dinucleotide: Conserved stereochemistry in bound and free states. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2015, **118** (47), 13486-13497.
 13. Hori-Tanaka, Y., Yura, K., Takai-Igarashi, T., Tanaka, H. Structural classification of steroid-binding sites on proteins by coarse-grained atomic environment and its correlation with their biological function. *Steroids*, 2015, **96**, 81-88.
 14. Hijikata, A., Yura, K., Ohara, O., Go, M. Structural and functional analyses of Barth syndrome-causing mutations and alternative splicing in the tafazzin acyltransferase domain. *Meta Gene*, 2015, **4**, 92-106.
 15. Takahashi, K., Yoshida, K., Yura, K., Ashihara, H., Sakuta, M. Biochemical Analysis of *Phytolacca* DOPA Dioxygenase. *Natural Product Communications*, 2015, **10**, 717-719.

16. 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. Design and synthesis of 4-benzyl-1-(2H)-phthalazinone derivatives as novel androgen receptor antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **102**, 310-319.
17. Aoto, S., Yura, K. Case study on the evolution of hetero-oligomer interfaces based on the differences in paralogous proteins. *Biophysics and Physicobiology*, 2015, **12**, 103-116.
18. Suzuki, Y., Yura, K. Conformational shift in the closed state of GroEL induced by ATP-binding triggers a transition to the open state. *Biophysics and Physicobiology*, 2016, **13**, 127-134.
19. Gojobori, T. Ikeo, K., Katayama, Y., Kawabata, T., Kinjo, AR., Kinoshita, K., Kwon, Y., Migita, O., Mizutani, H., Muraoka, M., Nagata, K., Omori, S., Sugawara, H., Yamada, D, Yura, K. VaProS: A Database-Integration Approach for Protein/Genome Information Retrieval. *Journal of Structural and Functional Genomics*, 2016, **17** (4), 69-81.
20. Masakiyo, Y., Ogura, A., Ichihara, K., Yura, K., Shimada, S. Candidate key genes for low-salinity adaptation identified by RNA-seq comparison between closely related *Ulvarian* species in marine and brackish waters. *Algal Resources*, 2017, **9**(2), 61-76.
21. Mizutani, H., Sugawara, H., Buckle, A.M., Sangawa, T., Miyazono, K., Ohtsuka, J., Nagata, K., Shijima, T., Nosaki, S., Xu, Y., Wang, D., Hu, X., Tanokura, M., Yura, K. REFOLDdb: a new and sustainable gateway to experimental protocols for protein refolding. *BMC Structural Biology*, 2017, **17**, 4 (8 pages).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. MSH6 ミスセンスバリエーションの意義予測ツール - MAPP-VIVI (MAPP for variants in MSH6) の開発、口頭、照井宏子, 由良敬, 角田美穂, 川目裕, 赤木究、第36回日本遺伝カウンセリング学会大会、2012/6/9, 国内。
2. MSH6 の新規ミスセンスバリエーションに対する in silico 解析を用いた評価、口頭、照井宏子, 由良敬, 角田美穂, 川目裕, 赤木究、第18回日本家族性腫瘍学会学術集会、2012/6/15, 国内。
3. Database analysis of the degree of protein conformational changes in RNA-protein interactions、口頭、Chihiro Kubota, Kei Yura、第50回日本生物物理学会年会、2012/9/22, 国内。
4. A trial to predict DNA-binding residues and their target sequences of transcription factors、口頭、Ayumi Numazawa, Kei Yura、第2回モデル生物丸ごと一匹学会、2012/9/28, 国内。
5. ヒト ORC の G-rich RNA 結合活性とその複製開始点形成への関与の可能性、ポスター、保科祥子、由良敬、寺西帆奈美、門間遥、中塚彩花、和賀祥、第35回日本分子生物学会大会、2012/12/11, 国内。
6. Convergent evolution of substrate recognition mechanisms in plant N-methyltransferase. ポスター、Shiori Kubota, Kei Yura、第35回日本分子生物学会大会、2012/12/11, 国内。
7. A new and fast method to detect a molecular tunnel in proteins、ポスター、Midori Yano, Kei Yura、ABA Jeju 2013、2013/5/28, 国外。

8. Prediction of DNA-binding Sites on Transcription Factors and Their Target DNA Sequences、口頭、Ayumi Numazawa, Kei Yura, ABA Jeju 2013, 2013/5/28, 国外.
9. 立体構造情報を利用したタンパク質の機能推定、口頭、由良敬、第13回日本蛋白質科学会年会、2013/6/12, 国内.
10. mRNA切断ポリアデニル化特異因子複合体構成サブユニットの構造推定、ポスター、青砥早希、由良敬、第13回日本蛋白質科学会年会、2013/6/12, 国内.
11. Enzyme structural effects on Flavin Adenine Dinucleotide conformation, ポスター、Gopi Kuppuraj, Kei Yura, DrugDesign2013, 2013/9/3, 国外.
12. ゲノム塩基配列の変異と表現系の変化をつなぐタンパク質立体構造の変化、口頭、由良敬、照井宏子、日本農芸化学会2014年度大会、2014/3/30、国内.
13. mRNA切断ポリアデニル化特異因子複合体の3次元構造推定、ポスター、青砥早希、由良敬、第36回日本分子生物学会大会、2013/12/6, 国内.
14. 遺伝的変異の影響をタンパク質の構造から推定する、口頭、由良敬、照井宏子、第32回白金シンポジウム、2014/2/5, 国内.
15. Toward a Computational Assessment of the Effect of Amino Acid Variation to Protein Structure and Function - Case Study on a Few Enzymes、口頭、Kei Yura、第52回日本生物物理学会年会、2014/9/26、国内.
16. An integrated web tool for PCR primer design、ポスター、Ai Iwasaki, Kei Yura、第3回生命医薬情報連合大会、2014/10/2、国内.
17. タンパク質のビッグデータを計算機で解析することでどういうことがわかるのか?、口頭、由良敬、都医学研セミナー、2015/5/27、国内.
18. Prediction and its application of N-linked glycosylation sites from amino acid sequences、口頭、Yuki Hirano, Kei Yura、ABA2015, 2015/5/11, 国外.
19. タンパク質の立体構造予測の現状と課題、口頭、由良敬、第364回CBI学会研究会、2015/6/22, 国内.
20. Improvement in the prediction of RNA interface in RNA-binding protein、口頭、Kei Yura、第53回日本生物物理学会年会、2015/9/13、国内.
21. 動物細胞のDNA複製開始点の確立機構の解明に向けて、口頭、和賀祥、山崎翠、塚澤真衣、鈴木香菜、女部田寛子、寺西帆奈美、太田黒恵美、弓井絵利夏、由良敬、保科祥子、BMB2015、2015/12/1, 国内.
22. ヒトストラクチャーームデータからわかる構造未決定領域の特徴、口頭、岩崎愛、由良敬、第5回日本生物物理学会関東支部会、2016/3/10、国内.
23. Gene expression profiling of migrating excitatory neurons during mouse neocortical development、ポスター、Chiaki Maruyama, Minori Ohshima, Kei Yura, Nobuaki Maeda, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016/7/21、国内.
24. タンパク質複合体界面における「からまった」構造は何を意味するのか?、口頭、由良敬、中川真理子、ヘイワード・スティーブソン、第89回日本生化学会大会、2016/9/27、国内.
25. ヒトORC2におけるORCA結合領域の同定、ポスター、石川友紀、及川郁子、坂井実華、由良敬、小布施力史、和賀祥、MBSJ2016、2016/12/4、国内.

26. 発生期大脳皮質における新生興奮性ニューロンの移動と細胞外基質制御、ポスター、丸山千秋、大島実莉、由良敬、前田信明、MBSJ2016、2016/12/4、国内.
27. プリン生合成系の成り立ち—全酵素の俯瞰的な構造比較から—、口頭、塩生真史、郷通子、由良敬、MBSJ2016、2016/12/2、国内.
28. UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼの動的構造に基づく疾患原因変異の解析、口頭、伏見麻由、Steven Hayward、由良敬、第6回日本生物物理学会関東支部会、2016/3/13、国内.
29. タンパク質構造情報を用いたインフルエンザウイルス・ヘマグルチニンの受容体指向性解析、口頭、奥田萌、横山勝、佐藤裕徳、由良敬、第6回日本生物物理学会関東支部会、2016/3/13、国内.
30. 光回復酵素の機能発現に重要なアミノ酸残基部位の探索、口頭、山田大智、由良敬、第6回日本生物物理学会関東支部会、2016/3/13、国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 生物物理って何をやるの？、由良敬、女子中高生夏の学校2012、2012/8/11、国内.
2. 日本生物物理学会における男女共同参画の取り組み、由良敬、第10回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム、2012/10/7、国内.
3. タンパク質構造の相互作用に何を見るか、由良敬、生物物理若手の会夏の学校、2014/8/11、国内.

(4) 特許出願

該当なし