

21世紀COEプログラム

ゲノム科学の知的情報基盤・ 研究拠点形成



Kyoto University
21st Century COE Program
Genome Science
<http://www.bic.kyoto-u.ac.jp/COE/>

連絡先

京都大学化学研究所
バイオインフォマティクスセンター COE事務局
〒611-0011 京都府宇治市五ヶ庄
TEL 0774-38-3270 FAX 0774-38-3269
E-mail: coe@bic.kyoto-u.ac.jp

京都大学大学院
薬学研究科 21COE拠点室
〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町
TEL 075-753-9274 FAX 075-753-9275



Kyoto University
21st Century COE Program
Genome Science

組織

21世紀COEプログラム ゲノム科学の知的情報基盤・研究拠点形成

拠点リーダー

金久 實
化学研究所バイオインフォマティクスセンター・センター長・教授

事業推進担当者

[環境ゲノミクス]

金久 實 化学研究所バイオインフォマティクスセンター・センター長・教授
藤 博幸 化学研究所バイオインフォマティクスセンター・特任教授
川崎 敏祐 薬学研究科生命薬科学専攻・教授
加藤 博章 薬学研究科創薬科学専攻・教授
大高 章 薬学研究科創薬科学専攻・助教授

[ケモゲノミクス]

藤井 信孝 薬学研究科創薬科学専攻・教授
富岡 清 薬学研究科創薬科学専攻・教授
竹本 佳司 薬学研究科創薬科学専攻・教授
阿久津達也 化学研究所バイオインフォマティクスセンター・教授
馬見塚 拓 化学研究所バイオインフォマティクスセンター・特任助教授

[薬理ゲノミクス]

辻本 豪三 薬学研究科創薬科学専攻・教授
乾 賢一 医学部附属病院薬剤部・教授
金子 周司 薬学研究科生命薬科学専攻・教授
五斗 進 化学研究所バイオインフォマティクスセンター・助教授

環境
ゲノミクス

ケモ
ゲノミクス

薬理
ゲノミクス

はじめに

ゲノム科学の 知的情報基盤・研究拠点形成

拠点リーダー: 金久 寛(京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター)



ゲノム科学は、ゲノムの情報から細胞・個体・生態系レベルでの高次生命現象の全体像を明らかにしていく、21世紀の新しい生命科学です。その中核となるのがバイオインフォマティクスで、個々の部品(遺伝子・分子)の集まりから生命の情報システムを再構築する概念と方法論が開発されてきました。これからのゲノム科学においては、とくに医療や産業への応用を目指したゲノム科学においては、個体や生態系を複雑な情報システムとしてとらえ、システムと環境との相互作用の観点から、ヒトの健康や地球環境の保全を考えていく必要があります。

本拠点ではそのために、ゲノム情報だけでなくケミカル情報の重要性を考慮し、従来からのゲノム情報の系統的解析(薬理ゲノミクス)に加えて、ケミカル情報の系統的解析(ケモゲノミクス)、およびゲノム情報とケミカル情報の関連解析(環境ゲノミクス)の方法論を開拓し、これら3つの先端研究領域を横断的につないだ研究拠点作りを行っています。同時に、バイオインフォマティクスの高度専門教育と副専攻教育、KEGGを中心とした知識集約型データベース構築による国際的な情報基盤整備を行っています。

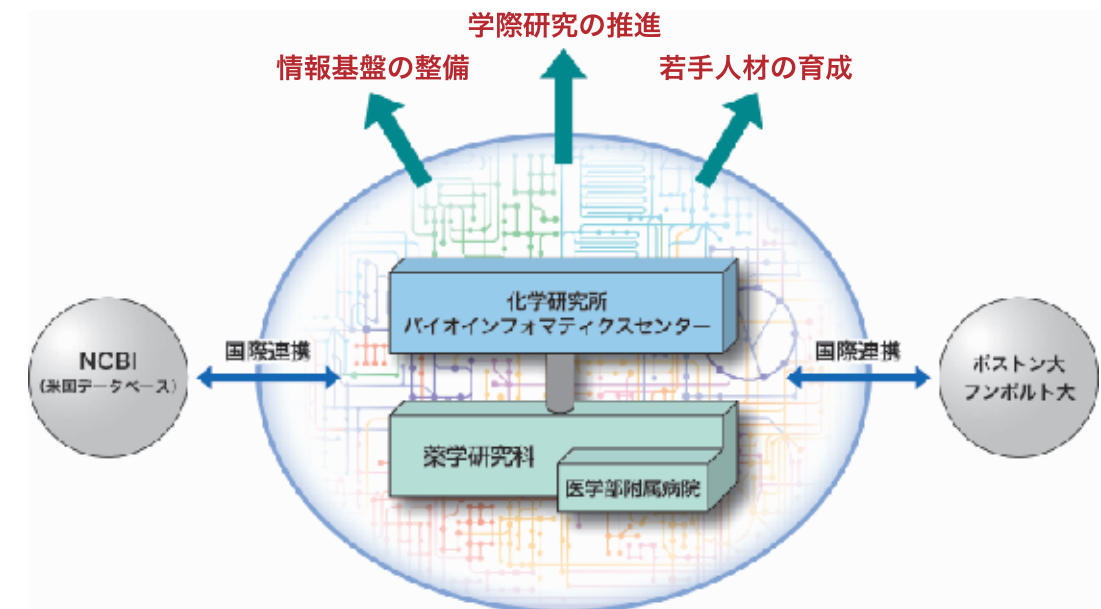
本拠点は、京都大学の宇治キャンパスにある化学研究所バイオインフォマティクスセンターと、吉田キャンパスにある薬学研究科、医学部附属病院薬剤部が連携したプログラムです。創薬ターゲットと創薬リードの探索に新しい方法論を必要としている創薬科学は、ゲノムとケミストリーを融合したバイオインフォマティクスが最も有効な分野です。一方では、そのようなバイオインフォマティクスは、生命システムとケミカル環境との相互作用を解析する一般的な方法論でもあります。基盤となる創薬科学からより学際的な方向に発展することによって、世界水準のCOEとしての長期的な維持・強化に加え、バイオインフォマティクスにおける層の厚い人材養成が可能になると考えています。

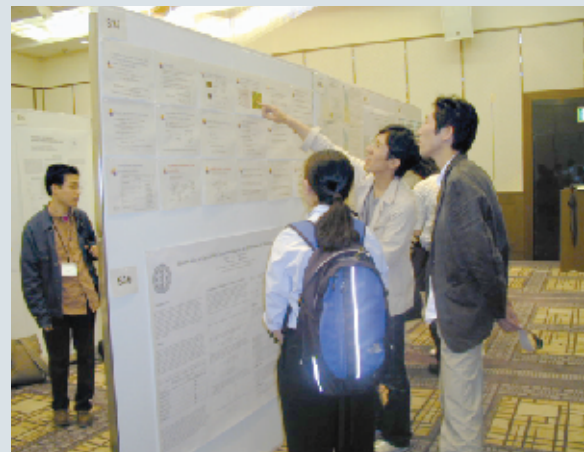
ゲノムの情報から生命システムのはたらきと有用性を見いだす
バイオインフォマティクス技術の実用化

生命システムと環境との相互作用を解析する
ケミカルゲノミクス研究の推進

ゲノムとケミストリーの融合による新たな知的情報基盤形成

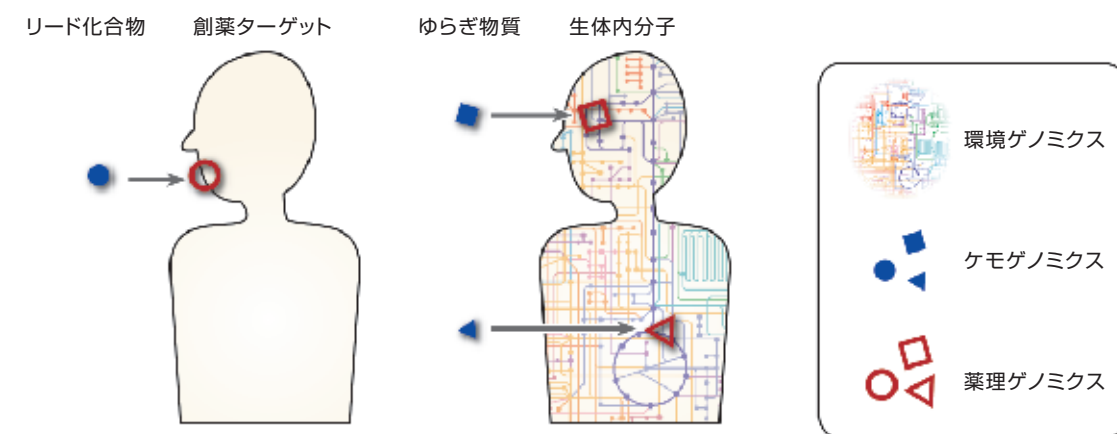
京都大学におけるバイオインフォマティクス教育研究拠点形成





研究拠点形成の紹介

創薬科学から生命システム科学へ ～ゲノムとケミストリーの融合～



ヒトゲノム解読に続くポストゲノム研究では、創薬ターゲット探索やパーソナライズド医療など、ゲノム情報の有効利用が盛んに行われている。2003年秋に発表されたNIHロードマップにより、米国では創薬リードや計測プローブといった有用化合物の系統的探索を行うケミカルゲノミクス研究も始まった。本拠点研究はNIHロードマップ以前に立案したものであるが、当初からゲノム情報だけでなくケミカル情報の重要性を考慮し、創薬ターゲット探索を行う薬理ゲノミクス領域、リード化合物探索を行うケモゲノミクス領域、さらにゲノムと環境の相互作用を分子のネットワークとして理解する環境ゲノミクス領域を設定して研究を推進している。リード化合物と創薬ターゲットの探索は生体システムにゆらぎを与える物質とそのターゲットの探索であり、より一般的に生命システムとケミカル環境の相互作用を系統的に調べる研究へと発展する可能性がある。本拠点研究では、ゲノム情報とケミカル情報を融合したバイオインフォマティクスを開拓し、生体内分子の配線図を明らかにし生体外分子とのつながりを明らかにすることで、生命システムと環境との相互作用を理解すると同時に、医療や産業への新しい応用を目指している。

京都大学化学研究所

バイオインフォマティクスセンター

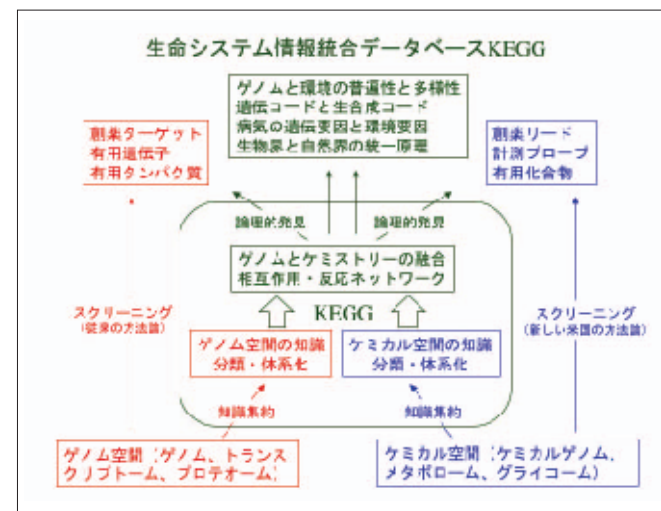
金久 實



反応ネットワークによるゲノムとケミストリーの融合

遺伝情報を担うDNA、RNA、タンパク質は遺伝コードとテンプレート(鋳型)に基づく複製・転写・翻訳で合成される。これに対し糖鎖、脂質、多くの二次代謝物質の構造はテンプレートに書かれているのではなく、合成経路に書かれている。このような生合成コードは遺伝コードに比べてはるかに複雑であり、そのごく一部分が解読されているにすぎない。一方、抗生物質や生薬・薬用植物など生物が生産する化合物には、これまでの経験と知識から様々な有用性が見いだされ活用されている。多くの生物種の全ゲノム配列が決定されるに伴い、ゲノム中の遺伝子のレパートリーと生体内物質のレパートリーとの関連、さらには相互作用し得る生体外物質のレパートリーとの関連を推定できる可能性が出てきた。本研究ではこのような観点から生体内化学反応と合成・分解経路に関する知識を集約し、ゲノムとケミストリーを融合したバイオインフォマティクスの新たな方法論を開発して、創薬等の応用研究に適用することを目指している。

生体内化学反応を触媒する酵素にはEC番号がつけられ分類されている。EC番号は本来は反応の分類であるが、ゲノムのアノテーションで遺伝子にEC番号がつけられていることから明らかなように、酵素分子あるいは酵素遺伝子の分類にも使われている。この二重性が実はゲノムとケミストリーの融合という非常に重要な意味をもっている。我々は化合物の化学構造を比較するアルゴリズムを開発し、これをもとに化学反応に伴う化学構造変化を分類体系化して、EC番号を自動的にアサインできる方法を開発した。多数の化合物の化学構造情報があれば、それらの間の反応ネットワークを推定し、酵素遺伝子のネットワークが推定できるわけである。ケミカル情報でゲノム解読をしたり、ゲノム情報でケミカル構造予測をしたりする本研究の成果は、ゲノム解読の国際的な知的情報基盤として提供しているKEGGシステムに取り込まれている。



京都大学化学研究所

バイオインフォマティクスセンター

藤 博幸



進化的情報を用いた生体システムの解明

本研究グループでは、進化的情報を用いた生体システムの解明をめざし、新たな手法の開発と応用研究を行っている。

1. Evolutionary trace法の定量化手法の開発

アクアポリンとClC塩素イオンチャンネルは、2つの相同なドメインから構成される膜タンパク質であるが、2つのドメインの膜に対する配向は逆転している。今回、2つのドメインのアライメントから、細胞内外の環境から異なる選択圧を受けているサイトを検出する方法を開発した。

2. Class A GPCR 複合体のインターフェイス予測法の開発

GPCRは複合体を形成することが知られている。今回、立体構造が決定されているロドプシンをメンバーとして含むClass A GPCRについて、分子系統樹、アミノ酸保存度、立体構造の情報を統合的に利用して、そのインターフェイスを予測する方法を開発した。

3. 肺サーファクタントタンパク質Cの分子進化的解析

肺サーファクタント蛋白質Cはサーファクタントの表面活性作用を担っており、新生児呼吸窮迫症候群の治療薬としても用いられている。今回、分子系統解析により肺サーファクタント蛋白質Cの進化的起源を調べた。

4. Cryptochrome DASHの新規メンバーの検出

Cryptochromeの中でも小さなサブファミリーであったDASHを、ほぼ全ての植物が有している事、脊椎動物にも存在することなどを分子系統解析によって明らかにした。

その他

本年度出版されたテキスト「タンパク質機能解析のためのバイオインフォマティクス」が大川出版賞を受賞した。

発表

1. Ichihara, H., Daiyasu, H., Toh, H., *Protein Eng Des Sel.* 17, 235-244 (2004).
2. Nemoto, W., Toh, H., *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics* 58, 644-660 (2005)
3. Toh, H., Osaka, K., Takei, T., *J. Jpn. Med. Soc. Biol. Interface* 35, 24-31 (2004).
4. Daiyasu, H., Ishikawa, T., Kuma, K., Iwai, S., Todo, T., Toh, H., *Genes to Cells* 9, 479-495 (2004).



京都大学大学院薬学研究科

生命薬科学専攻

川崎 敏祐



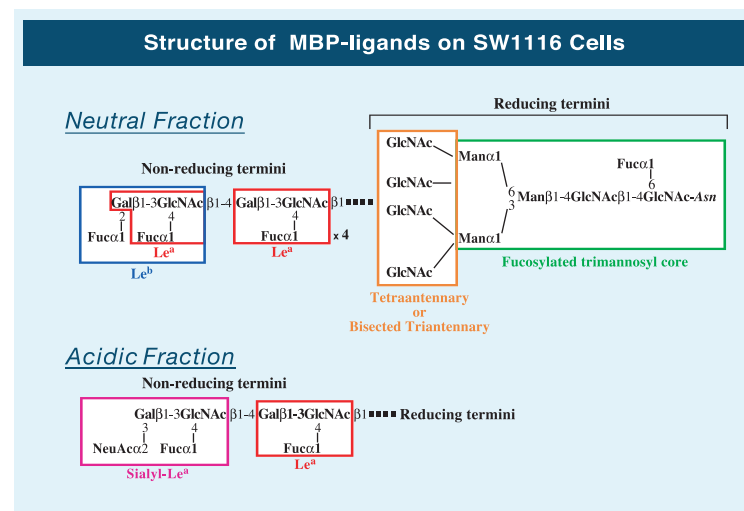
生体防御因子としての動物レクチンMBPによる糖鎖認識様式

ポストゲノム時代のライフサイエンスにおいては、生体機能分子としてのタンパク質や糖質、脂質の構造や機能の研究が飛躍的に発展するものと期待されている。これら生体成分の相互作用の解明、in vitro、細胞、組織、個体、集団といった様々なレベルを通しての統一的な機能の理解が大切である。当研究グループでは、糖鎖領域における糖鎖システム生物学の重要性を認識し、その研究拠点形成を目指している。今回は、生体防御因子としての動物レクチンMBPによる糖鎖認識様式を中心として以下の成果を報告する。

1. 内在性糖鎖リガンドの構造よりみたMBPの糖鎖認識様式: ヒト結腸がん細胞SW1116より単離したMBPリガンド糖鎖の構造を質量分析装置により解析し、これらがルイスa血液型物質(3糖より成る)の繰り返し構造よりなる新しいがん関連糖鎖抗原であることを明らかにした(下図)。
2. 合成高分子糖鎖を用いたMBPの補体活性化機構の研究: 様々な長さをもつ合成糖鎖リガンドによる補体活性化作用を解析した結果、MBPによる補体系の活性化にはMBP分子にアロステリックな構造変化が含まれることを明らかにした。
3. メダカ糖鎖関連遺伝子の網羅的のクックダウンによる糖鎖機能の解明: ヒト遺伝子情報をもとに、メダカ糖鎖関連遺伝子を抽出し、これを順次クックダウンする。すでに、約20種類の遺伝子のクックダウンを行い興味ある結果を得ている。
4. 糖鎖エピトープデータベースの作成: 糖鎖を特異的に認識する抗体に関する情報は、国内外の様々な文献に分散している。そこで、これらを一つのデータベースとしてまとめ、web上に公開した(<http://www.glyco.is.ritsumeai.ac.jp/epitope/>)。

発表

1. S. Kakuta et al., *J. Biol. Chem.*, 279, 22693-22703 (2004)
2. M. Terada et al., *J. Biol. Chem.*, in press (2005)



京都大学大学院薬学研究科

創薬科学専攻

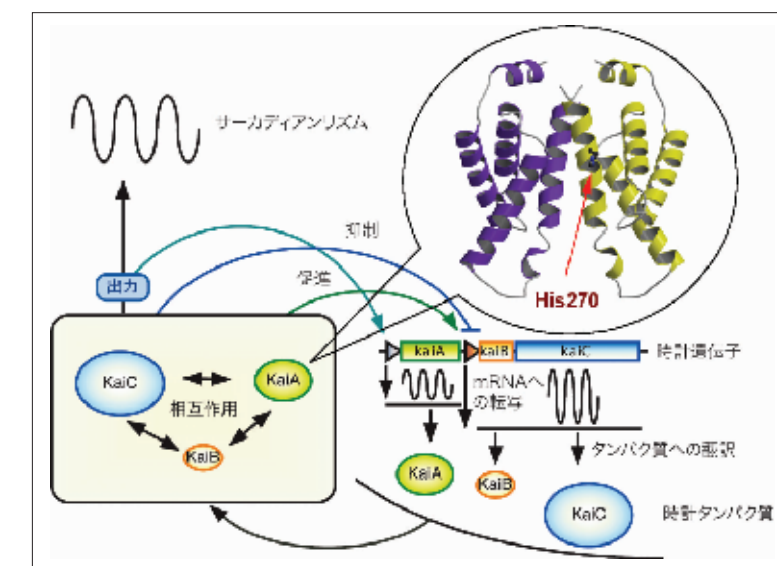
加藤 博章



生物時計の構造生物学

構造生物学は、生命現象の仕組みをその担い手であるタンパク質など生体分子の立体構造に基づいて明らかにする学問である。我々は、構造生物学の研究手法の高度化を進めると同時に、創薬のカギとなる生理学的に重要なタンパク質の機能を立体構造に基づいて理解することを目指している。特に、SPRING-8の放射光X線の特徴を活かし、膜タンパク質など結晶化の困難なものの立体構造研究や、1 Åをはるかに凌ぐ超高分解能X線結晶解析法の確立を行っている。また、立体構造決定に留まらず、分子生物学から物理化学に至るいろいろな手法を駆使して、構造を基にした機能を解明するための研究を展開している。

生物時計はほとんどの生物に存在し、生命活動を24時間周期で制御している。地球上に最初に現れた光合成生物であるシアノバクテリアにおいては時計遺伝子クラスター*kaiABC*が生物時計本体の遺伝子であり、時計タンパク質KaiAは*kaiBC*オペロンの発現を促進し、時計タンパク質KaiCはその発現を抑制することが知られている。しかしながら時計タンパク質がどのような分子機構で時計を発振させ、周期を24時間に調節しているのか、未だ明らかにはなっていない。我々は、KaiAタンパク質が時計の発振を司る“時計発振ドメイン”であることを解明するとともに、X線結晶解析を用いてその三次元構造を決定した。さらに時計発振ドメインはKaiAの2量体化、KaiCとの結合およびKaiCリン酸化の促進に必須であること、2量体構造中央の凹面最深部に存在するHis270がKaiCとの結合およびKaiCのリン酸化促進に重要であり、時計発振を行うために必須の残基であることを初めて突き止めた。(Uzumaki et al., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 11, 623-631 (2004))。



京都大学大学院薬学研究科

創薬科学専攻

大高 章



SARS-CoVのゲノム・タンパク質情報を基盤とした抗SARS-CoVペプチドの創製

医療・保健衛生の格段の進歩にも拘らず、世界のグローバル化に伴い、人類は新興ウイルス性疾患の脅威に曝されている。このような状況下、新興ウイルス性疾患に対する治療法の迅速な確立体制の構築は、緊急の検討課題である。さて、COEプログラムの支援を受けた本研究では、新興ウイルス性疾患の一つであるSARSの原因ウイルスであるSARS-CoVを対象とした抗ウイルス剤の開発とその開発戦略の一般化について、ウイルスゲノム情報を基盤とし、検討を加えた。本研究では、従来のワクチン開発やウイルス学的な知見を基本とした治療薬開発ではなく、ウイルス同定とほぼ同時に明らかになったウイルスゲノムあるいはウイルス構成タンパク質情報を基盤とし研究を進めた。本研究は次の概念を基本とする。すなわち、ウイルスは生物と無生物の境界に存在し、タンパク質分子を主要構成パーツとする分子マシナリーとして捉え得る。従って、ウイルス構成タンパク質の機能を詳細に検討することにより、この機能阻害を通じた抗ウイルス剤のデザインと広く他のウイルスに対する一般化が可能であるという考えに基づいている。

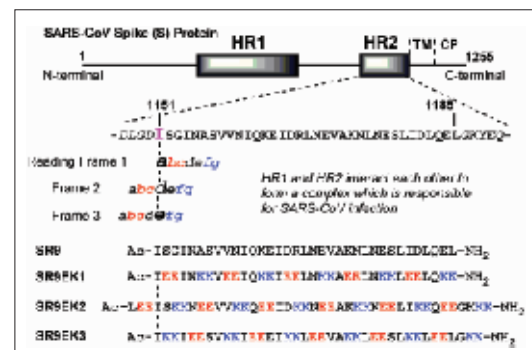


図1 複合体形成に必要なHR2由来SR9配列とその誘導体

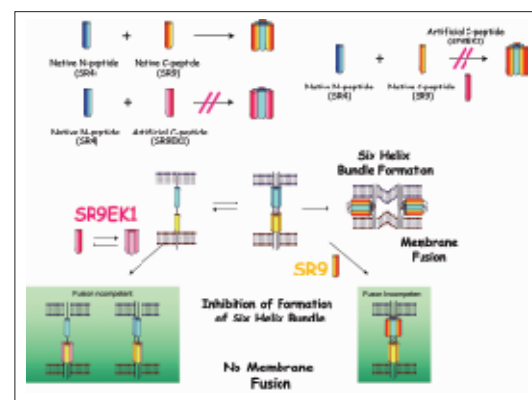


図2 SR9とSR9EK1の阻害機構について

そこで、SARS-CoVが標的細胞に感染する際に用いるタンパク質複合体(HR1-HR2 complex)を焦点に、この複合体形成阻害剤が抗ウイルス剤に結びつくと考えた(図1)。具体的には本年度は次の事項: SARS-CoVゲノム情報からの感染成立に必要なタンパク質複合体配列の類推; ペプチド合成を利用した複合体形成必要配列の絞り込み; 絞り込まれた天然配列(SR9)の抗SARS-CoV活性評価と誘導体化; 合成ペプチドを利用したタンパク質複合体形成の物理化学的検討; 高活性抗SARS-CoVペプチド(SR9EK1)の創製; 感染成立におけるタンパク質複合体機能の類推(図2)等について検討を加えた。その結果、現在知られている化合物群の中では最強の抗SARS-CoV活性を示すペプチド性化合物(SR9EK1)を見出した。さらに、SARS-CoV感染のタンパク質レベルでの分子機構について若干の知見を得るに到った。

京都大学大学院薬学研究科

創薬科学専攻

藤井 信孝



ケミカルプロテオミクスを基盤にしたゲノム情報収斂型創薬化学

ゲノム情報を集約して見いだされる創薬標的に対して有効性の高い医薬品を開発するためには、蛋白質化学に立脚した創薬リード創出のための効率的な“翻訳プラットフォーム”の確立が国家的視点からも急務である。本プロジェクトではこの観点から“ゲノム科学とケミストリーの融合”を計り、ケモゲノミクスを基盤にした創薬化学の研究・教育拠点形成を目指す。

具体的にはケミカルプロテオミクスに立脚した創薬基盤の革新という一つの座標軸を設定し、1) 包括的機能ゲノミクス・パイオインフォーマティクスを活用した創薬標的の化学的同定、2) 環状ペプチドをリエゾンとする高分子ペプチド・蛋白質の低分子化および立体配座固定創薬テンプレートへの展開、3) 有機金属化学を活用したペプチドの“高活性非ペプチド化”のための精密有機合成手法の確立、4) 膜貫通型レセプター・構築原理の解明とレセプターの動的挙動解析、5) 再構成人工受容体系の開発と創薬リードスクリーニングへの活用、という項目に分けてこれらの有機的統合のもとにゲノム情報収斂型創薬研究を推進している。

上記の研究の実践として、癌、エイズ、リウマチ等各種の難治性疾患との関連が指摘されている7回膜貫通型CXCR4-ケモカイン受容体に対する高分子ペプチド性拮抗剤の低分子化、非ペプチド化研究を実施しており(図1)、当該研究拠点で世界に先駆けて見出したCXCR4-ケモカイン受容体の特異的拮抗剤をケミカルプローブとしてHIV感染、固形癌の転移、血液癌の増殖、リウマチの増悪等の疾病や生理的な恒常性維持に関連する同受容体の役割を明らかにしてきた。また最近生体内安定型CXCR4拮抗剤を用いて、UC San Diego校との共同研究により、70年来の謎であった二次リンパ節 Germinal CenterにおけるDark ZoneとLight Zoneの機能を解明した(*Nature Immunology*, 5, 943 (2004))。一方、脂質二重膜を反応場とする新規な膜蛋白質化学合成法を開発し(*Chem. Commun.*, 2004, 607)、CXCR4の完全化学合成を目指した研究を実施している(図2)。

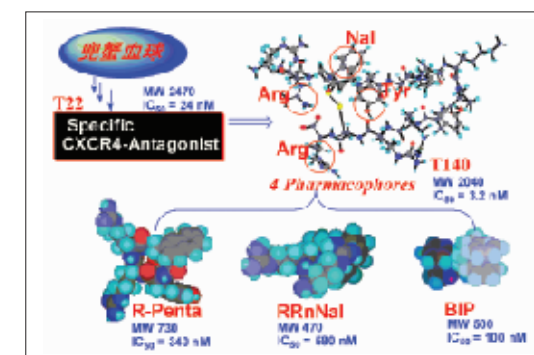


図1 ペプチド性CXCR4アンタゴニストを例とする立体配座固定テンプレートを用いた高分子蛋白質の低分子化と非ペプチド化

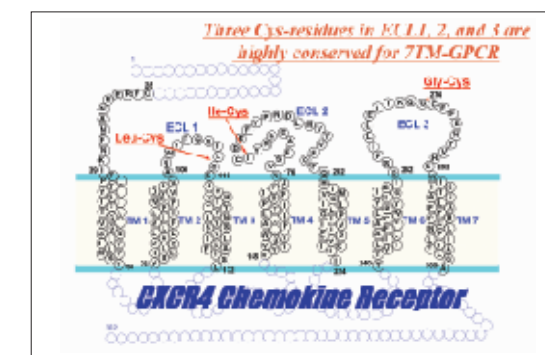


図2 7TM-GPCRの完全化学合成を目指した脂質二重膜担持型ケミカルライゲーション法

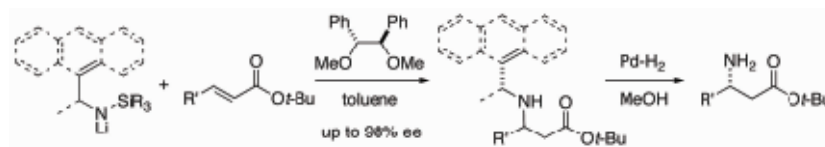


生物情報活性アミン類を指向する立体選択的不斉合成方法論の開拓

分子と分子の動的な相互作用の結果が情報機能であり、その合理的ネットワーク集積として生命の発生、分化、恒常性が保証されている。本研究では、化学結合形成反応の初期過程が分子による分子の認識であると捉え、分子化学種の活性化と化学選択性の獲得を可能とする配位性キラル分子の開発を目的とし、動的分子認識の実現化として不斉合成と化学選択的な結合形成反応の確立に挑戦している。特に、含窒素生物情報活性分子の超高効率の全合成に展開している。

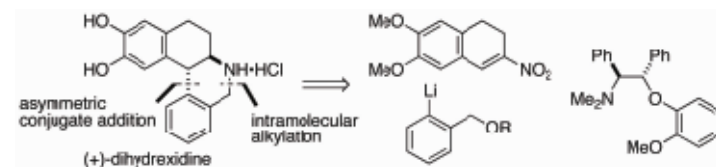
1. リチウムアミドの不斉共役付加による アミノ酸類の不斉合成法

アミン性窒素基を求核反応剤とする不斉合成は、キラル触媒による方法が最も望ましい。トリメチルシリル基を持つベンジルアミンから発生するリチウムアミドは、キラル配位子との錯体化により不斉反応剤化され、種々の不飽和カルボニル化合物に不斉共役付加する。立体選択性も高く98% eeに達する。当量以下のキラル配位子によっても比較的高い不斉選択性が発現した。



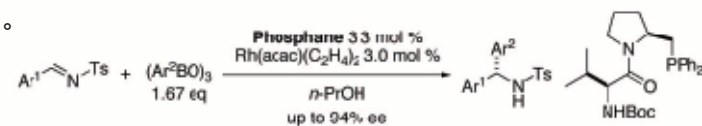
2. ニトロオレフィンへの不斉共役付加による含窒素化合物の不斉合成法

ジヒドロキシジンに代表される含窒素芳香族化合物はドーパミンD1のフルアゴニストとして位置づけられる。ニトロオレフィンに対するフェニルリチウム類の不斉共役付加反応はキラル配位子によりほとんど完璧に制御され、97%に達する不斉収率で付加生成物を与えた。ニトロ基をアミンに還元できるので含窒素複素環化合物の一般的な不斉合成法の誕生である。



3. イミンへの不斉アルキル化反応によるアミン類の不斉合成

キラルホスファンはRh(I)と錯形成してアリールボロン酸のイミンへの触媒付加を不斉制御して94% eeに達する付加生成物を与える。



発表

1. H. Doi, T. Sakai, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2886.
2. M. Yamashita, K. Yamada, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1954.
3. M. Kuriyama, T. Soeta, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8128



プロテアーゼを特異的に認識し標的とする機能分子の創製

化学情報を系統的に解析して創薬研究を行うためには、生体高分子と多点で相互作用可能な新たなファーマコホアーの探索と、それらを適切な空間に配置した化合物群の構造活性相関を調べることが必要となる。本研究は、標的とする生体高分子と強固にかつ選択的に相互作用する低分子化合物を探索する情報技術として、新規な創薬テンプレートとファーマコホアーを開発し、薬物のデザインに応用することを目的とする。

1. プロテアーゼ様作用を有する機能分子の設計と新規ファーマコホアーの探索

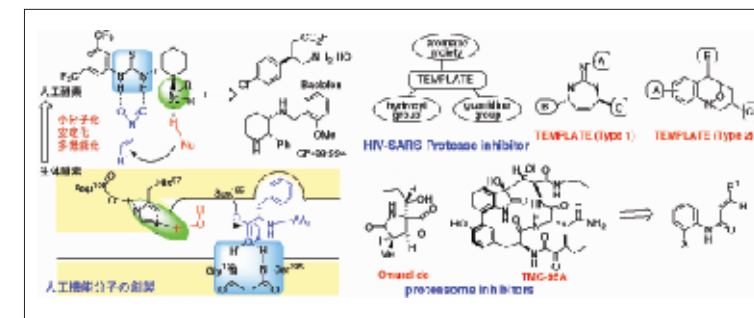
我々はセリンプロテアーゼに注目し、その活性部位と酵素反応機構を参考に類似の機能を有する低分子化合物の設計と合成を行い、生体高分子の低分子化とモデル化に取り組んでいる。その結果、3級アミノ基を有するチオ尿素体が酵素反応と同様に、一般酸・塩基作用を協同的に行う優れた触媒機能を有することを初めて明らかにした。さらに本触媒を利用し、医薬品として市販されているバクロフェンやSubstance P拮抗剤CP-99,994の不斉合成ルートを確立した。

2. 新規創薬テンプレートとなる環状化合物の新規合成法の開発

HIVやSARS等のプロテアーゼ阻害剤の開発を目標として、水酸基、グアニジン基、芳香環部の三成分を三方向に配置したモデル化合物の合成を行った。さらに、多種多様なファーマコホアーを導入できる多官能性環状創薬テンプレートとして、Type 1とType 2をデザインし、当研究室で開発したキラルなイリジウム触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的なアリル位ヘテロ原子導入反応などを駆使して、それら創薬テンプレートの不斉合成に成功した。

3. プロテアソーム阻害活性を有する天然化合物の全合成研究

最近、プロテアソーム阻害剤の中から新しいタイプの抗癌剤が見出され、さらにアルツハイマー病等の治療薬としても期待されている。我々はプロテアソーム阻害剤として作用機序の異なるomuralideとTMC-95Aを標的化合物として選び、それらの全合成ならびに多様な誘導体合成法の確立を目指している。その結果、TMC-95A合成における問題点の1つであった(3E)-オキシインドール中間体の合成がインジウムを用いることにより立体選択的に合成可能であることを見出し、さらにomuralide類の合成にも応用可能なロジウム触媒を活用した新しい触媒的合成法の開発にも成功した。



京都大学化学研究所

バイオインフォマティクスセンター

阿久津 達也



ゲノム情報解析のためには様々な情報技術が必要となるが、我々は情報技術の中でもアルゴリズムを中心に研究を行っている。具体的には、配列検索、タンパク質立体構造予測、生物情報ネットワークの解析および予測、化学構造・糖鎖構造の情報解析などを対象に、高速かつ柔軟なアルゴリズムの開発を目標に研究を行っている。また、最近では、生物情報ネットワークの構造や遺伝子発現データの動特性などの数理解析も行っている。

生物情報ネットワーク構造の数理解析

最近の研究により代謝ネットワーク、タンパク質相互作用ネットワークなどの生物情報ネットワークが「スケールフリー」と呼ばれる共通の数理的性質を持つことがわかってきた。また、そのようなネットワークを生成する各種の数理モデルも提案されている。我々も代謝ネットワークの構造や遺伝子発現量の分布に関するスケールフリー性の数理解析を行っている。その成果の一つとして、化合物を頂点とした基質ネットワークが $P(k) \propto k^{-2}$ というスケールフリー則に従う場合、化合物もしくは酵素を頂点とした反応ネットワークは $P(k) \propto k^{-1}$ というスケールフリー則に従うというスケールフリー性の変換則を発見した(図1)。さらに、バイオインフォマティクスセンターで開発しているKEGGデータベースを用いて調べたところ、実際のデータにおいても、この変換則が近似的に成立することを確認した。

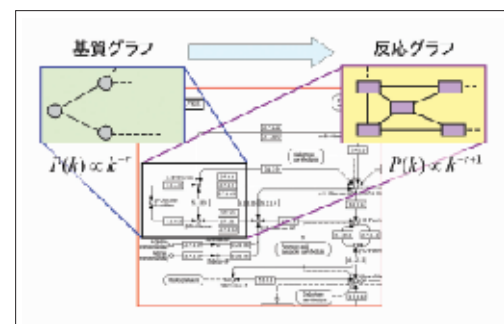


図1 代謝ネットワークにおけるスケールフリー性の変換則

サポートベクターマシンを用いた配列・化学構造解析

サポートベクターマシンと呼ばれる統計的解析手法がバイオインフォマティクスにも有効に適用されつつある。サポートベクターマシンを有効に適用するためには、対象間の類似度を測るカーネル関数を開発することが必要となるが、我々は配列間および化学構造間の類似度を測るカーネル関数を開発している(図2)。本研究において開発した化学構造に対するカーネル関数を、化合物の活性や毒性の推定などに適用した結果、既存のカーネル関数と少なくとも同程度の分類精度を持ちながら、数十倍高速に動作することが判明した。

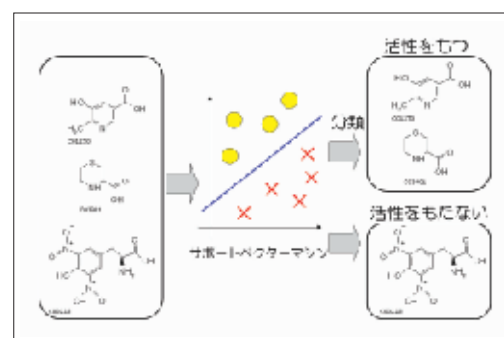


図2 サポートベクターマシンを用いた化合物の活性の推定

京都大学化学研究所

バイオインフォマティクスセンター

馬見塚 拓



プロテオームとはタンパク質による生体活動の全体像であり、我々の目的はプロテオームを中心とした生命現象に関連して蓄積されたデータから有用な知識や情報を抽出・解析するための先端情報科学技術を提案・開発し、それらの応用から生物学等の関連分野、特に薬学・医学に貢献することにある。プロテオームにおいては、タンパク質とともにタンパク質機能に触媒される低分子化合物の化学反応が中心的役割を果たす。創薬科学を念頭に置いた場合にこのような低分子化合物及びその化学反応の解析が重要であり、我々が進めてきたこれらに関連する研究例を以下2点挙げる。

グラフ理論による化合物記述子の開発

グラフ理論において「木幅(tree-width)」と呼ばれるグラフの複雑さの尺度が知られている。木幅はグラフの木への近さを表す尺度であり、ノード数 n のグラフに対し、木であれば1、環状の部分構造を持てば2、完全グラフであれば $n-1$ となる。そこで、化合物の化学式の平面構造をグラフとみなし、生体内化合物及びそれらの化学反応と木幅の関係から木幅による化合物記述の有用性を示した。より具体的には、木幅を変化させる反応の酵素種類は限られたEC番号を持つ酵素に集中する、また、代謝パスウェイをグラフとみなした場合に木幅を変化させる反応をこのグラフから除去するとグラフ結合性が大きく変化する、等が挙げられる。

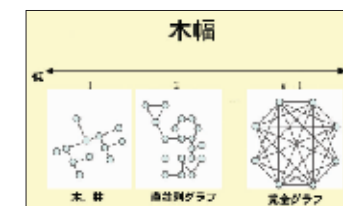


図1 木幅

マイクロアレイデータからの代謝パスウェイの推定

代謝パスウェイデータベースは文献の生体内化学反応情報から作られており、ある条件において各パスが有効か否かという情報は提供されないことが多い。そこで、既存のパスウェイに対してマイクロアレイデータにより生体内で実際に有効なパスを抽出する手法を構築した。提案手法は、パスウェイを混合マルコフモデルとみなしマイクロアレイデータからその確率パラメータを推定することにより有効パスを抽出する。モデルパスウェイとして解糖系の一部を用いた実験により有効パスの抽出のみならずパス上の遠距離相互作用(遠距離に位置する反応間における酵素の選択性)が抽出でき手法の有用性を確認した。

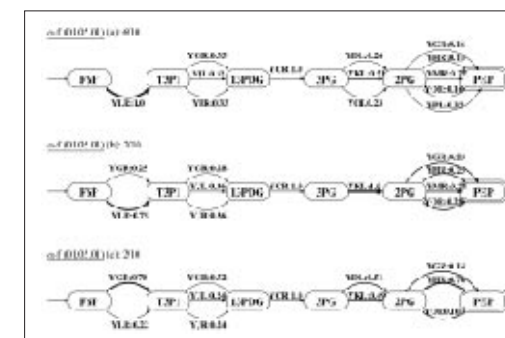


図2 得られた3種類の代謝パスパターン

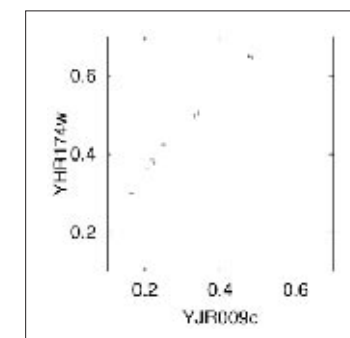


図3 T3P1→13PDGと2PG→PEP間の遠距離相互作用

京都大学大学院薬学研究科

創薬科学専攻

辻本 豪三



ゲノム情報を利用した創薬

当教室では、細胞膜に存在して生体反応で重要な役割を果たしているG蛋白共役型受容体(GPCR)や、網羅的な遺伝子解析手法として脚光を浴びているマイクロアレイ技術、そしてゲノム情報をはじめ膨大な情報を解析するために必要なバイオインフォマティクスを中心とした研究を行っている。

G蛋白共役型受容体GPCRとゲノム創薬

新規受容体特異的薬物の開発と臨床応用を目指す。受容体機能に関するこれまでのアプローチでは薬物の親和性や共役するG蛋白質の種類の違いばかりが強調されていたが、受容体蛋白の局在が細胞情報認識上重要な因子であることが認識されてきた。当教室では受容体の細胞内動態 特に局在、輸送などについての分子機構に関する研究に注目し、受容体分子の細胞内移行に着目したスクリーニングシステムの開発を行っている(図1)。この手法により、新規受容体GPR120の天然リガンドとして脂肪酸を同定した。さらに、GPR120が腸内分泌細胞に存在し食事性の脂肪酸刺激によりGLP-1等のペプチドホルモンの分泌を促進することで、これを介してinsulin分泌、食欲の制御を行うことを示した。この結果は、GPR120が肥満、糖尿病、摂食異常等の疾患に対して効果的な予防と治療の標的であることを示

すとともに、当研究室のアプローチが、創薬標的分子の迅速な同定と解析に有効であることを示している。(図2)



図1 受容体の細胞内移行を用いたスクリーニングシステム

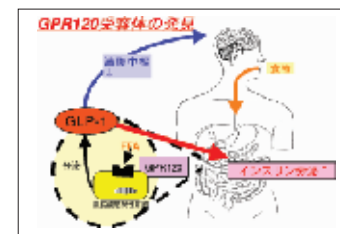


図2 新しいスクリーニングシステムによるGPR120受容体の発見

マイクロアレイとゲノム創薬

マイクロアレイ(DNAチップ、図3)は種々の病態に特異的な遺伝子発現パターン(プロファイル)を同定することで医薬品開発のターゲットを迅速に発見することが期待される。当教室では遺伝子発現プロファイル・データベースの構築と、遺伝子情報が未だ充実していない動物モデルの各臓器別標準ライブラリーcDNAマイクロアレイを作製し、疾患動物モデル動物における病態遺伝子発現の解析を行っている。また、京都大学附属病院臨床診療科との共同研究により癌における遺伝子発現解析についての研究を行っている。

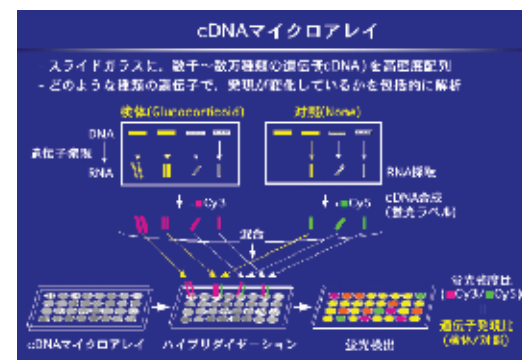


図3 マイクロアレイ

京都大学医学部附属病院

薬剤部

乾 賢一



医薬品の体内動態と薬効・毒性に関する基礎と臨床

本テーマでは、腎臓、肝臓、小腸などを中心として薬物トランスポータの分子レベルでの解析から臨床データの応用に至るまで、系統的な薬物動態研究を展開している。

免疫抑制剤タクロリムスの個別化免疫抑制療法を確立するため、小腸においてタクロリムスの吸収障壁として機能しているP-糖タンパク質/MDR1(ABCB1)及びCYP3A4の発現量とタクロリムス血中濃度/投与量比(C/D)との比較解析を行った。その結果、生体肝移植時における小腸MDR1発現量は、術直後のタクロリムス投与設計のための有用なバイオマーカーになることを見出した。これらの情報は、現在生体肝移植後のタクロリムスの初期投与量設計に利用されている。

腎臓における糸球体濾過能の指標として血清クレアチニン値が広く用いられるが、腎機能の評価法として不十分なことが従来より指摘されていた。我々は、腎生検組織の余剰分を用いて、薬物トランスポータ遺伝子の含量を測定し、薬物動態の個人差の原因究明を図っている。特に、腎生検採取後に感染予防のために投与される抗生物質セファゾリンの尿中への排泄速度は、有機アニオントランスポータOAT3(SLC22A8)の発現量と良好な相関関係を示すことを見出した。このように、薬物トランスポータ群の発現量は、新たな腎機能評価のためのマーカーとして有望視されている。

我々の研究室では、1)薬物トランスポータの分子・細胞生物学的解析と臨床応用に関する研究、2)病態時における薬物動態の変動因子の解析と投与設計に関する研究、3)医薬品の副作用・毒性に関する研究、4)医薬品の相互作用と適正使用に関する研究、5)テーラーメイド医療とpharmacogenomicsに関する研究に取り組んでいる。



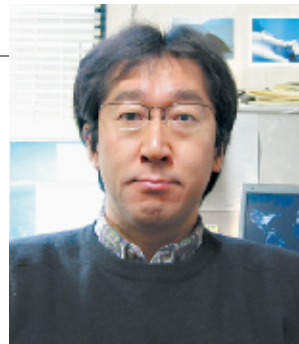
参考

京大病院薬剤部ホームページ(<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/yakuzai/main.htm>)

京都大学大学院薬学研究科

生命薬科学専攻

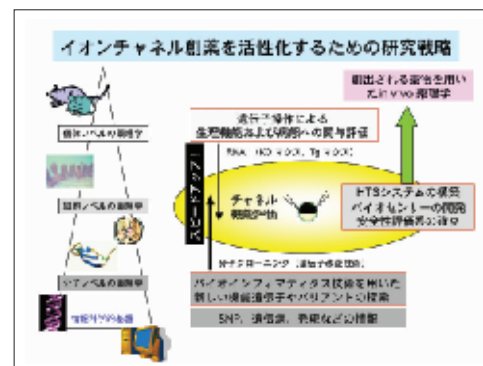
金子 周司



神経系に発現するTRPチャネルの機能に関する研究

ヒトゲノム解読によって始まった未知なる遺伝子の探索とその機能解析の過程において、多数のイオンチャネルが発見されている。その中であってTRPチャネルは細胞内Ca²⁺濃度、各種二次メッセンジャー、酸化還元状態、各種感覚刺激など多種のシグナルに応じて開口するCa²⁺透過性チャネルファミリーであり、様々な細胞の機能や生死を決定づける重要な膜輸送タンパク質であることが分かってきた。また、いくつかのTRPメンバーは神経系に特異的に発現することがわかっているものの、その病態生理学的意味はほとんど明らかにされていない。

本研究室では、中枢ニューロンに特異的に発現し、活性酸素種、細胞内Ca²⁺濃度、リン酸化およびIP₃受容体との共役などによって複雑に開口が制御されるTRPM2/7およびTRPC3/4/5チャネルに着目し、これらカチオンチャネルの活動制御プロセスと、ニューロンにおける発現の生理的意義、さらには病態モデルにおける関与を時間空間的に評価している。イオンチャネルの活動がTRPMのように酸素ラジカル等によって制御されるという現象は、ニューロンの分化、シナプス形成、細胞死などのメカニズム研究に新しい観点を提供する。また、TRPCチャネルは胎生からシナプス形成までの間に強い発現を示すことから、ニューロンの分化およびシナプス形成に重要な役割を果たしていることが期待され、新しい創薬標的の創出を目指している。



生命科学用語オントロジーの研究

生命科学領域において、ほとんどの研究成果は論文という文字情報として公表される。最近のように研究が加速し、情報量が指数関数的に増大している状態では、重要な情報を専門家の努力と判断に頼って解読する方法はすでに限界を迎えている。さらに、ゲノムやタンパク質の配列情報が正規化データベースとして蓄積され、コンピュータによって情報の解読や計算が可能となっている現状とは対照的に、医学研究報告に記述された人智は有効利用されないまま蓄積され続けている。もし医学情報の解読にコンピュータを用いた自動抽出の力を活用したいとするなら、事物や事象を記述する専門用語の概念体系(オントロジー)が英語と日本語の対応を含めて整理、共有されることが必須となる。

本研究室では、独自の文献コーパス解析に基づいた生命科学領域の学術用語についてオントロジーを構築し、英日対応シソーラス(概念の上下関係を含む類義語辞書)を世に広く提供することによって医学研究報告の自動解読やsemantic web技術の発展を促進する目的の情報科学的研究を行っている。

京都大学化学研究所

バイオインフォマティクスセンター

五斗 進



薬理ゲノミクスのための化合物・糖鎖データベースの開発

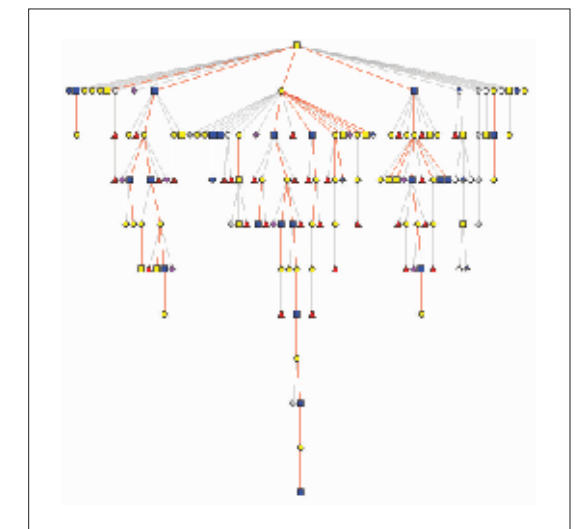
本研究では、ゲノムレベルで解析可能な化合物(特に糖鎖)構造のデータベースを開発し、遺伝子発現データ解析など薬理ゲノミクスへと応用できる仕組みを構築することを目的とする。我々はKEGGプロジェクトにおいて、化学反応情報データベースLIGANDを構築しているが、この中でも特に糖鎖構造データベースGLYCANおよび周辺技術の開発を中心に進めている。

1. 糖鎖構造情報データベース GLYCAN

GLYCANはこれまでに明らかにされてきた糖鎖構造を文献から収集しデータベース化したものである。従来からあるCarbBankの活動を引き継ぐ形で進めているが、より構造解析を行ないやすい形で構築している。また、構造入力・構造検索のためのフォーマットKCFを開発し、新規データの入力、構造検索に応用している。

2. 糖鎖構造マップ

GLYCANでは一つのエントリーが一つの糖鎖構造に対応しており、構造間の類似度や同じルート(根)を持つ構造をまとめてみることはできない。糖鎖構造マップでは、同じルートを持つ構造を一つにまとめた形で表現している(右図)。ここでは、単糖間のグリコシル結合は糖転移酵素に対応しており、ゲノムレベルでの解析に応用できるようになっている。例えば、糖鎖構造の種間比較を行える。また、マイクロアレイデータから発現している遺伝子の情報を抽出し、糖鎖構造マップに色づければ、発現している糖鎖構造およびその合成経路が予測できると期待できる。



3. 糖鎖構造入力ツールKegDraw

糖鎖構造入力ツールはこれまで一般的なものがなかった。そこで様々なプラットフォームで利用できるようにJavaアプリケーションで糖鎖構造入力ツールKegDrawを開発している。KegDrawでは糖鎖構造だけでなく、化合物構造の入力もできる。また、サーバー側のデータベースとの連携機能も持たせ、新規データの入力や構造検索をそのまま行えるようにしている。

バイオインフォマティクス教育

～ 高度専門教育と副専攻教育 ～

バイオインフォマティクス分野で期待される研究人材には大きく2つのタイプがある。1つは新しい情報技術の開発や高度な情報解析を行うことのできる人材を養成する専門家教育、もう1つは実験系の生命科学研究者に情報科学のセンスを与える非専門家教育である。短期的には、あるいは即戦力としては、後者のタイプのトレーニングに社会的ニーズが高いように思われるが、外国製のツールやデータベースをうまく使いこなす人材がいくら育ったとしても、常に外国の後追いの状況から逃れることはできない。長期的な、あるいは国際競争力の観点からは、前者のタイプの教育が不可欠であり、後者においても生命システムに対する理解を深める必要がある。これは本拠点の基本的な考え方、すなわちバイオインフォマティクスとは、単に生命科学の大量データと情報科学の実用的ツールとの融合ではなく、生命を複雑な情報システムとして理解する学問分野の融合であるとの考え方に沿うものである。

1. 高度なバイオインフォマティクス専門教育の国際化 (バイオインフォマティクスセンター)

化学研究所バイオインフォマティクスセンターは東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターと共同で、科学技術振興調整費バイオインフォマティクス人材養成プログラム「ゲノム情報科学研究教育機構」を実施している。とくに日本バイオインフォマティクス学会が策定した教育カリキュラムに基く大学院講義を、京都・東京間のテレビ会議システムを用いて行っている。本拠点形成プログラムではこの人材養成プログラムと連携し、また米国ボストン大学およびドイツのフンボルト大学と連携して、国際的な活躍を期待できる高度なバイオインフォマティクス専門家の育成を行っている。

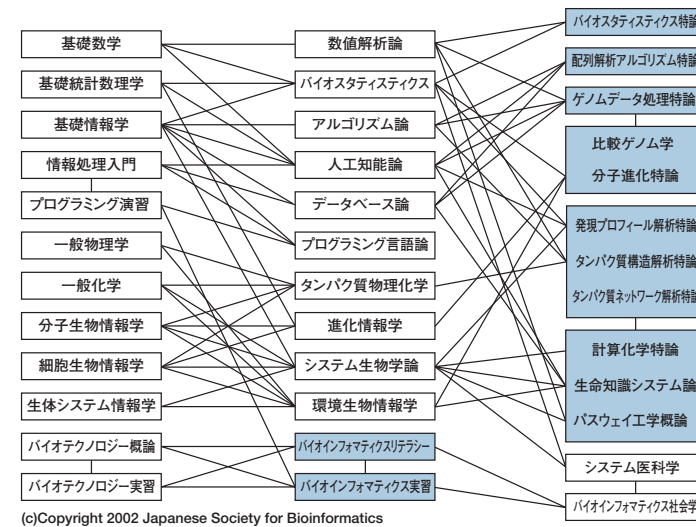


図1 日本バイオインフォマティクス学会のカリキュラム (第1版)

2. バイオインフォマティクス副専攻教育(薬学研究科)

ゲノム研究やポストゲノム研究、また近年のケミカルゲノム研究が創薬科学に与えたインパクトは非常に大きい。歴史的に様々な分野を融合してきた総合科学としての薬学において、情報科学を取り入れた薬学教育を行い、21世紀の新たな展開をはかる必要があることは自明のことであろう。本拠点形成プログラムによる薬学教育の改革の1つは、薬学研究科博士課程にバイオインフォマティクス副専攻コースを設置したことである。上記人材養成プログラムの講義はテレビ会議システムで薬学研究科へも配信されており、その一部を受講することで単位認定を行っている。



3. バイオインフォマティクス基礎教育(薬学部)

薬学教育の改革のもう1つは学部教育カリキュラムである。「基礎バイオインフォマティクス」と「応用バイオインフォマティクス」の2科目を新設し、既存科目の「基礎情報処理」、「基礎情報処理演習」、「バイオサイエンス統計基礎」や学生実習の見直しを行い、2回生から4回生まで基礎的なバイオインフォマティクスを段階的に身につけることができるようにした。これは薬学部としてはわが国でははじめての試みである。



薬学部カリキュラムの概要

年次	全学共通科目	主な専門科目	バイオインフォマティクス関連
1年前期	語学、ポケットゼミ 人文社会系科目、 自然科学系科目	薬学概論、薬学生物学	メディアセンターID取得、情報倫理 薬学概論における全体像の紹介
1年後期		一般生理学、熱力学、有機化学	
2年前期	語学、科学英語 人文社会系科目、 自然科学系科目	生化学(物質)分析化学、化学総合論、 量子化学、物理化学、機能形態学など	基礎情報処理 基礎情報処理演習
2年後期		生化学(代謝、核酸)有機反応論、構造 化学、薬理学、病理学、衛生化学など	基礎バイオインフォマティクス バイオサイエンス統計基礎
3年前期		(午前)分子遺伝学、生理化学、放射化学、 薬理学、微生物学、天然物化学など (午後)学生実習	アレイ解析、公共データベース操作 (学生実習)
3年後期		(午前)細胞生物学、薬物動態学など (午後)学生実習、(3月)病院実習	核酸塩基配列解析、臨床統計演習 (学生実習)
4年前期		(午前)新薬論、臨床薬学など (午後)特別実習(研究室配属)	応用バイオインフォマティクス
4年後期		特別実習(研究室配属)	