

創薬等研究推進に向けたタンパク質の大規模情報解析

富井健太郎^{1,2,3}

国立研究開発法人産業技術総合研究所¹人工知能研究センター,²創薬基盤研究部門,³実社会ビッグデータ活用オープンイノベーションラボラトリ

タンパク質の立体構造に基づく薬剤設計 (Structure-Based Drug Design) あるいは Structure Guided Drug Development (SGDD) 等の基盤となるタンパク質及びタンパク質-基質複合体の立体構造情報は、様々な技術革新により、増加の一途をたどっている。われわれの研究グループではこうした大量の立体構造情報を利用した創薬研究等の加速に向け、基質結合ポケットの粗視化とソートアルゴリズムの適用により、100 万のオーダーのポケットの比較を可能とする高速な類似性検索法を開発し、この手法を利用して類似ポケットの情報をまとめたデータベース PoSSuM(Pocket Similarity Search using Multiple-sketches)及び PoSSuMds(PoSSuM drug search)を構築、提供している。本発表では開発手法とこれらデータベースの概要について紹介する。

ところで、タンパク質立体構造情報が着実に蓄積しつつある一方、創薬研究の対象となるタンパク質やタンパク質複合体等は、その結晶化や立体構造解析等が困難な場合もしばしばである。こうしたケースでは、タンパク質立体構造予測の利用も有効なアプローチの一つである。われわれの研究グループでは、大量のタンパク質アミノ酸配列情報を利用した高感度・高精度立体構造類似性検索法 FORTE(FOld Recognition TEchnique)及び DELTA-FORTE の開発を行っている。本発表では開発手法の概要と近年の応用事例や立体構造/複合体予測実験 CASP/CAPRI(<http://predictioncenter.org/casp12/>)での結果等について紹介する。

PoSSuM 及び PoSSuMds は、<http://possum.cbrc.jp/PoSSuM/>から利用可能

FORTE 及び DELTA-FORTE は、<http://forteprtl.cbrc.jp/forte/>から利用可能

参考文献

池田 et al., PoSSuM: ポケット類似性情報に基づく合理的薬剤設計支援に向けて. *SAR News*, 28, 14-20 (2015).

Ito et al., PoSSuM v.2.0: data update and a new function for investigating ligand analogs and target proteins of small-molecule drugs. *Nucleic Acids Res.* **43**(Database issue), D392-D398 (2015).

Shiota et al., Molecular architecture of the active mitochondrial protein gate. *Science*, **349**(6255): 1544-1548 (2015).

Lensink et al., Prediction of homoprotein and heteroprotein complexes by protein docking and template-based modeling: a CASP-CAPRI experiment. *Proteins*, **84**(Suppl. 1), 323-348 (2016).