

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20300104

研究課題名(和文) 嗅覚システムの統合的理解を目指した研究

研究課題名(英文) Research that aims at unified understanding of olfactory system

研究代表者

諏訪 牧子 (SUWA MAKIKO)

独立行政法人産業技術総合研究所・生命情報工学研究センター・主幹研究員

研究者番号：30242241

研究成果の概要(和文)：嗅覚システムの統合的理解を目指し、バイオインフォマティクス手法と実験データから、匂い分子-受容体-匂い地図-ゲノム構造の時間、空間的な因果関係を解明する基盤を構築した。リガンドと受容体の構造特徴と、それらの関係性から機械学習法を用いて学習し、リガンドへの受容体活性を高精度に予測する方法を開発した。この方法で、マウス、ヒトの嗅覚受容体に対するリガンド活性を予測しゲノム上の座標と関連付け、統合的データベース化した。

研究成果の概要(英文)： For understanding of olfactory system, we developed the infrastructure that reveals the relationship among odorant molecular, receptor, odorant map and genome structure, by combining various bioinformatics approaches and experimental information. We developed the high performance method for predicting the activity of olfactory receptor from the ligand and sequence information, by the machine learning of structural features of ligand and receptors. Applying this method to olfactory receptors of mouse and human, the predicted results had linked to the genomic coordinates and this information is included in integrated database.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：生体生命情報学、生物物理、ゲノム、嗅覚受容体、バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

嗅覚システムは数十万種を越す匂い分子を媒介として記憶、感情や行動を誘引するため、システムを体系的に理解し、匂い分子の組合せで制御できれば、快適な生活を生み出す基盤となる。匂い認識は、匂い分子が鼻の嗅上皮上の嗅細胞中のGPCRである嗅覚受容体と結合することから始まり、細胞内側で共役するGタンパク質を活性化し膜電位変化へつながる。

哺乳類では嗅覚受容体は数百存在するが、一つの嗅細胞には一種類の受容体のみが発現する。(一嗅細胞一受容体説、Chess *et al.*, 1994, Serizawa *et al.*, 2000)。嗅上皮では類似した匂い分子を感知する嗅細胞同士が物理的に近い領域 (Zone) に集まり同一種類の嗅細胞からの長い神経が束ねられ、脳の一次中枢組織 (臭球) の同一糸球体に二次元的に投射される (匂い地図)。匂い地図上では糸球体からの活性化信号の二次元パターンが特

定の匂いの組合せを表している。嗅覚受容体は、ゲノム配列上の狭い領域に集積したクラスターを形成するが、クラスターの上流の特定の制御領域と各遺伝子のプロモータ領域との相互作用が、クラスター内から一種類の受容体の遺伝子のみを選択的に発現させる機構が一嗅細胞一受容体説を上手く説明している (Serizawa *et al.*, *Science*, 2003)。以上の例は、ゲノム上での遺伝子クラスター座標が嗅上皮や嗅球上での異なる Zone 領域への嗅細胞発現という、時間・空間的な制御に関連していることを示唆している。このように**嗅覚システムは、受容体の分子レベルから、細胞、組織、ゲノム構造の各レベルに因果関係を持つ機構を呈する。従来は国内外とも、各レベルに限られた議論がなされるだけで、未だ機能を全レベルで統合的に説明した例はない。**これを行うためには、匂い地図上の特定領域を特定の匂い分子とそれによって活性化される受容体に対応付け、さらに受容体をゲノム配列上の嗅覚受容体の分布との対応付ける必要がある。匂い分子と嗅覚受容体、それらから投射される匂い地図との関係付けを実験で行える可能性が出てきていた。(Oka, Y., *et al. Neuron*, 2006, Mori, K. *et al. Physiol. Rev.*2005)。ただ、大量の匂い物質に対する嗅覚受容体の応答活性を実験で網羅的に行うのは、コストと時間の観点から不可能で、それを補完する意味で実験結果を予め予測することが望まれる。私たちは、GPCR 配列に対し、リガンド情報を入力して共役 G タンパク質を高精度で予測するツールを構築した (Yabuki, Y., Suwa, M. *et al. Nucleic Acids Res.*2005)。この方法を応用して原理的には匂い分子に対する受容体の活性応答強度を予測できる。ここまで準備が整っているので臭覚システムを統合的に理解に向けた研究の着想に至った。

2. 研究の目的

嗅覚システムを総合的に理解するためにバイオインフォマティクス手法と実験データを組合せ、匂い物質一受容体一細胞一匂い地図一ゲノム構造の時間、空間的な因果関係を解明するための基盤を作る。平成 20 年度は受容体応答活性強度の実験データを集積し、機械学習アルゴリズムで学習することで、受容体配列に対して、匂い分子を入力すると活性強度が予測できるプログラムを作成する。平成 21 年度は、これを基に実験データが比較的豊富にあるマウスに対し、嗅覚受容体全てで、匂い分子に対する活性強度を求め、ゲノム上の配置座標、匂い地図と対応付ける。平成 22 年度には、同様の解析をヒトの全嗅覚受容体にも広げ、受容体を活性化させる匂い分子を網羅的に予測する。これらの結果をシームレスにつなぎ解析可能な総合データ

ベースを作る。

3. 研究の方法

(1) 機能解析、予測システムの構築

① 受容体活性化リガンドライブラリ構築

本研究の対象は嗅覚受容体であるが、GPCR とリガンド反応をより一般化した反応からの議論を意識して、様々な系統の低分子リガンドを収集する。生理活性のある低分子リガンドは、国内外で既に良く整理されており(例えば NCBI の PubChem DB、京大の KEGG-LIGAND、GPCRに限れば GLIDA など)、これらからリガンドを収集し、扱い易いように分子量、原子組成、logP 値などの物理化学的記述子で表現して整理する。

② リガンド一嗅覚受容体一活性状態の既知データの収集

ゲノム配列から GPCR 配列を網羅的に同定した DB (SEVENS; <http://sevens.cbrc.jp>)から、予め嗅覚受容体を選択する。これらに対し、Tibbs (*Trends Pharmacol.* 1999) や gpDB (*BMC Bioinformatics*, 2005) からリガンドとの組合せと活性強度が明らかなデータを収集し、プロファイル化する。一方 GPCR の構造に関するデータも収集する。ループ領域では、アミノ酸出現頻度、長さ、平均疎水性値、電荷残基の個数、ディスオーダー領域の予測範囲など。膜貫通ヘリックス領域では、アミノ酸出現頻度、平均疎水性値、水素結合性残基数、電荷残基数など。以上収集したデータをリガンドと、活性強度情報に対応して整理する。

③ 受容体活性予測プログラムの開発

従来、受容体の活性化には、細胞内第 3 ループと C 末端ループが G タンパク質との共役に重要だとされ、細胞内側の接触部分のみが解析されてきた。しかし、細胞外側領域でのリガンドとの結合領域も関与することが判ってきた (Muramatsu, T. and Suwa, M., *Protein Eng.*2006.)。このことから私たちは、受容体活性に効果的な領域 (ホットスポット) が、細胞内側の G タンパク質接触部位のみならず、リガンド分子-GPCR-G タンパク質複合体全体に点在し、相補的に作用して細胞内側での活性反応を決めると考えた。そこで複合体全体を各ホットスポット領域の物理化学的記述子で表しこれを活性強度空間で分類するプログラムを作成する。具体的には、(1) ①、②で収集した各記述子により複合体をベクトルとして記述し、活性強度を最も精度良く判別できる記述子の組合せを選択する。この段階は、最適な物理化学量の組合せを決めるので、活性化機構の理解に本質的な段階である。次に最適なホットスポットを要素とした複合体ベクトルを機械学習法により分類する。分類精度が最高になるよう、判別平面形状 (カーネル関数)、記述子の組合せ方を最適化する。この段階は、最適ホットスポッ

トを基に、更なる予測精度向上を目指すので、artificial であるが重要な段階である。最後に学習段階で決定された最適判別平面を用い予測する。

④ リガンド分子に対する全受容体応答予測システムの開発

受容体遺伝子 i ($i=1\sim N$)、リガンド分子 j ($j=1\sim M$) の入力に対して予測する活性強度 (G_{ij}) で色分けし、DNA アレイ様のマトリックスを作成する。これによりリガンド分子や受容体配列を分類できる。特定のリガンド分子 k に対する受容体全体の挙動を表す列ベクトル ($G_{1k}, \dots, G_{ik}, \dots, G_{Nk}$) が特定のリガンド群に対して類似することは、受容体全体への反応が似た作用のリガンド同士を集められる事を意味する。同様にリガンド分子群に対し、類似な反応を示す受容体同士を集められる。リガンド-受容体-活性強度の関係が既知のデータに対し、受容体活性化アレイ上で、サポートベクターマシン (SVM) 等の様々な分類アルゴリズムを試し、妥当なアルゴリズムを選出する。

(2) マウスの嗅覚受容体の解析

① リガンドに対する嗅覚受容体応答プロフィールの作成と解析

マウスゲノムから同定した嗅覚受容体配列を SEVENS DB から抽出し、全受容体応答予測システムにかけて受容体活性化アレイを作成する。まず、嗅覚受容体応答の全体像を解明し、特定の物理化学的記述子ごとに、匂い分子を分類し、その各々に対して、強い活性を示す受容体群を分類する。

② 受容体遺伝子クラスター、制御領域の同定

これまで私たちは、ヒトゲノム上で隣接する遺伝子ペアについて、遺伝子間距離、遺伝子間相同性、エクソン数、GC 含量、LINE/SINE 配列含量が、既知の遺伝子クラスター内の隣接遺伝子の特徴付ける記述子となることを見出している (未公開)。この記述子を基に SVM を用い、マウスゲノム上で遺伝子クラスター領域を同定する。

これまでヒト、マウスのクラスターの上流に、クラスター内の遺伝子発現を制御する 2kb 長の領域が 1 つだけ報告されている (Serizawa, *et al.*, *Nature*, 2003)。モチーフ検索、配列検索手法、多重配列比較等でゲノム上でこの領域と相同な領域を求める。

③ リガンド結合領域の解析

マウスの嗅覚受容体の匂い分子結合部位の残基にはいくつか報告例がある (Orma, *M et al.* (2004), *Protein Sci.*, Katada *et al.* (2004), *J. Neurochem.*)。受容体ごとにこれらの残基に物理化学的記述子 (残基の大きさ、電荷、疎水性値、等電点、水素結合ドナー、アクセプター値) を割り付けベクトル化する。これに対し、主成分分析、自己組織化マップ (SOM) 解析などで匂い結合部位を分類し、ゲノム配列上に

貼り付け、お互いの類似度を表示する (類似度マップ)。結合部位が似ていれば結合リガンドも類似しているはずなので、類似性マップ上から特定の匂い分子と類似な系統の匂い分子群を網羅的に同定する。

(3) 総合解析データベース作成と嗅覚システムの統合的理解

① 遺伝子解析、予測データ

嗅覚の機能を推定する場合、遺伝子単体だけではなく他の嗅覚受容体や匂い分子との関連性、ゲノム上の座標、嗅細胞、匂い地図など上位の階層から見て初めて理解できる。そこで嗅覚遺伝子をこれら階層構造と属性で表現する。これにより、遺伝子単体を上位概念を含めたコードで表現できる。

匂い分子階層: 属性 (匂い分子特徴量など)。受容体階層: 属性 (嗅覚受容体配列、匂い分子結合部位、匂い分子に反応する受容体の活性化プロファイルなど)。嗅細胞階層: 属性 (文献情報からの匂い地図など)。ゲノム階層: 属性 (ゲノム配列上の座標、遺伝子クラスター情報、遺伝子制御領域情報など)

② 解析プログラム

以上のデータを視覚的かつユーザーフレンドリーな WEB インターフェイスとして公開する。これには、既に開発を行っている SEVENS DB (<http://sevens.cbrc.jp>) の設計を拡張して実装する。

4. 研究成果

(1) 機能解析、予測システムの構築

① 受容体活性化リガンドライブラリ構築

PubChem から低分子リガンド、約 2400 万分子をダウンロードし、分子の化学構造式の辺と頂点をグラフで表現した。頂点にはそれぞれの原子、辺には結合の多重度に応じた重みを対応づけた。グラフで表現された全てのリガンド分子から頻出部分グラフを抽出した。頻出部分グラフとは、任意の閾値を s とするとき、ある部分グラフが s 個以上のリガンドに含まれるグラフのことを言う。(この s をサポート値と呼ぶ。) 特定のリガンドのグラフ構造は、特定の頻出部分グラフ構造を持つ場合を 1、持たない場合を 0 とし、1 と 0 の値を持つ特徴ベクトルとして表現できる。

この表現に加え、分子量、logP 値等、物理化学的記述子で表現してデータベース化した。

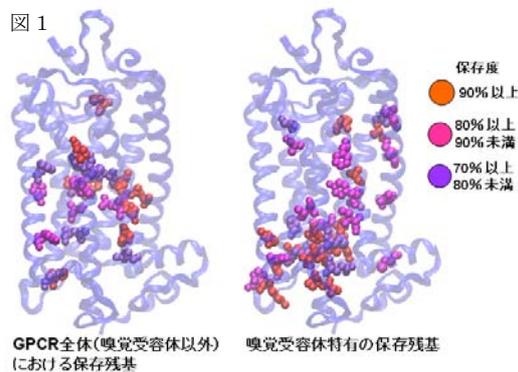
② リガンド-嗅覚受容体-活性状態の既知データ収集

嗅覚受容体と匂い分子の相互作用に関する情報は、SVM で結合予測ができるほど十分な数が揃っていない。そこで、文献を基に匂い分子に限らず、低分子リガンドと結合している例は全て学習セットに利用することにし、最初に Jacob らが用いたデータセットを

採用した。(低分子リガンド 2445 個、GPCR 80 配列、相互作用 4051 個、Jacob, L. et al. BMC Bioinformatics (2008))。

その後、マウス 52 個とヒト 10 個の嗅覚受容体に関して匂い分子との結合情報が系統的に調べられた (Saito, H. et al. *Sci. Signal* (2009)) ため、予測プログラムの検証のためのデータセットとした。

GPCR の構造に関するデータの収集には、SEVENS の Class A GPCR 配列 (31 脊椎生物種の 48 ファミリーから完全長の 1,272 本) を用い、膜貫通領域は、既知の立体構造 (ロドプシン、アドレナリン受容体、アデノシン受容体) に対するギャップ無し多重アラインメントにより求めた。図 1 はアラインメント上、強く保存されていた残基である。高い保



存度の残基は膜貫通ヘリックスの細胞質側半分が集まっていた。G タンパク質結合選択性に重要な DRY モチーフ部は、Asp-Arg-Tyr が 60%で Glu-Arg-Tyr が 10%であった。

細胞内第 3 ループ、N、C 末端ループの長さにはバリエーションがあり、殆どがディスオーダー領域と予測された。他のループは、長さが保存されており TM 1~ 4 の周囲の構造が制限されていることを示唆していた。

既知の立体構造でリガンドから一定の距離以内 (アドレナリン受容体とロドプシンでは 4.5 Å、アデノシン受容体では 5.0 Å) をリガンド結合部位とした。リガンド結合部位では、芳香残基が GPCR 全体で保存されていた。特に TM6 の Trp は 1272 本の GPCR 全体で強く保存され、リガンド結合後のシグナル伝達への起点となると示唆された。更にここから細胞質側に向かう情報伝達は、G タンパク質結合選択性が異なる 2 種類のロドプシン構造の分子動力学計算により解析し、内部の水素結合ネットワークの流れに変化を与えるアミノ酸が、G タンパク質結合選択性に関連するホットスポットであると示唆した。

本研究の対象である嗅覚受容体は、GPCR 全体に比べ特殊であった。他の GPCR に比べ TM6 中に 60%以上の保存度の残基が多く存在した (ヒトで 15 残基、マウスでは 13 残基)。また、他の GPCR 全体でシグナル伝達の起点

と考えられる Trp (TM6) が存在せず、その代り、嗅覚受容体でのみ強く保存されている芳香残基 (Tyr 2 個と Phe 1 個) があり、これらが、嗅覚受容体において起点となった後、水分子のネットワークがシグナル伝達に寄与している可能性がある。

③ 受容体活性予測プログラムの開発

上記①、②の結果を基にリガンド分子の骨格中の共通構造の数と GPCR のホットスポット群を要素としたベクトルを用い、機械学習 (SVM) により、リガンド分子に対する活性予測プログラムを作成した。

特定のリガンドは、特定の頻出部分グラフ構造を持つ場合 1、持たない場合 0 の状態で表すことで、1 と 0 のみの値を持つ特徴ベクトルとした。GPCR 側では、リガンド結合部位のアミノ酸残基に対してアミノ酸種+ギャップの 21 次元のベクトルで表現した。対応するアミノ酸の部分のみ 1、他は 0 の状態の特徴ベクトルとした。

私たちは、通常の SVM 予測をリガンド (L_k) の側と、GPCR (G_k) 側 ($k=1\sim n$) からの 2 方向で繰り返すことにより、結合リガンドが不明なオーファン受容体のリガンド予測を試みた (2-way prediction method) (図 2)。この方法は Jacob らの手法 (BMC Bioinformatics 2008) に比べ精度を約 5%向上させ、未知のリガンドと未知の GPCR が両方存在する場合のどちらに対しても 85%~87%の精度で予測することが可能である。これまでの研究で、Jacob らは、新しいカーネル関数を設計し、オーファン受容体のリガンドを予測したが、私たちの方法は、学習セットの数が十分にあれば、新しいカーネルを設計せずとも十分な精度で予測が可能であることを示した。



2009 年には、リガンド結合部位の残基に物理化学的パラメータを複数加えてこの方法を改良し、マウス 52 個とヒト 10 個の嗅覚受容体とその匂い分子との関係性 (Saito, H. et al. *Sci. Signal* 2009) に応用したところ、既知の関係性は高精度で再現できた。

④ リガンド分子に対する全受容体応答予測システム開発

受容体の活性予測プログラムの入力 (受容体配列、リガンド分子) に対する活性強度を色分けプロットする受容体活性化アレイを作成した。このアレイ上では受容体配列軸、リガンド情報軸何れの方からも活性強度

ベクトルをクラスタリングし、系統樹を作成して分類が可能なシステムとなった。

(2)マウスの嗅覚受容体の解析

① リガンドに対する嗅覚受容体応答プロフィールの作成と解析

マウスゲノムから網羅的に同定した嗅覚受容体遺伝子、1162 配列 (ヒトでは 444 配列) に対して 2-way prediction 法を応用し、特定の匂い分子に対する嗅覚受容体の活性化プロフィールを作成した。このプロフィールがどの程度実際の関係性を再現できるかは実験の裏付けがなく不明であるが、少なくとも、マウス 52 個とヒト 10 個の嗅覚受容体とその匂い分子との既知の関係性を高精度で再現できるという前提の基で議論できる。

② 受容体遺伝子クラスター領域、制御領域の同定

既知の遺伝子クラスター内で隣接遺伝子の特徴付ける 6 つのパラメータを基にした機械学習手法 (SVM) により、マウスとヒトゲノム配列上の嗅覚受容体のクラスターをマウスで 108 個、ヒトで 120 個同定した。また UCSC Genome Browser の OregAnno Track 情報を用いて遺伝子クラスターの上/下流領域に対し、既知の制御領域配列をマップした。制御領域を網羅的に探索したところ、遺伝子クラスターと有意な位置関係を示す制御領域は同定出来なかった。

③ リガンド結合領域の解析

マウスの嗅覚受容体の匂い分子結合部位の残基に物理化学的記述子: 残基の大きさ、

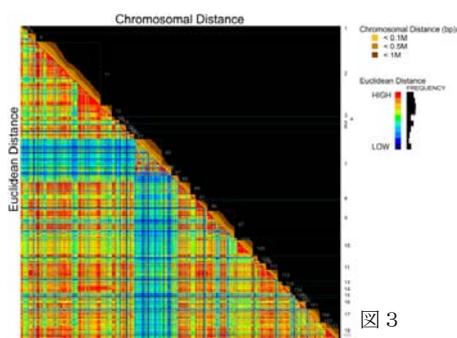


図 3

電荷、疎水性値、等電点、水素結合指標を割り付けベクトル化しゲノム配列上に位置付けた。図 3 はマウスゲノム配列全体にそって嗅覚受容体配列 [縦軸、横軸] を並べ、リガンド結合部位の類似度を色で示したものである。(色が赤いほどリガンド結合部位が類似。) 匂い分子結合部位が類似した遺伝子は、ゲノム上で高密度クラスターの中でさらに複数のサブクラスターを形成していた。(ヒトの場合もマウスと同様な特徴を示した。)

マウスで受容体と結合することが既知の 52 匂い分子を対応する場所にマップし、さらにリガンド結合部位の類似度が高い場所に

対応させることで結合リガンドが推定できる受容体の数を増加させた。

(3) 総合解析データベース作成と嗅覚システムの統合的理解

マウス及びヒトの嗅覚遺伝子に対し、階層的な情報を付与して整理した。受容体階層についてはマウス嗅覚受容体(1162 遺伝子+110 偽遺伝子)、ヒト嗅覚受容体 (444 遺伝子配列+315 偽遺伝子) を収納した。そのうち完全長の配列を用いて多重アラインメントを行ない、保存残基や匂い分子結合部位などで整理した。ゲノム階層については嗅覚受容体のゲノム配列上の座標、遺伝子クラスター情報、遺伝子制御領域情報などで整理した。また匂い分子階層、嗅細胞階層、匂い地図階層については、既知データの情報と対応づけた。これらを既に開発済みの SEVENS データベース: <http://sevens.cbrc.jp> に実装中である。

(4) まとめ

①. 低分子リガンドの構造をグラフ表現し、GPCR の構造を活性に関連するアミノ酸残基のパラメータで記載した。これらをリガンドへの受容体応答活性強度の実験データと対応させたデータセットを作製した。

②. ①のデータセットを基に、SVM で学習することで、匂い分子と受容体配列の活性の関係性を予測するプログラム (2-way prediction 法) を作成した。

③. マウス、ヒトに対し、嗅覚受容体全てで匂い分子に対する活性強度を求め、ゲノム上の配置座標、匂い地図と対応付けた。

④. 本研究の結果をシームレスにつなぎ解析できる総合データベースを作成した。

本成果は匂い物質-受容体-細胞-匂い地図-ゲノム構造の関連付けを統合的に行なった点で、国内外でも他に類を見ない。従来、実験では得ることができなかった貴重なデータ基盤が得られたため、今後これを利用して嗅覚システム解明を加速化できるというインパクトを持つ。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

① Sugihara, M., Fujibuchi, W. and Suwa, M., Structural Elements of the Signal Propagation Pathway in Squid Rhodopsin and Bovine Rhodopsin, *The Journal of Physical Chemistry B*, 査読有, **115**, 2011, 6172-6179.

② Suwa, M., Sugihara, M. and Ono, Y., Functional and Structural Overview of G-Protein Coupled Receptors Comprehensively Obtained from Genome Sequences, *Pharmaceuticals*, 査読有, **4**, 2011, 652-664.

③ Suwa, M., and Ono, Y., A bioinformatics strategy to produce a cyclically developing

project structure, *Synthesiology*, 査読有, **3**, 2010, 1-12.

- ④Tanaka, K, Uda, Y, Ono, Y, Nakagawa, T, Suwa, M, Yamaoka, R, Touhara, K, Highly Selective Tuning of a Silkworm Olfactory Receptor to a Key Mulberry Leaf Volatile, *Current Biology*, 査読有, **19**, 2009, 881-890.
- ⑤諏訪 牧子、小野 幸輝、循環発展的なプロジェクト構造を生むバイオインフォマティクス戦略—創薬ターゲット遺伝子の網羅的機能解析—、*シンセシオロジー*、査読有、**2**巻、2009年、299-309.
- ⑥百石 弘澄、杉原 稔、諏訪 牧子、加藤 毅、山名 早人、藤渕 航、2-way prediction法によるGPCRリガンドの結合予測、研究報告「*バイオ情報学 (BIO)*」、査読有、**2**、2009 1-8.
- ⑦諏訪 牧子、GPCR研究の新展開：新しい立体構造の比較から見てきたこと、*生物物理*、査読有 **48**、2008、335-337.
- ⑧The International Silkworm Genome Consortium (Suwa, M. is one of the authors), The genome of a lepidopteran model insect, the silkworm *Bombyx mori*, *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 査読有, **38**, 2008, 1036-1045.

[学会発表] (計 13 件)

- ①Suwa, M., Seven transmembrane helix receptors (7TMR) identified from Silkworm Genome, *International Symposium, New Silk Road: Silkworm Genome to Sustainable Agriculture*, Japan, Tsukuba Center for Institute, 2010 11 月 9 日.
- ②諏訪 牧子、ゲノム情報から探るGタンパク質共役型受容体 (GPCR) の構造・機能空間、東京大学大学院農学生命科学研究科アグリバイオインフォマティクス教育プログラムシンポジウム、東京大学農学部弥生講堂一条ホール、2010年10月23日.
- ③諏訪 牧子、小野 幸輝、杉原 稔、タンパク質内部の極性環境を基にしたGタンパク質共役型受容体 (GPCR) の構造分類、第48回生物物理学会、東北大学、2010年9月20日.
- ④諏訪 牧子、ゲノム情報から探るGPCRの立体構造空間、第9回 国際バイオEXPO、東京国際展示場、2010年6月30日.
- ⑤杉原 稔、藤渕 航、諏訪 牧子、イカロドプシンとウシロドプシンの構造解析—分子動力学法と配列解析によるアプローチ—、第7回GPCR研究会、日本未来科学館、2010年5月7日.
- ⑥諏訪 牧子、GPCRの網羅的構造機能空間の概観—ゲノムスケールの配列解析—、第7回GPCR研究会、日本未来科学館、2010年5月7日.
- ⑦百石 弘澄、杉原 稔、諏訪 牧子、加藤 毅、山名 早人、藤渕 航、サポートベクターマシンを

活用したGPCR-リガンド結合予測、第7回GPCR研究会、日本未来科学館、2010年、5月7日.

- ⑧諏訪 牧子、杉原 稔、小野 幸輝、藤渕 航、配列解析から俯瞰する GPCR の構造情報、第6回GPCR研究会、日本未来科学館、2009年5月8日.
- ⑨百石 弘澄、杉原 稔、諏訪 牧子、加藤 毅、山名 早人、藤渕 航、2-way prediction 法によるGPCR リガンドの結合予測、情報処理学会バイオ情報学研究 (SIG BIO)、北海道大学 (北海道)、2009年9月17-18日.
- ⑩諏訪 牧子、小野 幸輝、杉原 稔、Relation between GPCR structures and G protein coupling selectivity, 第47回日本生物物理学会年会、徳島文理大、2009年、11月1日.
- ⑪Suwa, M., Ono, Y. and Fujibuchi, W. The Functional Diversity of GPCR Genes Observed from Comparative Genome Analysis, Genome Informatics Workshop 2009, The 20th international conference on genome informatics, Pacifico Yokohama (Kanagawa), 2009/12/16.
- ⑫諏訪 牧子、ゲノムから見るGPCR構造の多様性と共通性、蛋白質学会年会、東京 2008年、6月10日.
- ⑬諏訪 牧子、ゲノム解析から探るGPCR多様化のメカニズム、生物物理学会年会、福岡 2008年、12月4日.

[図書] (計 2 件)

- ①諏訪 牧子、タンパク質の立体構造 (5.3 膜タンパク質の立体構造予測 p114-118 分担執筆)、講談社、2010 年.
- ②Suwa, M., Ono, Y., *Reverse Chemical Genomics, Methods in MOLECULAR BIOLOGY* Chapter4 “Computational Overview of GPCR Universe to Support Reverse Chemical Genomics Study”, pp41-54. Humana Press, 2009.

[その他]

ホームページ等

- ① <http://www.cbrc.jp/~suwa/>
- ② <http://sevencs.cbrc.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

諏訪 牧子 (SUWA MAKIKO)

(独) 産業技術総合研究所・生命情報工学研究センター・主幹研究員
研究者番号：30242241

(2) 研究分担者

藤渕 航 (FUJIBUCHI WATARU)

(独) 産業技術総合研究所・生命情報工学研究センター・研究チーム長
研究者番号：60273512