

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：34204

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01818

研究課題名(和文) 超分子グラフシステムによるGWAS解析の研究

研究課題名(英文) Application of supramolecular graph system to GWAS analyses

研究代表者

白井 剛 (Shirai, Tsuyoshi)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授

研究者番号：00262890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト疾患や医薬品分子をノード、分子間相互作用をエッジとして接続した超分子グラフシステムを構築した。超分子グラフシステムと既知タンパク質データベースを参照し、疾患の分子機構を説明するための疾患関連超分子の立体構造モデルを自動構築するアプリケーションを開発した。また機械学習により特定の疾患に対して医薬品が有効であるか否かを判別する方法を開発した。この研究から4,500あまりの疾患関連超分子複合体モデルが構築され、有効医薬品を90%程度の精度で予測できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した超分子グラフシステムにより、疾患とそれら疾患の治療薬を分子間相互作用に基づいて解析するためのデータ基盤が構築された。また、このシステムにより疾患関連タンパク質と医薬品ターゲットタンパク質(疾患関連超分子)の構造モデルを構築することで、医薬品の作用を分子構造に基づいて解析することが可能になった。さらに超分子グラフシステムに基づく機械学習により、疾患-有効医薬品の分子経路(パス)が高精度で判別可能であることから、このシステムが医薬品の論理的設計や新規の医薬品ターゲットの発見に応用可能であることが示された。

研究成果の概要(英文)：The supra-molecular graph system, which contains more than 30,000 molecules (proteins and drugs) and human-diseases as nodes and more than 300,000 interactions (protein-protein, protein-drug, and protein-disease interactions) as edges, has been developed in this study. An application has been also developed to construct the structural models of the disease-related supra-molecules, in which disease-related and drug-target proteins were in complex, and more than 4,500 models were generated. The graph system was applied to GBDT machine learning, and it was demonstrated that the network-paths of disease - efficient drugs could be discriminated with 0.9 accuracy.

研究分野：情報生物学

キーワード：生命分子計算 生体超分子構造 ゲノムワイド相関解析 分子間相互作用

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノミクスや構造ゲノミクスの進展に伴って、生物学の焦点は多様な分子によって構成される複雑なシステムの解析にシフトした。既にヒトゲノムの解析は総計数万人規模に達したと予想され、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、疾病などに関連した遺伝子を全ゲノム規模の統計解析から特定する研究が進んできた。

しかしながらこれまでの研究結果は、ゲノム解析の限界も示している。GWASにより検出された遺伝子(ゲノム部位)がどの程度疾病リスクに反映するかを示すオッズ比は、ヒトの重大疾病(ガン、糖尿病など)では、あまり大きな値を示さず、平均で 1.1~1.5 程度であることが指摘されている(Park *et al.* *PNAS* **108**, 18026-18031, 2011)。これは、当初の期待に反して GWAS で単一の決定的要因が発見されることが極めて稀であることを示しており、具体的なターゲット分子の特定が必要な創薬などの応用段階へ進むにあたっての障害となっている。

この原因については、疾病がいくつかの遺伝的変異の積み重ね(遺伝子-遺伝子相互作用)として発症することなどが指摘されている(Marchini *et al.* *Nat Gen* **37**, 413-417, 2005)。すなわち、疾患メカニズムを理解するためには、ゲノム情報をコードする遺伝子産物、および代謝物まで含めた複雑な分子ネットワークの上で 「遺伝子-遺伝子相互作用の物理的実体」を解析する必要があると推定されるが、このような階層縦断的解析を可能とするデータ形式は未だ存在しない。

本課題実施者は、グラフ<sup>\*4</sup>がこの目的のために最も適したデータ形式であると考え、低分子リガンドから超分子までの分子構造をグラフ形式で統合する研究を行ってきた。本申請の前提となる研究(基盤研究B「生体分子構造データのグラフによる統一の試み」H25~H27)では、タンパク質構造の全自動でデータベース化システムSIRDを基盤として研究を推進した。これらの成果として、分子構造を高速にグラフマッチ分類する方法(Tsuji *et al.*, *J. Mol. Biol.* 379-390, 2013; Otana *et al.*, *Mol. Inform.* 790-801, 2014: Molecular Informatics Best Paper Award 2014受賞)、超分子構造をグラフ化し比較する方法、相互作用グラフから超分子構造モデルを構築する方法(Tsuji, Yoda, Shirai, *Sci. Rep.* **5**, 16341, 2015: 生命医薬情報学連合大会 2015 Excellent research award受賞)などを開発し評価を得た。これらの方法は、実験データを総合することで既知の超分子構造を大幅に拡張できる。

しかし、この研究過程で新たな課題も提示された。疾病などの生体の状態変化を適切に表現するためには、時間と空間の情報が必要である。疾病は遺伝的変異による生体分子ネットワークの変化、特に超分子の立体構造の変化が寄与すると考えられる。そこで、これまでの成果をさらに 時間・空間情報を統合したグラフ形式(超分子グラフシステムと呼ぶ)へ改良することを構想した。

## 2. 研究の目的

間相互作用・代謝ネットワーク・分子進化情報・実験データの時間・空間情報を含むグラフ表現法とデータベースの開発から開始し、それらのグラフを階層縦断的にデータベース化し解析する方法論を開発することを目的とする。

### 1) グラフによる超分子モデル構築法の開発

既知立体構造のデータベース(PDB)と本課題で構築する疾患-ドラッグ超分子グラフシステムを組み合わせ、疾患 $\leftrightarrow$ ドラッグ相互作用を表現する立体構造モデルを構築する方法を考案する。

## 2) 時空間情報を取り入れた超分子グラフシステムの開発

主として組織における遺伝子発現データと疾患-ドラッグ超分子グラフシステムを組み合わせて、発生過程及び生体内位置における超分子グラフシステムを構築する方法を考案する。

## 3) グラフによる GWAS データ解析法の開発

超分子グラフシステムに組み込まれている GWAS など疾患関連遺伝子の情報から、ヒトタンパク質などがその疾患治療のターゲットとして機能するか予測する方法を開発する。

最終年度までに開発したシステムを GWAS データに適用し、遺伝子間相互作用がどの程度まで分子接触で物理的に説明可能か、また超分子ネットワークグラフで並列・直列関係などの典型的なパターンが認められるかを検証する。

## 3 . 研究の方法

前述の目的(超分子グラフシステム構築)を達成するための準備として、変異体実験データ、X線結晶解析、電顕などの低分解能構造データから超分子の構造モデルを予測するアルゴリズム(グラフによる超分子モデル構築法)を作成する。

これまでの研究の成果(Sci. Rep. 5, 16341, 2015)から、ヒトタンパク質からなる分子ネットワーク全体のおよそ1/4が、分子ドッキングなどの方法を利用することで、立体構造としてモデリング可能であることが示されている。

そこで本研究では、分子相互作用グラフの情報、あるいは変異タンパク質の相互作用などの実験データをグラフマッチの拘束条件として与える事で、正解率の向上を図る。具体的には、a) ヒトタンパク質変異体実験データベース (Human Gene Mutation Database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>など)から、変異により複合体の状態に変化を与えるアミノ酸置換情報を収集し、それらの立体構造上の位置を拘束条件として分子ドッキングを行う。b) 電子顕微鏡解析データベース(EM Navigator, <http://pdj.org/emnavi/>など)から複合体の低分解能密度マップが解明されているが、構造モデルが公開されていないヒトタンパク質の情報を収集し、グラフマッチによる密度マップへのサブユニットのフィッティングによる分子ドッキングを行う。この2点の改良により得られた結果を基にして、超分子ネットワークグラフを拡張する。超分子ネットワークグラフは新規の超分子モデル構築に応用し、得られた結果を取りまとめて学会発表や論文報告を行う。

## 4 . 研究成果

ヒトタンパク質(19,412 件)、ヒト代謝物(1,390 件)、医薬品分子(10,991 件)、ヒト疾患(2,049 件)をノード、これらの間の相互作用(計 279,889 件)をエッジとする超分子グラフシステムを構築した。これらの情報は KEGG, DrugBank, UniProt, Protein Data Bank などのデータベースから抽出した情報を分子構造比較やキーワード比較により紐づけることでアノテートした。承認された医薬品薬のデータとして、分子構造に加えて薬効(ATC 分類)、対象疾患(ICD-10/11)、およびターゲット分子(タンパク質)の情報を加えたことにより、超分子グラフからドラッグターゲット遺伝子-疾患-ドラッグの関係を解析できる基盤が構築された。さらに、ヒトタンパク質に関する遺伝子発現パターンを遺伝子発現データベース Expression Atlas(<https://www.ebi.ac.uk/gxa/download.html>)の組織特異的あるいは状態依存発現データを参照してアノテートした。これにより、超分子グラフシステムから発生段階や組織に特異的な時

空間グラフを生成することが可能となった。また、現在世界的な課題である COVID-19 などの感染症にもこのグラフ解析を応用するために、病原性ウイルス・細菌による疾患(112 件)、病原体タンパク質(8,802 件)、ヒトタンパク質との相互作用を含めた分子間相互作用(49,840 件)などの病原体タンパク質のデータを超分子グラフシステムに増補した。

これらの開発に基づいて、グラフによる超分子モデル構築と GWAS(全ゲノム相関解析)データを組み合わせた解析から発見された疾患関連超分子(同一複合体の複数のサブユニットに同一 GWAS 形質が有意に多くマッピングされる)の解析を行い、これらのサブユニットの多くはリン酸化反応を介したシグナル伝達系のタンパク質であり、70%程度が essential gene にコードされ、相互作用の点からハブタンパク質の割合が高いことを見出した。また、これらの疾患関連超分子のうち 900 程度には複数の GWAS 疾患や表現型がアサインされるが、関連変異がマップされるサブユニットは異なる GWAS 間でかならずしも同一ではないモデルが 642 個存在し、暫定的な文献検索による解析では 434 の GWAS ペアについては明確な関連性が現時点では指摘されていなかった。

続けて、これまでに開発した超分子構造モデルの構築法(Tsujii, Yoda, Shirai, *Sci. Rep.* 5, 16341, 2015)を改良し、分子間相互作用グラフを入力として、既知構造データベース(Protein Data Bank; PDB)を参照しながら全自動でモデリングを行うアプリケーションを開発した。このアプリケーションは変異マッピングデータベース Mutation@A Glance を参照することで、モデリングに採用・不採用するテンプレート構造を選抜する機能を備えている。

この方法を超分子グラフシステムに適用することで、4,500 あまりの疾患関連超分子複合体モデルを構築した。これらの構造モデル上には 19,887 個のヒト疾患関連変異がマッピングされた。マッピングされた疾患関連変異の解析から、劣性遺伝変異はタンパク質内部に埋没するのに対し、優性変異はサブユニット間/ドメイン間のインターフェースに有意に多いことが示された。また優性型変異を dominant-negative(DN), haploinsufficiency(HI), gain-of-function(GF)に分類して比較したところ、DN は超分子構造の破壊、HI は DNA 相互作用、GF ドメイン間相互作用にバイアスしていることが示された。また、超分子複体内の複数のサブユニットに同一 GWAS データがマップされるモデルを探索したところ、1,226 個の統計的に優位な疾患関連モデルが選抜された。特に、疾患変異がマップされる複数のサブユニットと相互作用しながら、自身には疾患関連変異も疾患に関連したアノテーションも付与されていないサブユニットが多く存在することが示されたことから、この超分子モデルが新規の疾患関連遺伝子や創薬ターゲットの探索に利用できることが示唆された。これらの疾患関連超分子モデルは異なる GWAS 型質(疾患や体質など)の関連を解析するために利用できる。

続いて、ドラッグターゲット遺伝子-疾患-ドラッグの関係を超分子グラフシステムで解析した。結果として、典型的ターゲット創薬である承認薬-ターゲットタンパク質-疾患関連遺伝子(タンパク質)がグラフで直接接続される例は、全体の 10%を下回り、そのほとんどが抗がん剤である事が示された。グラフ上で疾患-ドラッグの最短パスを解析することで、ドラッグターゲットタンパク質と疾患関連タンパク質の間に、ターゲットでも疾患関連(原因)でもないタンパク質が 1 分子介在するパターンが最も頻繁に認められることがわかった。この結果から、介在タンパク質の特徴解析が、ドラッグターゲットや疾患関連(原因)タンパク質の新規発見に寄与することが予想される。

これらの結果を受けて、超分子グラフシステムを利用した新規ドラッグターゲットや疾患関連(原因)タンパク質予測手法の開発を行った。方法として、超分子グラフシステムから抽出した承認薬-ターゲットタンパク質-疾患関連遺伝子最短パスのパターンを機械学習(勾配ブース

ティング決定木、GBDT)し、ドラッグ有効性を判別可能な学習器がトレーニング可能かどうか試みた。ここでは、疾患ノードと治療薬ノードを最短でつなぐ経路(パス)を、仲介する分子をコード化したベクトルとして表現し学習データとした。結果として、ある疾患とその疾患に有効なドラッグ間のパス(true ケース)と、その疾患の有効性が知られていないドラッグのパス(false ケース)で学習し交差検定した結果、精度 0.90 で有効ドラッグ(true ケース)を識別することが可能であった。またドラッグのアノテーションに基づいて、副作用報告の多いドラッグ(high-adverse ケース)と少ないドラッグ(low-adverse ケース)は精度 0.79 で識別可能であった。この結果から、この機械学習が効率的なターゲット探索に利用可能であると期待される。

ただし興味深い点として、上記の学習器でクロス予測では精度が著しく低下した。これは、分子メカニズムが大きく異なることを示唆するので、今後精査する必要がある。

主たる研究成果 (下線は課題実施者)

1. Hijikata A, Tsuji T, Shionyu M, Shirai T, Decoding disease-causing mechanisms of missense mutations from supramolecular structures, *Sci. Rep.* **7**, 8541 (2017) (査読有) DOI:10.1038/s41598-017-08902-1
2. Kouyama K, Mayanagi K, Nakae S, Nishi Y, Miwa M, Shirai T, Single-particle analysis of full-length human poly(ADP-ribose) polymerase 1, *Biophysics and Physicobiology*, **16**, 59-67 (2019) DOI:10.2142/biophysico.16.0\_59
3. Isogai Y, Imamura, H, Nakae S, Sumi T, Takahashi K, Nakagawa T, Tsuneshige A, Shirai T, Tracing whale myoglobin evolution by resurrecting ancient proteins, *Sci. Rep.* **8**, 16883 (2018) (査読有) DOI:10.1038/s41598-018-34984-6
4. Mayanagi K\*, Oki K, Miyazaki N, Ishino S, Yamagami T, Morikawa K, Iwasaki K, Kohda D, Shirai T\*, Ishino Y\*, Two conformations of DNA polymerase D-PCNA-DNA, an archaeal replisome complex, revealed by cryo-electron microscopy, *BMC Biol.*, (2020) **18**, 152 (査読有) DOI: 10.1186/s12915-020-00889-y
5. 土方 敦司, 塩生 くらら, 中江 撰, 塩生 真史, 太田 元規, 金谷 重彦, 白井 剛, SARS-CoV-2 タンパク質構造モデルによる薬剤候補予測, 生物物理, (2021) **61**, 102-106 (査読有) DOI:10.2412/biohys.61.102
6. Hijikata A, Shionyu-Mitsuyama C, Nakae S, Shionyu M, Ota M, Kanaya S, Shirai T, Knowledge-based structural models of SARS-CoV-2 proteins and their complexes with potential drugs, *FEBS Lett.*, (2020) **594**, 1960-1973 (査読有) doi: 10.1002/1873-3468.13806
7. Oba Y, Konishi K, Yano D, Shibata H, Kato D, Shirai T, Resurrecting the ancient glow of the fireflies, *Science Adv.*, (2020) **6**, eabc5705 (査読有) DOI: 10.1126/sciadv.abc5705

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Shirai Tsuyoshi、Terada Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Overview of the big data bioinformatics symposium (2SCA) at BSJ2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 277 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00639-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamae Ikuko, Morimoto Tsumoru, Shima Hiroki, Shionyu Masafumi, Fujiki Hisayo, Yoneda-Kato Noriko, Yokoyama Takashi, Kanaya Shigehiko, Kakiuchi Kiyomi, Shirai Tsuyoshi, Meiyanto Edy, Kato Jun-ya	4. 巻 24
2. 論文標題 Curcumin Derivatives Verify the Essentiality of ROS Upregulation in Tumor Suppression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 4067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24224067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Lestari Beni, Nakamae Ikuko, Yoneda-Kato Noriko, Morimoto Tsumoru, Kanaya Shigehiko, Yokoyama Takashi, Shionyu Masafumi, Shirai Tsuyoshi, Meiyanto Edy, Kato Jun-ya	4. 巻 9
2. 論文標題 Pentagamavunon-1 (PGV-1) inhibits ROS metabolic enzymes and suppresses tumor cell growth by inducing M phase (prometaphase) arrest and cell senescence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51244-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 土方敦司, 辻 敏之, 塩生真史, 白井 剛	4. 巻 51
2. 論文標題 超分子グラフシステムによるGWAS解析の研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 34-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakae S, Shionyu M, Ogawa T, Shirai T	4. 巻 36
2. 論文標題 Crystallization of pearl biomineralization protein in microgravity environment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Microgravity Sci. Appl.	6. 最初と最後の頁 360105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15011//jasma.36.360105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kouyama K, Mayanagi K, Nakae S, Nishi Y, Miwa M, Shirai, T	4. 巻 16
2. 論文標題 Single-particle analysis of full-length human poly(ADP-ribose) polymerase 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 59-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.16.0_59	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mayanagi K, Ishino S, Shirai T, Oyama T, Kiyonari S, Kohda D, Morikawa K, Ishino Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Direct visualization of DNA baton pass between replication factors bound to PCNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep	6. 最初と最後の頁 16209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34176-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takasawa K., Tsuji-Hosokawa A., Takishima S., Wada Y., Nagasaki K., Dateki S., Numakura C., Hijikata A., Shirai T., Kashimada K. and Morio T	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the beta-subunit of the insulin receptor (INSR) gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes	6. 最初と最後の頁 46-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1753-0407.12797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishikino T., Hijikata A., Miyanoiri Y., Onoue Y., Kojima S., Shirai T. and Homma M	4. 巻 8
2. 論文標題 Rotational direction of flagellar motor from the conformation of FlIG middle domain in marine Vibrio.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35902-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakae S, Shionyu M, Ogawa T, Shirai T	4. 巻 86
2. 論文標題 Structures of jacalin related lectin PPL3 regulating pearl shell biomineralization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proteins	6. 最初と最後の頁 644-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.25491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata A, Tsuji T, Shionyu M, Shirai T	4. 巻 7
2. 論文標題 Decoding disease-causing mechanisms of missense mutations from supramolecular structures	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08902-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoda T, Tanabe M, Tsuji T, Yoda T, Ishino S, Shirai T, Ishino Y, Takeyama H, Nishida H	4. 巻 7
2. 論文標題 Exonuclease processivity of archaeal replicative DNA polymerase in association with PCNA is expedited by mismatches in DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 44582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep44582	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Mayanagi Kouta, Oki Keisuke, Miyazaki Naoyuki, Ishino Sonoko, Yamagami Takeshi, Morikawa Kosuke, Iwasaki Kenji, Kohda Daisuke, Shirai Tsuyoshi, Ishino Yoshizumi	4. 巻 18
2. 論文標題 Two conformations of DNA polymerase D-PCNA-DNA, an archaeal replisome complex, revealed by cryo-electron microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-020-00889-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oki Keisuke, Yamagami Takeshi, Nagata Mariko, Mayanagi Kouta, Shirai Tsuyoshi, Adachi Naruhiko, Numata Tomoyuki, Ishino Sonoko, Ishino Yoshizumi	4. 巻 49
2. 論文標題 DNA polymerase D temporarily connects primase to the CMG-like helicase before interacting with proliferating cell nuclear antigen	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 4599-4612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oba Y., Konishi K., Yano D., Shibata H., Kato D., Shirai T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Resurrecting the ancient glow of the fireflies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 5705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc5705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hijikata Atsushi, Shionyu Mitsuyama Clara, Nakae Setsu, Shionyu Masafumi, Ota Motonori, Kanaya Shigehiko, Shirai Tsuyoshi	4. 巻 594
2. 論文標題 Knowledge based structural models of SARS CoV 2 proteins and their complexes with potential drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1960 ~ 1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 HIJIKATA Atsushi、SHIONYU-MITSUYAMA Clara、NAKAE Setsu、SHIONYU Masafumi、OTA Motonori、KANAYA Shigehiko、SHIRAI Tsuyoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Knowledge-based Modeling of SARS-CoV-2 Proteins and Predicting its Potential Drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 102 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.61.102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計18件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 土方 敦司、塩生 真史、白井 剛
2. 発表標題 タンパク質高次構造に基づくヒトミスセンスバリエーションの分子機能への影響を予測する手法の開発
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Hijikata, Masafumi Shionyu, Tsuyoshi Shirai,
2. 発表標題 A local structural environment descriptor towards evaluating impact of rare variants in humans on protein structures and functions.
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土方 敦司、塩生 真史、白井 剛
2. 発表標題 タンパク質高次構造情報に基づくヒトミスセンス変異の分子機能への影響を予測する手法の開発
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Hijikata, Masafumi Shionyu, Tsuyoshi Shirai,
2. 発表標題 Drug Target Excavator: An Integrative Web Tool for Identifying New Potential Drug Targets.
3. 学会等名 第8回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白井 剛
2. 発表標題 Drug Target Excavator (DTX)によるVaProSの高度化と創薬ターゲット解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土方敦司、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 薬物応答性の個人差をタンパク質立体構造から探る
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土方敦司、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 Development of a method for predicting pathogenicity of missense variants incorporating supramolecular structural information
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Hijikata, Masafumi Shionyu and Tsuyoshi Shirai
2. 発表標題 薬物応答性の個人差をタンパク質立体構造情報から探る
3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土方敦司、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 薬物応答性の個人差をタンパク質立体構造情報から探る
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩生真史, 土方敦司, 白井 剛
2. 発表標題 立体構造情報に基づく PLP 結合タンパク質の予測法の開発
3. 学会等名 第18回蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白井 剛
2. 発表標題 構造バイオインフォマティクスによる生命現象の理解から創薬支援へ:実践と課題
3. 学会等名 ConBio2017(2017年度生命科学系合同年次大会) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方敦司、辻敏之、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 超分子複合体から読み解くミスセンス変異と疾患表現型との関係
3. 学会等名 第17回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方敦司、辻敏之、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 タンパク質超分子複合体構造から読み解くミスセンス変異と疾患表現型との関係
3. 学会等名 第5回NGS現場の会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方敦司、辻敏之、塩生真史、白井剛
2. 発表標題 Decoding disease-causing mechanisms of missense mutations from supramolecular structures
3. 学会等名 第6回生命医薬情報連合大会(IIBMP2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方敦司、白井剛
2. 発表標題 Mutation@A Glance: ヒト遺伝子バリエーション統合可視化ツール
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方敦司、白井剛
2. 発表標題 Mutation@A Glance: ヒトにおける意義不明パリアントの解明を目指した統合解析ツール
3. 学会等名 2017年度生命科学系合同年次大会(ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土方 敦司、塩生 真史、白井 剛
2. 発表標題 DTX: 新規ヒト創薬ターゲット探索のための統合化ウェブツールの開発
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白井 剛
2. 発表標題 機械学習による疾患-タンパク質-ドラッグネットワークの解析
3. 学会等名 CBI学会2020年大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Shirai T (eds..Guenther, R. and Steel, D)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 8
3. 書名 Protein structure analysis and validation in The Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology	

1. 著者名 Shirai T	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 10
3. 書名 Protein structure analysis and validation, The Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 耐熱性ミスマッチエンドヌクレアーゼ変異体	発明者 松本 裕之, 上森隆 司, 白井 剛 等	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-048795	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

PDBのタンパク質構造およびリガンド分子の分類データベース (SIRD) <a href="http://sird.nagahama-i-bio.ac.jp/sird/">http://sird.nagahama-i-bio.ac.jp/sird/</a> 疾患関連変異のタンパク質立体構造マッピングデータベース(Mutation@ a Glance) <a href="http://harrier.nagahama-i-bio.ac.jp/mutation/">http://harrier.nagahama-i-bio.ac.jp/mutation/</a>
---

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------