

Title	化合物との相互作用情報を利用した薬物動態タンパク質阻害予測方式に関する研究
Author(s)	北島, 正人
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49278
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	北島正人
博士の専攻分野の名称	博士（情報科学）
学位記番号	第 22170 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学位論文名	化合物との相互作用情報を利用した薬物動態タンパク質阻害予測方式に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 秀雄 (副査) 教授 四方 哲也 教授 清水 浩 教授 前田 太郎

論文内容の要旨

創薬初期の段階で安全性の高い化合物群を選択しておくことが創薬の戦略として重要となっており、薬物動態タンパク質を阻害する化合物の毒性知見が集積されてきている。

本研究では、薬物動態タンパク質の中で特に最近注目を集めているトランスポータータンパク質阻害予測における問題点に着目し、トランスポータータンパク質の既知阻害作用情報に基づいたトランスポータータンパク質阻害予測方式について検討を行った。

最初に、網羅的に薬物動態タンパク質の代謝・阻害・誘導・化合物構造情報を収集し、薬物動態データベースを開発した。この薬物動態データベースより、化合物とトランスポータータンパク質の阻害の相互作用情報の阻害作用マトリクスの構築を行い、化合物とトランスポータータンパク質の相互作用類似度を算出した。従来の化合物構造やトランスポータータンパク質配列の類似度と比較し、必ずしも類似度が一致していないことが示された。これは、化合物構造類似度の計算で利用していた特徴量だけではなく、相互作用するトランスポータータンパク質等の新たな特徴量の利用が必要であることが示唆された。

次に、化合物とトランスポータータンパク質の阻害の相互作用類似度に基づいて、正準相関分析（CCA）を利用したトランスポータータンパク質阻害予測方式を提案した。本予測方式について、クロスバリデーションテスト、相互作用類似度評価から、従来手法の予測方式による化合物の構造類似度と、本提案での予測方式による CCA 類似度を比較して、本提案手法の方が従来手法よりも良好な結果を得た。特に、本提案手法である阻害予測方式は、従来手法より高い精度でトランスポータータンパク質阻害作用を見つけることができ、創薬の初期段階の候補化合物の絞り込みに有効であることが確認された。

さらに、化合物・薬物動態タンパク質相互作用情報をメタデータとして定義、実装して、既存のデータベース検索や解析をグリッドサービス化して、創薬の業務フローで動的にサービスをつなげていくシステムを実装した。LAN レベルで創薬業務のワークフローに従ってグリッドデータサービス間などのデータ転送量を計測・評価して、ボトルネックのないグリッド環境を実装できたことを確認した。今回のグリッド環境の実現により、創薬の目的に応じた統一的な表現として動的に統合させるための技術として、容易に複数のサービスを組み合わせて利用することができるようになった。

論文審査の結果の要旨

本論文では、薬物動態タンパク質の一つであるトランスポータータンパク質の阻害予測手法に着目し、従来の化合物構造類似度による阻害予測の問題を解決する手法を提案している。また、創薬の目的に応じて、容易にデータベースや解析プログラムを連携するためにグリッド技術を用いた手法を提案している。

まず、トランスポータータンパク質の阻害予測の問題点として、従来手法では網羅的かつ精度良く阻害予測できていないことをあげている。特に、従来手法の化合物構造類似度による阻害予測では、化合物とトランスポータータンパク質の相互作用を必ずしも反映していない問題点を指摘している。この問題の解決のために、化合物とトランスポータータンパク質の阻害の相互作用類似度に基づいて、正準相関分析（CCA）を利用したトランスポータータンパク質阻害予測方式を提案している。そして、クロスバリデーションテストを反映した ROC 曲線により提案手法を評価した結果、従来手法よりも良好な予測精度が示されている。また、相互作用類似度比較において提案手法を評価し、相互作用類似度が低いものに関して予測精度に課題があるものの、相互作用類似度が高いものに関しては、従来手法で見逃していたものも高い頻度で捕捉することができ予測精度の向上が示されている。このことは創薬の初期段階の候補化合物の絞込みにおいて、提案手法が有効であることが示されている。

次に、創薬の目的に応じてデータベースや解析プログラムを連携する問題点として、従来のデータベースはデータベースごとにデータフォーマットの差異があり、データ間の表記のゆれ等で連携を困難にしていることをあげている。また、解析プログラムはコマンドや引数の渡し方の表現が異なるため、解析連携の困難さを問題点として指摘している。この問題の解決のために、化合物・薬物動態タンパク質相互作用情報をメタデータとして定義し、既存のデータベース検索や解析プログラムをグリッドサービス化して、複数のグリッドサービスを統一的な表現として動的に結合させるためのグリッド技術を提案している。そして、創薬のワークフローに従ってグリッドサービス間等のデータ転送量を計測することで提案手法を評価し、ボトルネックのないグリッド環境を実現でき、グリッドサービスごとにサービスを分散させても問題ないことが示されている。したがって、提案手法は、創薬の目的に応じて容易にデータベースや解析プログラム間の連携に有効であることが示されている。

以上により、本論文の成果は情報科学的解析による薬物動態タンパク質阻害予測に関する研究の発展に貢献するものと考えられる。よって博士（情報科学）の学位論文として価値あるものとして認める。