The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	立体構造情報と機能情報を用いたタンパク質間相互作用予測法に関する研究
Author(s)	吉川, 達也
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57632
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【26】

氏　　名	吉　川　達　也（よし かわ たつ や）
博士の専攻分野の名称	博　士（情報科学）
学　位　記　番　号	第　２３９３０　号
学位授与年月日	平成22年３月23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	**立体構造情報と機能情報を用いたタンパク質間相互作用予測法に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　松田　秀雄 （副査） 教　授　清水　　浩　　教　授　四方　哲也　　教　授　前田　太郎

論　文　内　容　の　要　旨

タンパク質の機能発現に重要なタンパク質間相互作用（PPI）は，抗体抗原反応や酵素反応，細胞内シグナル伝達等の様々な生体内の営みに係わる重要な作用において中心的な役割を担っている．最近では，活性の高い酵素阻害剤の開発や，特定の抗原に対してより特異性の高い抗体の設計等への応用も期待され，PPI 研究の社会的要請は一層高まっている．従来研究の多くは，実験に要する時間的・金銭的な制約や立体構造情報の不足から，ゲノム規模やアミノ酸配列解析に基づいたアプローチが採用された．ところが，タンパク質の1次構造によって得られたこれらの評価結果には，タンパク質の立体構造に基づく相互作用が見積もられておらず，得られた結果から構造と機能の関係にまで広げて詳細な解析を行うことは難しかった．このような理由から，前述の酵素阻害剤開発や抗体設計等への応用を想定したPPI 研究として，タンパク質の立体構造情報に基づいたアプローチが考えられる．これはSmithらによって議論されているが，具体的な解析結果や精度等については言及されていない．

本研究では，タンパク質の立体構造情報に基づいたPPIを予測するために，タンパク質－タンパク質ドッキング（PPD）の評価結果を用いる手法を開発した．従来のPPI予測法では，PPD計算で得られる最大スコアを相互作用の判別に利用したが，実験では相互作用が検出されないタンパク質ペアを誤って相互作用ありと予測する偽陽性が多く発生することが問題となっていた．本研究では，PPD計算過程で得られる複合体候補構造の立体構造類似性に基づいたPPI予測法を開発し評価実験を行った結果，相互作用の判別に利用する閾値等の設定をうまく調節することで偽陽性の数を減らすことに成功した．その一方で，構造類似性に基づく提案手法は，実験で相互作用が検出されるペアを正しく予測する真陽性の数を減らすことが問題となった．これは従来手法と比較して，親和性スコアの分布そのものはあまり改善されていなかったことが要因の一つと考えられた．本研究では，タンパク質の機能情報に着目して，同じ機能を有する他のタンパク質ペアのスコアに基づいて対象となるペアの親和性を評価し，PPI予測に利用した．その結果，多くのケースで親和性スコアの分布を改善することによって真陽性の数を増やすことに成功し，提案した予測法の有効性を検証した．

論文審査の結果の要旨

本論文は、計算機を用いてタンパク質間相互作用（PPI：Protein-Protein Interaction）を予測するために、タンパク質間ドッキング（PPD：Protein-Protein Docking）の評価結果を利用する手法について述べている。このような立体構造情報に基づいたPPIの研究は、抗体医薬品の開発等の分野において重要な研究の一つとして位置付けられている。本論文は、タンパク質間に潜在的な結合強度（親和性）が存在することを仮定し、その親和性を主に形状相補性だけから推測して評価し、それを相互作用の判別に利用することで、PPIに対する立体構造の寄与を解明している。

まず、PPD計算によって得られるドッキングスコアの最大値をPPIの判別に利用する従来手法の問題点として、相互作用部位の候補となるポケットのうちある特定の部位だけで作用するという、タンパク質結合の特異性を考慮していないことを挙げている。そしてこれにより偽陽性（実験で相互作用が検出されないタンパク質ペアを誤って相互作用ありと予測するペア）が多数発生し、PPI予測の精度低下を招いていることを指摘している。この問題を解決するために、PPDの計算過程で得られる大量のドッキングスコアを複合体候補構造の立体構造類似性に基づいてクラスタリングを行い、それらの特徴量を親和性として評価することで、受容体タンパク質が抗体や酵素の場合に多くの負例（実験で相互作用が検出されないペア）の判別精度が改善されることが定量的に示されている。このことにより、PPI予測において立体構造類似性を考慮することは、抗体抗原反応や酵素の基質特異性をより正しく評価できる点で重要な役割を担うことを示している。

次に、タンパク質の機能類似性に着目し、同じ機能を有する他のタンパク質ペアのドッキングスコアに基づいて対象となるペアの親和性を評価することで、正例（実験で相互作用が検出されるペア）の判別精度が改善されることが定量的に示されている。様々な機能を有するタンパク質ペアのデータセットに適用して評価した結果、親和性スコアが真陽性（実験で相互作用が検出されるペアを正しく相互作用ありと予測するペア）において特異的に高い値を示すように改善され、設定値の調節が難しいとされる閾値に依らない相互作用判別が可能となることが検証されている。また、予測対象とするタンパク質ペアを同じ機能を有するものだけに限定した場合や、提案手法を組み合わせて用いることにより、さらに予測精度が改善されることが確認されている。このことにより、タンパク質の機能情報はPPDの評価結果に基づいたPPI予測において、より多くのPPIの解明に有用であることを示唆している。

これらの結果は、タンパク質間相互作用の理解を進め、生命情報科学に対して大きく貢献するものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。