

戦略的国際科学技術協力推進事業  
日本－インド研究交流  
研究課題「グリッドコンピューティング環境による生体高分子複合体の認識メカニズム研究」

## 研究終了報告書

研究交流期間 平成20年2月～平成23年3月

研究代表者：浅井 潔  
(産業技術総合研究所 生命情報工学研究センター、センター長)

## 1. 研究・交流の目的

本研究は、情報通信技術を利用した生命情報研究であり、日本とインド間の研究拠点をグリッド技術により繋ぐことで、これまで各々推進してきた生命情報に関する研究を二国間の特徴を活かし協力・共同して促進させていくことを目的とする。具体的には、グリッドコンピューティング環境を利用し、生体高分子複合体解析ソフトウェアやデータベースの開発を実施し、生体高分子複合体の認識メカニズムに関する研究を推進する。特にタンパク質複合体であるタンパク質-タンパク質を対象とし、相互作用に関与するタンパク質群に着眼し得られた配列・立体構造情報からバイオインフォマティクス技術を用い網羅的解析を行う。また日本側の産業技術総合研究所 生命情報工学研究センター (CBRC) とインド側のインド工科大学デリー校 (IITD) 及びバラディダーゼン (BARD) 大学を中心とした情報科学、計算化学、バイオインフォマティクスの研究者が協力・集結しシンポジウムを開催し活発な研究交流を行いながら生体高分子複合体の研究に総合的に取り組む。

## 2. 研究・交流の方法

近年、ネットワーク技術の進歩により、遠隔地にある高性能なコンピュータをネットワーク経由で利用することが可能になってきた。特に、点在する高性能の計算機資源を高速ネットワークで相互接続しこれらを統合運用することにより、科学技術に多大な貢献をすることができるかと期待されている。このように複数の計算機を一元化して計算パワーを追求する技術はグリッド/クラウド・コンピューティング技術として知られている。我々はこの技術を用い日本-インド両研究組織の計算資源やこれまで開発したソフトウェアを好調的に共有し、両国研究機関の能力を統合し活用することでバイオインフォマティクス研究を実施した。

本研究では、まずインド側研究者が CBRC にあるコンピュータリソースを容易に利用できるように CBRC 及びインド側 (IITD, BARD) のグリッド環境の構築を行い、安全でシームレスなアクセス環境を整備した。ここで Grid 環境構築のために利用したソフトウェアは Globus ToolKit であり JOB マネージメントとして Condor 等を使用することで3つの研究拠点間を GRID にて繋げた。次に本研究における生物情報科学の研究として、これまで両研究チームが行ってきた生体高分子複合体の研究に着眼し、タンパク質-タンパク質、タンパク質-DNA/RNA、タンパク質-糖鎖などのタンパク質複合体を対象としてタンパク質複合体の分子認識メカニズムに関する研究を実施した。タンパク質複合体の配列と立体構造の収集 (データベースや論文検索) では、主にタンパク質-タンパク質、タンパク質-糖鎖、タンパク質-DNA/RNA を CBRC にて行い、IITD ではタンパク質-低分子また BARD ではタンパク質-DNA/RNA に重点をおいて行った。得られたタンパク質複合体の配列情報を基に、機械学習法などを用いアミノ酸配列から DISORDER 領域を考慮した配列ベースのタンパク質間相互作用解析を CBRC と BARD で行い (Shimizu K. et al. *Journal of Molecular Biology*, Vol. 392, 1253-1265, 2009)、また日印共同で立体構造情報を用い結合部位を特定し、統計値や電荷、自由エネルギーなどの物理化学的量を計算することで得られたパラメータと立体構造の関係付けを行い構造機能解析 (タンパク質-タンパク質、タンパク質-DNA、タンパク質-RNA) を実施した (M. Gromiha et al., *Mol. BioSyst.*, 5, 1779-1786, 2009; M. Gromiha et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, 46, 187-92, 2010; M. Gromiha et al., *Current Protein & Peptide Science*, 11, 7, 629-638; M. Michael Gromiha, *Proc.*, ISMB2010, 10, 54, 2010; M. Gromiha et al., *Lecture Notes In Computer Science*, 6215, 626-633, 2010)。加えてタンパク質間相互作用ネットワーク解析に向け、タンパク質複合体であるホモ・ヘテロのオリゴマー化に着眼し、配列と立体構造情報を用いた相互作用インターフェイス予測ツールや DB の開発 (Nemoto. W. et al., *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 29, 312-317, 2009; Nemoto. W. et al., *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 31, 2, 1-19, 2011) 及びタンパク質複合体のための分子シミュレーションを実施している (M. Gromiha et al., in preparation)。

## 公開資料

研究交流としては、日印バイオインフォマティクス研究者を集った国際シンポジウムを2度開催した。研究期間中は毎年インドへ渡航し IITD や BARD にて研究発表やディスカッションを行い、また他のインド研究機関(University of Madras, National Centre for Biological Sciences)での研究発表を通しインド側研究者と交流を深めることができた。

### 3. 研究・交流実施体制

#### 3. 1 日本側

氏名	所属	役職	学位	役割
浅井 潔	生命情報工学 研究センター	センター長	博士	研究総括
福井一彦	生命情報工学 研究センター	チーム長	博士	分子シミュレーション・GRID環境の構築
グロミハ マ イケル	生命情報工学 研究センター	主任研究員	博士	配列解析・分子認識アルゴリズム開発
清水 佳奈	生命情報工学 研究センター	研究員	博士	配列解析・DB構築
根本 航	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	配列解析・分子認識アルゴリズム開発
山崎 智	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	分子シミュレーション
塚本 弘毅	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	分子シミュレーション
山田 真介	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	GRID環境の構築
廣瀬 修一	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	配列解析
横田 恭宣	生命情報工学 研究センター	特別研究員	博士	配列解析
木村 将之	生命情報工学 研究センター	テクニカルスタッフ	学士	DBへのデータ入力
牛山 祥吾	生命情報工学 研究センター	テクニカルスタッフ	学士	DB構築及び維持

#### 3. 2 相手国側

氏名	所属	役職	学位	役割
B. Jayaram	インド工科大学 デリー  生命情報科学& 計算生物学 スーパー・コン ピュタセンター	教授  センター長	Ph. D	研究総括

# 公開資料

Sandhya Sheno y	インド工科大学 デリー	主任研究員	Ph. D.	配列解析・分子 認識アルゴリズム 開発
Shashank Shek har	インド工科大学 デリー	研究員	工学部卒 (B. E)	GRID 環境の構築 ・DB 構築
S. Selvaraj	バラディダーゼ ン大学	講師	Ph. D.	配列解析・分子 認識アルゴリズム 開発
K. M. Saravan an	バラディダーゼ ン大学	研究員	MS	配列解析・分子 認識アルゴリズム 開発
(研究者)				

## 4. 研究成果

### 4. 1 研究成果の自己評価

- 計画以上の成果がでた     計画通りの成果がでた  
 計画とは異なるが有益な成果がでた     計画ほどの成果はでなかった  
 いずれでもない

### 4. 2 研究成果の自己評価の根拠

日本側：

・日本 - インド間におけるグリッド環境の構築を行い、3つの研究拠点 (CBRC-IITD-BARD) の計算機を繋ぐ研究基盤の整備を行った。特に計算資源を必要としたインド側 BARD にはグリッド環境により計算資源を提供することができシームレスに JOB を投入できる環境を提供した。またインド工科大学デリー校とはデータベースを共有することで互いの進捗を管理することができた。

・複合体解析メカニズムの研究としては、タンパク質-タンパク質相互作用解析に重心を置き、DISORDER解析技術を用いてタンパク質複合体におけるタンパク質のゆらぎの解析、エネルギー関数を用いた構造機能解析、タンパク質の相互作用インターフェイスの解析技術の開発を実施し複数の国際誌に投稿し論文としてまとめることができた (参照：成果実績報告書)。またタンパク質相互作用インターフェイスの解析ツールやDBを公開している。

インド側：

・本プロジェクトを通してこれまでインド側 IITD (<http://www.scfbio-iitd.res.in/>) にて開発されたタンパク質関連ソフトウェアを日本側で利用することで、その改良点を見出しソフトウェアのチューニングや改善を行うことができた。

・日本側が大規模計算機資源を提供し、インド側の計算科学を専攻した人材と連携することで効率良くデータの収集・生産が可能となった。また、研究遂行には、日本に設置された大規模計算機と両国にて開発した利用可能な解析技術が大いに役立った。

・両国間研究者の共著論文としては下記の2つの論文が上げられる。

M. Michael Gromiha, S. Selvaraj, B. Jayaram, Kazuhiko Fukui, "Identification and analysis of binding site residues in protein complexes: energy based approach." Lecture Notes In Computer Science, 6215, 626-633, 2010

"Gromiha Michael, Saranya N., Selvaraj S., Jayaram B., and Kazuhiko Fukui, "Sequence and Structural features of binding site residues in protein-protein complexes", Proteome Science in press

"

## 公開資料

### 4. 3 研究成果の補足

相互作用インターフェースの解析ツールやDB：

<http://grip.cbrc.jp/GRIP/index.html>

<http://grip.cbrc.jp/GDB/index.html>

### 5. 交流成果

#### 5. 1 交流成果の自己評価

- 計画以上の交流成果がでた  計画通りの交流成果がでた
- 計画ほどの交流が行われなかったが成果はでた
- 計画ほど交流成果がでなかった
- いずれでもない

#### 5. 2 交流成果の自己評価の根拠

日本側：

・ 第一回シンポジウムとして生命情報工学研究センターにて H20 年度に 1st Japan-India (JST-DST) Bilateral Symposium on Bioinformatics を開催した。また産業技術総合研究所主催の日印ワークショップと開き、所内研究員とインド側研究者と活発なディスカッションを行うことができた。

・ 本研究では、第一線での科学技術開発を断続的ではなく3年の間長期的に継続して行うことで当研究センターから12人の研究者が参加し、研究期間中合計6回インドへの渡航を行った。インド国内での研究ディスカッション・プレゼンテーションを通じて両国間の知識・経験・文化を共有できグローバルな視点に立った若手研究者の育成に繋がった。

・ 本研究課題が呼び水となり、インド国内におけるバイオインフォマティクス研究分野の研究者との交流が深まり、University of Madras (Chennai, India)やNational Chemical Laboratory (Pune, India)などの研究機関と共同研究を現在 (H23年4月) 実施している。

インド側：

・ 第二回シンポジウムとしてインド工科大学デリー校にて H22 年度に 2nd Indo-Japan (DST-JST) Symposium on Bioinformatics を開催し、インド国内のバイオインフォマティクス分野の研究者に留まることなく、米国から第一線の実験研究を招待することで大変有意義なシンポジウムとなった。

・ インド国内におけるセミナーを通じて、インド側研究室に所属する大学院生の研究や本研究課題に参加していない研究機関との交流が増え、インド側のバイオインフォマティクス研究の取り組みに関する知識を得ることができ、今後とも研究交流を継続していく予定である。

#### 5. 3 交流成果の補足

第一回シンポジウムのHP：

<http://jst-dst.cbrc.jp>

### 6. 論文発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	特記 事項
----------------	--	----------

## 公開資料

論文	Gromiha Michael, Saranya N., Selvaraj S., Jayaram B., and Kazuhiko Fukui, "Sequence and Structural features of binding site residues in protein-protein complexes", Proteome Science in press	日印 共著 論文
論文	M. Michael Gromiha, S. Selvaraj, B. Jayaram, Kazuhiko Fukui, "Identification and analysis of binding site residues in protein complexes: energy based approach." Lecture Notes In Computer Science, 6215, 626-633, 2010	日印 共著 論文
論文	M. Michael Gromiha, Kiyonobu Yokota and Kazuhiko Fukui, "Energy based approach for understanding the recognition mechanism in protein-protein complexes." Mol. BioSyst., 5, 1779-1786 (2009)	

### 7. 写真・資料

本プロジェクト期間中に2度日印バイオインフォマティクス・シンポジウムを実施した。

・2008/11/6 The 1st Japan-India Bilateral Symposium on Bioinformatics、生命情報工学研究センターにて開催（このシンポジウムのホームページ <http://jst-dst.cbrc.jp>）

・2010/12/10-11 The 2nd India-Japan Bilateral Symposium on Bioinformatics、インド工科大学デリーにて開催

\*シンポジウム資料は別添（symposium1st.pdf, symposium2nd.pdf）

---

以下は事後評価の対象とはなりません、ご協力お願いいたします。

### 8. 本研究分野における相手国との研究交流に関する意見、要望等

《研究交流を通じて良かった点、悪かった点、相手国の本研究分野における優位点等について、忌憚ない意見を記述願います（個人の意見で結構です）。今回の相手国と本分野で研究交流を実施したことの適否を検討するうえでの参考として、また今後の分野選定の参考とさせていただきます。》

良い点：

・情報通信技術と生命情報科学を融合させたバイオインフォマティクス研究は、バイオのウェット実験などと比べると連携し易い分野であると感じた。またインド側の大学生・大学院生はコンピュータに関するハードとソフトの両面の知識に明るい。

・世界中の様々な国々で活躍するインド人ネットワークを介した情報発信：一般に、技術の使用・選択に際しては、身近な人が開発したか、身近な人が使用しているものが採用されやすい傾向にある。このことはバイオインフォマティクス分野においても同様であるため、インド人と共同研究を行うことは、世界中で活躍するインド人ネットワークを通して、我々が開発する技術情報を世界中に発信するという観点から重要であった。

### 9. 戦略的国際科学技術協力推進事業の支援体制に関する（JSTに対する）意見、要望等

《良かった点、悪かった点について、忌憚ない意見を記述願います。今後の事業運営の参考とさせていただきます。》

## 公開資料

良かった点：

一年と言う短期間ではなく、三年という研究期間である点。

悪かった点：

インド側予算執行機関であるD S Tの研究実施機関への予算配分が半年以上遅れ、両国の研究スタートがスムーズに実施されなかった。本予算にてインド側では研究者（ポスドクやテクニカルスタッフ）を雇用する予定であったが、予算配分時期が遅れたため1年ほど研究者を雇用するのが遅れている。今後は、J S Tと相手国側予算執行機関であるD S Tとの更なる連携を期待します。

10. その他

《その他、気が付いた事を、自由に記述願います。》