

事後評価報告書（日英研究交流）

1. 研究課題名：*In-silico* Structural Interactome Study on Structural Genomics

2. 研究代表者名：

2-1. 日本側研究代表者：中村 春木（大阪大学 蛋白質研究所 教授）

2-2. 英国側研究代表者：David Robert Westhead（リーズ大学 教授）

総合評価：（優）

3. 研究交流実施内容及び成果：

本研究交流では、ベイズ・ネットワーク等の機械学習によって、日英双方の研究チームが解析する蛋白質の構造や表面の相補的な情報を統合化し、構造ゲノム科学に基づいた網羅的なタンパク質間相互作用の解析・予測を可能とすることを目的とする。

研究成果としては以下のとおり。

（1）日本側の研究成果

①下記のデータベースと予測システムを構築し、サービスサイトの公開。

- a. 低分子リガンドと蛋白質の相互作用については、PDB 構造に基づくリガンド結合サイトのデータベースを作成し、網羅的に高速に検索を行えるようにした。
- b. RNA と蛋白質との相互作用部位の検索を行うサイトを立ち上げた。
- c. 蛋白質間相互作用については、同一の蛋白質がホモの複合体を形成する場合のインターフェースの検索を行うサイトを構築した。
- d. 蛋白質間相互作用部位と複合体の推定については、CAPRI コンテストに参加し、独自のインタフェース表面予測手法と、表面同士の相補性に基づく複合体モデル構築エンジンを作成し、良い成績を収めた。その後、本研究交流を通じて学んだ機械学習法を用いて自動ドッキング・エンジンを開発し、2つの蛋白質構造を入力すれば一晩で数万個の複合体構造を発生できる仕組みを完成した。今後の課題として、正しい複合体を選択するスコア関数の確立と、複合体形成時における蛋白質分子の構造変形の予測が残されている。

②若手研究者の派遣等の交流構想

平成18年夏に、日本側の若手研究者1名が英国リーズ大学に32日間滞在し、相手方研究代表者の下で、機械学習法を学び、その手法を蛋白質間相互作用解析に活用した。他の研究者も数回、英国リーズ大学、サセックス大学を訪問し、のべ147日間の交流を行った。

③セミナー・ワークショップの開催

セミナー5回、ワークショップ1回、公開合同シンポジウムを4回実施した。

(2) 英国側の成果

①蛋白質間相互作用の予測について、日本側研究者が滞英中にリーズ大学研究者と共同で行った研究は、論文を発表できる段階にまで成熟した。サセックス大学研究者とのRNA結合部位予測に関する共同研究は、相互に同一の web サイトを構築し、共著論文が受理された。

②リーズ大学では、日本との関係を深めようとしており、今回の日英研究交流がそのきっかけになっている。

研究成果の今後期待される効果

・ 科学技術進展の面から

日英相互の研究グループの課題であった、蛋白質間相互作用におけるインターフェースと機能の同定については、日本側のバイオインフォマティックス的アプローチと、英国側の機械学習の方法の双方をマージすることによって、今後さらに高速で精度の高い予測手法に成熟させることができると日本側グループは考えている。

特に日本側の研究グループは、今回の日英研究交流によって進展できた蛋白質間相互作用について、情報科学的アプローチに加えて、計算科学的アプローチを加えた発想による研究（科学研究費補助金）を開始している。日英研究交流は、この新たな研究の発端として大きく寄与している。

・ 社会・産業への波及効果の面から

薬物開発においては最近、きわめて多くの蛋白質が、蛋白質間相互作用によってその働きが制御されていることが明らかになり、それら蛋白質間相互作用を制御する低分子薬物を開発するというアプローチが注目を浴びている。たとえば、インフルエンザ・ウィルスに対する効果的な薬剤開発が期待される。蛋白質の立体構造に基づく合理的な薬物開発手法の確立は、それに基づく個別化医療への応用とともに、新たな視点による画期的な新薬の創出などが期待できる。

4. 事後評価結果

4-1. 総合評価

本研究交流の目的は、蛋白質間相互作用についての様々な予測法を開発し、また、ベイズ・ネットワークなどの機械学習の手法も組み合わせて、網羅的な蛋白質間相互作用の解析・予測システムを構想することである。より具体的には、日英両国の研究者が共同研究を実施というのではなく、特に日本側の研究・開発の発展として英国で開発されている手法を取り込み、より網羅的な解析・予測システムを構築することが目的とされたと考えられる。その一環として、

日本側若手研究者が英国に長期滞在し、また、頻繁なシンポジウム・ワークショップの開催が企画された。

残念ながら、今回の交流の成果が複数の共同研究論文として結実するまでには至っていない。研究の最終目的である、より網羅的な蛋白質間相互作用の解析・予測の確立とはいかないまでも、それに向けた研究交流は、本事業規模の範囲内で最大限に実行されたと認められる。

4-2. 研究交流の有効性

日本側と英国側双方が、それぞれ独自の方法論と方向性で多くの原著論文を発表しており、知の創造や科学技術への貢献度は低くない。また、サービスサイト（RNA とタンパク質との相互作用部位の検索サイトなど）は本研究交流によって実現したようである。また、本研究交流を通じて学んだ機械学習法を用いて、タンパク質間相互作用部位と複合体の推定に自動ドッキングエンジンが開発されたとの記述がある。これらの成果は将来的にこの分野の発展に寄与すると考えられる。他方では、英国側が日本側から何を学んで、何に生かしたのかが、報告書では明らかではない。

そもそも、基本的な問題として、蛋白質分子の三次元構造からの相互作用部位・生化学的な機能（あるいは分子機能）・生物学的機能の予測法はないので、相互作用の相手分子種毎の最適な方法をできるだけ多く開発して、それらを統合することで、当面の相互作用予測法として、網羅的な蛋白質間相互作用の解析・予測を可能とする「構造ゲノム科学に基づいた構造インタラクトーム」を完成しようという試みであった。上記の成果についても、そもそもの目的に鑑みどのような意義があったのか、報告書では必ずしも明確ではないのが残念である。

日本側の若手研究者（博士課程学生、PD、助教）が会議に参加するだけでなく英国側に長期滞在し、機械学習法を学び、また、意見交換を行ったことは、若い世代の研究者が今後の国際交流を始める機会につながり重要である。また、学生・若手研究者を含むのべ 147 日間の英国滞在が実現したことも、英国との研究交流の発展につながると期待される。一方、英国からの日本訪問が少なかったことは、交流が一方通行で終わった可能性を示している。日本の優れた研究の英国への移植も期待したい。

日本側での今回の研究交流の発展として科研費などの獲得がなされ、交流事業の持続的な成果が期待される。また、直接の研究交流相手ではないが、サセックス大学の学生との交流もできたようで、今後の交流の発展が期待される。なお、リーズ大学では日本との関係を深めようとしているらしく、今回の日英研究交流がそのきっかけになったとすれば喜ばしいことである。

4-3. 当初目標の達成度

日英の研究チームは、それぞれ適切なシニア研究者および若手研究者で構成され、共同研究を中心とする交流を実施する体制は適切に作られた。また、途中からサセックス大学の Sue Jones 教授の研究内容が本プログラムの課題とよく一致していることが判明したことから、本格的な共同研究を行うなど、適切な体制の構築に務めている。さらに頻繁にシンポジウム・ワークショップの開催を計画するなど、実施体制は適切に作られたと評価できる。

研究交流は日本から英国への訪問の方が多く、英国からの訪問は日英合同シンポジウムに出席が中心との印象があり、そのためか共同して具体的な統合プログラムの研究開発までは至らなかった様である。今後の進展に期待したい。