

独立行政法人科学技術振興機構
バイオインフォマティクス推進センター事業

創造的な生物・情報知識融合型の研究開発
平成18年度・平成21年度採択研究開発課題
(追跡調査報告書)

研究開発課題：
タンパク質化合物相互作用の網羅的予測手法とデータベースの開発
(平成18年11月～平成21年9月／
平成21年10月～平成23年9月)

代表研究者氏名：榊原 康文
(慶應義塾大学理工学部生命情報学科 教授)

目次

本編

1. 研究開発による成果.....	1
1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性	1
1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における 課題の位置づけ	1
1.3. 研究開発終了時の成果概要	2
1.4. 研究開発の達成度	2
2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況.....	3
2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況.....	3
2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況	3
2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例	3
2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数	4
2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況.....	4
2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の 継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）	4
2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト.....	5
2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ	5
2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ.....	6
3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果.....	7
3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献.....	7
3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献	7
3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）や その他、科学技術分野の研究への貢献	7
3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況	8
3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ	8
3.3. 社会的及び経済的な効果	8
3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて 継承または発展した例	8
3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、 可能性	8

資料編

1. 論文リスト	10
2. 主要論文の被引用回数.....	13

3.	学会招待講演・基調講演.....	15
4.	新聞発表等	15
5.	特許出願・成立	15
6.	学会賞等の受賞	15
7.	グラントの獲得実績.....	15
8.	書籍等の執筆実績	15
9.	総説の執筆実績	16
10.	参加研究者の活動状況.....	16

本調査報告書は平成 26 年 4 月に作成
表紙の代表研究者所属は平成 25 年 10 月時点

1. 研究開発による成果

1.1. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性

創薬の初期ステップであるリード化合物の探索において、計算機によるタンパク質化合物間相互作用予測は有用な手法である。本研究課題では、より汎用性が高く入手が容易であるアミノ酸配列データと、化合物構造データおよびマスペクトルデータを用いたタンパク質化合物相互作用予測手法の開発を行うこととし、また、継続課題では、予測の機能だけを取り出して結合化合物およびターゲットタンパク質の網羅的探索に特化した **Chemical BLAST** の開発、および学習モデルライブラリーをあらかじめシステム側に用意し、ユーザ定義予測モデルに加えて、これらのモデルを混合した統合予測モデルを利用できるシステムの構築を目標とした。また、統計的相互作用予測システムとウェット検証実験によるフィードバック戦略を応用したがん治療薬のリード化合物探索、およびウェブ上で公開している **COPICAT** システムの機能向上と改良、さらに、タンパク質化合物相互作用予測システムの拡張として、統計的回帰手法である **SVR** を適用することにより 2 値識別では予測できなかった結合強度の予測や、新薬開発が見込まれない希少疾病に対するオフラベル薬探索への適用などを目指した。

入手が容易であるアミノ酸配列データと化合物構造データに基づき、タンパク質の立体構造データ無しでリード化合物探索ができること、タンパク質化合物間相互作用予測において、統計解析の観点からタンパク質化合物ペアを分類・解析するところに本研究開発課題の新規性・独創性があった。

1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における課題の位置づけ

タンパク質化合物間相互作用予測としては、ドッキング解析など、従来タンパク質と化合物の立体構造の結合エネルギーを計算する手法が中心的に研究されてきており、いくつもの市販ソフトが存在した。これらの手法は結合エネルギーという明確な根拠をもつ点で信頼性は高いが、立体構造を前提とする点はこの手法の短所であり限界であった。さらに、ドッキング解析には膨大な計算量を必要とするため、網羅的な探索には適用できないという実用上の大きな制約から、データの蓄積の進行に解析が対応しきれていない現実があった。

こうした状況に鑑み、本課題ではタンパク質化合物間相互作用予測に対して統計的学習手法を適用し、立体構造を前提とせずとも解析が可能な方法の開発を目指した。統計学的学習手法を利用した研究は、本課題がパイオニアであった。

さらには **Chemical BLAST** 機能をこうした方法と組み合わせることが出来れば、数千万という膨大な化合物データベースである **PubChem** からリード化合物を探索することが可能となり、がん治療薬の開発等の生物学的、医学的課題への展開も視野に入れることが出来

ると考えた。

1.3. 研究開発終了時の成果概要

- 1) インターネット上で公開をしているタンパク質化合物相互作用予測システム COPICAT (<http://copicat.dna.bio.keio.ac.jp/>) に対して、さまざまな機能拡張を実施し、それによりタンパク質を入力すると PubChem データベースから網羅的に結合化合物を探索する機能と、化合物を入力すると RefSeq および Ensembl データベースから網羅的にターゲットタンパク質を探索する機能が、利用可能となった。
- 2) PubChem などの膨大なデータベースから結合化合物を網羅的に探索する、化合物探索に特化した Chemical BLAST を開発し、従来に比較し約 120~140 倍の高速化を実現した。それにより 2,000 万の化合物群から現実的な時間内で探索が可能となった。
- 3) 学習モデルライブラリーをあらかじめシステム側に用意し、ユーザ定義予測モデルに加えて、高い識別性能 (AUC 値) を示す特化型モデルを混合した統合予測モデルを利用できる機能を構築し、予測精度が向上することを示した。前立腺がん関連タンパク質であるアンドロゲンレセプターの新規阻害剤の探索に応用し、新規リード化合物 T5853872 を発見した。
- 4) 統計的回帰手法を適用して、2 値識別では予測できなかったタンパク質化合物間相互作用の結合強度が予測できるように拡張を行い、アンドロゲンレセプターの新規阻害剤探索を行った結果、vitamin D3 や骨格の類似した化合物でかつ vitamin D3 より結合強度の高い化合物を発見できた。
- 5) 網羅的インシリコ予測、ウェット実験検証、ウェット検証実験結果のインシリコ予測へのフィードバックというプロセスを繰り返すフィードバック戦略を適用して、がん薬剤候補のリード化合物に対する網羅的な結合ターゲットタンパク質の予測を行った。そして、アポトーシス抑制タンパク質 Bcl-xL の機能を阻害する化合物 incednine が相互作用する新しいタンパク質を同定して、機能的にターゲットタンパク質である可能性を示した。

また、COPICAT の公開時からの全閲覧数は 67.6 万回を数える。

1.4. 研究開発の達成度

タンパク質化合物相互作用の高精度の網羅的予測手法を開発し、開発した予測法の実験による検証がなされた。また、新規リード化合物候補の発見という当初計画以上の成果を生み出したように、主要な課題については計画どおり進展した。テキストマイニングについては多少の遅れがあったが、最終的にはシステムに組み込むことができ、全体として計

画通りに進んだ。また、当初の想定を上回る成果として、網羅的インシリコ予測を組み合わせることで、標的タンパク質の同定という分子生物学において従来からある問題、あるいは手にした化合物の標的タンパク質を同定するという実際的问题に対して、規模や効率の点で従来の方法を大きく上回る新たなプロトコルを提案・開発できた。

ただし、下記でも述べるように、主要研究成果の学術誌への投稿と掲載が遅れたこと、およびテキストマイニングの課題に関しては、当初の目的を達成することが出来なかった。テキストマイニング手法は、前述のように、相互作用予測結果の説明機能として、COPICAT に組み込む形で、最終的にはその成果を生かすことができた。

2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況

2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況

2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況

	ツール名	URL	公開状況	備考
(1)	COPICAT	http://copicat.dna.bio.keio.ac.jp/	無料公開中	2014 年 1 月 27 日時点では継続できず

(注) LinuxOS の新バージョンアップにともない、セキュリティの関係上、すべてのシステムを修正・更新する必要がある、現在、その作業中である。大幅な修正を必要とするため、まだ再開の見通しが立っていない。このようなシステムメンテナンスは研究の範囲を超えるため、一研究室で運用するには限界があり、国レベルでのサポートが必要である。

2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例

主として慶應義塾大学医学部および薬学部で、リード化合物探索や薬効メカニズム解析の初期段階の研究に COPICAT が応用されている例がある。また後述するように、ポーランドの大学の食品生化学講座のサイトに紹介されている。

COPICAT に関する論文の被引用例では、タンパク質と相互作用するリガンドを探索するにあたり、鍵と鍵穴理論に従って仮想的スクリーニング法がコンピュータで行われている例として COPICAT の記載がある論文 (Lu ら、J Comp Biol, 2012) や、植物化学において異なる昇圧機構を有する化合物が、異なる標的タンパク質に結合することを、化合物ータンパク質相互作用から区別することに関する研究で、これまでに構築されたインシリコ化合物ータンパク質相互作用予測の例として COPICAT の記載がある論文 (He ら、Reg Toxicol Pharmacol, 2013) がある。

2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数

	ツール名	アクセス数、ダウンロード数、visit 数	集計期間	備考
(1)	COPICAT	アクセス数： 4.8 万回 19 万回 43.9 万回 約 56 万回	2008.4.1～2009.3.31 2009.4.1～2010.3.31 2010.4.1～2011.9.30 2011.10.1～2013.5	2013 年 5 月 サーバダウン

2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況

2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

BIRD 終了後も、研究成果を広く知ってもらうため、各分野の学会、シンポジウム等での発表機会を活用し積極的に参加してきた。

その中で最近のものを拾えば、日本化学会第 92 春季年会（2012）、天然物ケミカルバイオロジーのセッションでは特別企画講演を担当した。このセッションは各種リガンドのケミカルバイオロジー関連の演題が並び、応用として創薬や農薬開発を見据えている。また、「慶應義塾大学シンポジウム：システム医学の夜明け ー新たな医工薬連携を目指してー（2012）」では、システム医学の一分野に名を連ね、疾病メカニズムや病理学への応用の可能性についても論じた。こうした活動によって、タンパク質化合物相互作用の網羅的予測手法とデータベース開発の持つ、創薬リード探索支援に止まらない広範な応用可能性について理解してもらうのに、多少とも貢献出来たものと考えている。

共同研究については、慶應義塾大学の医学部の研究者と共同で、消化器がんに対する抗がん剤の研究開発を行っている。その成果は未発表であるが、今後その研究成果を国際学術誌に投稿する予定である。

また、慶應義塾大学以外の研究者との共同研究に関しては、(i) 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究（研究代表者：難波栄二（鳥取大学）、平成 21 年度～22 年度）「ケミカルシャペロン療法のための革新的スクリーニング法の開発」に研究分担者として参加、(ii) 厚生労働科学研究費補助金 ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業（研究代表者：奥山虎之（国立成育医療センター）、平成 22 年度～24 年度）「タンパク質化合物結合のインシリコ予測とケミカルシャペロンへの応用」という課題で連携研究者として参加した。

上記の 2 つの課題において、ケミカルシャペロン法の候補低分子物質を効率的に選び出すために、インシリコ技術と新たな酵母系システムを連携させた革新的なスクリーニングシステムを開発することを目的として、COPICAT を応用しており、BIRD で取り組んだ COPICAT 研究が新たな展開を迎えている。

2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト

K. Higaki, L. Li, U. Bahrudin, S. Okuzawa, A. Takamuram, K. Yamamoto, K. Adachi, RC. Paraguison, T. Takai, H. Ikehata, L. Tominaga, I. Hisatome, M. Iida, S. Ogawa, J. Matsuda, H. Ninomiya, Y. Sakakibara, K. Ohno, Y. Suzuki and E. Nanba (2011) Chemical chaperone therapy: Chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β -galactosidase deficiency. *Human Mutation*, 32 (7), pp. 843-852.

Y. Sakakibara, T. Hachiya, M. Uchida, N. Nagamine, Y. Sugawara, M. Yokota, M. Nakamura, K. Pendorf, T. Komori and K. Sato (2012) COPICAT: A software system for predicting interactions between proteins and chemical compounds. *Bioinformatics*, 28 (5), art. no. bts031, pp. 745-746.

H. Kobayashi, H. Harada, M. Nakamura, Y. Futamura, A. Ito, M. Yoshida, S.-I. Iemura, K. Shin-Ya, T. Doi, T. Takahashi, T. Natsume, M. Imoto and Y. Sakakibara (2012) Comprehensive predictions of target proteins based on protein-chemical interaction using virtual screening and experimental verifications. *BMC Chemical Biology*, 12, art. no. 2.

M. Aguilar-Moncayo, T. Takai, K. Higaki, T. Mena-Barragán, Y. Hirano, K. Yura, L. Li, Y. Yu, H. Ninomiya, M.I. García-Moreno, S. Ishii, Y. Sakakibara, K. Ohno, E. Nanba, C. Ortiz Mellet, J.M. García Fernández and Y. Suzuki (2012) Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and GM 1 gangliosidosis. *Chemical Communications*, 48 (52), pp. 6514-6516.

M. Nakamura, T. Hachiya, Y. Saito, K. Sato and Y. Sakakibara (2012) An efficient algorithm for de novo predictions of biochemical pathways between chemical compounds. *BMC bioinformatics*, 13 Suppl 17.

T. Takai, K. Higaki, M. Aguilar-Moncayo, T. Mena-Barragán, Y. Hirano, K. Yura, L. Yu, H. Ninomiya, M.I. García-Moreno, Y. Sakakibara, K. Ohno, E. Nanba, C. Ortiz Mellet, J.M. García Fernández and Y. Suzuki (2013) A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Molecular Therapy*, 21 (3), pp. 526-532.

2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

国内外において、開発したソフトウェアは広く使われており、問い合わせが多くある。したがって、この分野でよく使われるソフトウェアとして定着している。

問い合わせのあった機関の例としては、SUNY Upstate Medical University、Harbin Medical University、九州大学、理化学研究所等であった。

また、主要論文 10 報の被引用解析からは、次のような事柄が見て取れる。引用論文分野別に見ると、

・生物学・生化学	15.6%
・化学	31.3%
・臨床医学	9.4%
・コンピュータサイエンス	25.0%
・微生物学	3.1%
・分子生物学・遺伝学	3.1%
・薬理学・毒物学	12.5%

となつて化学が 3 割を越えてトップであり、化合物とタンパク質の相互作用、特に「結合予測」への関心が本研究成果の評価につながっている事がうかがえる。また、臨床医学および薬理学・毒物学の合計が 2 割を越えており、応用分野での関心が高いと考えられるのが、本研究成果への評価の大きな特徴と言える。

2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ

成果のまとめとしては、第一に、Chemical BLAST という、膨大な化合物データベースからリード化合物を探索する機能を実現することができたこと、そしてその機能により、創薬におけるリード化合物の探索空間を、従来のウェット実験プロトコルに比べて 1,000 倍近くエンハンスできたことが挙げられる。

さらに、網羅的インシリコ予測とフィードバック戦略をがん治療薬の開発に応用するアプローチを、前期で対象とした前立腺がん以外に、incednine というアポトーシス抑制機能を阻害する化合物の標的タンパク質を同定する問題に応用することができた。こうして、標的タンパク質の同定という分子生物学において従来からある問題に対して、COPICAT を組合せたまったく新しいプロトコルを提案し、それが有効であることを示すことができたことにより、今後の研究成果活用および適用拡大への筋道を提示できたと考えている。

上記で述べたことの繰り返しになるが、標的タンパク質の同定という分子生物学において従来からある問題に対して、網羅的インシリコ予測を組合せたまったく新しいプロトコルを提案できたことは、想定していなかった新たな展開である。がん治療薬の開発において、リード化合物の探索は基本的で重要な問題であるが、手にした化合物の標的タンパク質を同定する問題も、同じく重要な問題であり、今までこの問題に対してバイオインフォマティクスの手法を応用した研究はほぼ皆無であった。今回の成果は、標的タンパク質同定問題に対して、まったく新しい方法を提案するものであり、この分野に与えるインパクトは大きいと考えている。

3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果

3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献

3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献

バイオインフォマティクス分野において、タンパク質化合物間相互作用予測に対し統計的学習手法を利用した研究は、本課題がパイオニアではあるが、この2～3年で同様の手法を採用する研究が増えてきた。そうした中で本課題の最大の特徴は、継続課題で達成した **Chemical BLAST** に代表される機能であり、数千万という膨大な化合物データベースからリード化合物を探索することを可能にした点である。この特徴は、技術的改良を積み上げていったことで達成されたことであるが、**PubChem** というデータベースからリード化合物を探索することの重要性を早くから認識していたことも大きい。それというのも、がん治療薬の開発という生物学的、医学的課題を合わせて行ってきたからこそ問題点を認識して達成できたと言える。さらにウェット実験結果をフィードバックすることにより再学習を行い新規の予測を行なった研究は、他には皆無である

総括すると、タンパク質化合物相互作用という、現在では一般的となった研究課題に対して、初期段階でインパクトのある研究成果を与えることが出来たと考える。また、現在では話題となっているビッグデータを扱う科学技術に対して、**PubChem** という化合物のビッグデータから発見を行う研究を数年前にすでに行っていたという点において、結果的に非常に先進的な研究であったといえよう。

3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）やその他、科学技術分野の研究への貢献

前述のようにビッグデータのサイエンス、また抗がん剤などの創薬の分野に大きく貢献している。

諸般の事情から、本研究課題の研究成果をジャーナル等で公開することが遅れてしまい、**COPICAT** の報告論文の掲載は2012年3月となった。それでも、日本ケミカルバイオロジ学会年会での口頭発表や **COPICAT** ウェブサーバのインターネット上での公開により、とくに生物系研究者からの本システムへの興味が示され、本システムの使用が飛躍的に増えた。海外における評判も高く、**COPICAT** をはじめとする超網羅的手法は、**ultra-high-throughput screening** を超えるバーチャルスクリーニングとして、ドラッグディスカバリーの分野において注目を集めるようになってきている。

このように、創薬分野においてバイオインフォマティクス手法の有用性や情動的アプローチの重要性を認識してもらうことに成功したと判断している。

その他の分野としては、ポーランドのヴァーミア・マズリ大学の食品生化学講座の化学物質検索・解析関係のサイトに、35種類のプログラムの一つとして **COPICAT** が紹介され

ている。

<http://www.uwm.edu.pl/metachemibio/index.php/programs>

創薬研究以外でも、化学物質の安全性等の見地から、食品添加物や環境毒性評価等への適用可能性が示唆されており、バイオインフォマティクスのライフサイエンス分野における新たな広がりを予感させ、今後の発展が期待される。

3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況

3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ

本研究開発課題に参加した者で、その後新たなポジションを得た者は2名いた。

3.3. 社会的及び経済的な効果

3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて継承または発展した例

前述のように、慶應義塾大学医学部と、消化器がんに対する抗がん剤の共同研究開発を開始している。

また、慶應義塾大学医学部の別の研究者の研究では、消化器感染症の原因菌の持つ酵素 FecA1 の機能阻害活性を示す化合物を探索する目的で、COPICAT を用いて探索検討した。計算した結果見出された親和性化合物が、実際に *in vitro* 試験で問題の菌の機能を減弱させた事が確認されている。さらには、薬学部の研究者は、COPICAT を既存薬物の新規薬効の探索や、副作用メカニズムの検討に応用して成果を挙げている。

現在のところ、こうした応用研究利用者は、慶應義塾大学内部が多いが、先に述べたケミカルシャペロンの共同研究を始め、学外の研究機関からも問い合わせや講演依頼などがあり、今後は利用者が増加していくことが期待できる。

3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性

創薬においては、ゲノミクス、バイオインフォマティクスを活用することで、新薬の開発コストを最大 800,000,000 ユーロから 305,000,000 ユーロまで削減できるといわれている。その創薬の初期ステップであるリード化合物の探索でとくに力を発揮しうるのが、本課題が達成した数千万という膨大な化合物データベースからのリード化合物探索である。初期段階で薬剤候補を絞ることによる無駄な投資の回避は経済的にも重要な意義を持つ。その中でも、がん細胞を標的としてリード化合物を探索する研究は、生命科学において最

重要課題であり、研究の加速化が切に求められており、国家もその研究助成に大きな期待を寄せている部分である。

そうした状況を見ると、統計的学習による相互作用予測とフィードバック戦略により新規化合物の探索および標的タンパク質の同定を提案する本開発手法は、非常に独創的なアプローチであり、かつその網羅的探索能力の効率の高さから、大きな貢献が期待できる。

また、本課題で開発した相互作用予測システム **COPICAT** をがん治療薬のリード化合物探索のみならず、ライソゾーム病などの希少疾患にも応用が期待出来る。そして、**PubChem**をはじめとする化合物データベースには何千万という化合物が蓄積され、また有用微生物から天然化合物の網羅的発見が続く中、創薬におけるインシリコスクリーニングの役割はますます大きくなっていくと考えられる。**COPICAT**がこの分野において、研究者が **BLAST** のように日常的に使用する第一のツールとしてその地位を確立し、多様性が増大するケミカルスペースにおける羅針盤となるように、システムの改良と発展を目指している。

バイオインフォマティクス推進事業の支援を得ることにより、以前より構想を温めていたインシリコとウェット実験の本格的な共同研究を進めることができた。その結果、**COPICAT** という **PubChem** データベースから相互作用化合物を探索する世界的でも類を見ないシステムの開発が達成でき、さらにがん治療薬のリード化合物を新規に発見することもできた。今後も大胆な発想に基づくバイオインフォマティクスの研究課題への積極的な支援を期待したい。

資料編

1. 論文リスト

1. #* N. Nagamine, T. Shirakawa, Y. Minato, K. Torii, H. Kobayashi, M. Imoto, Y. Sakakibara : Integrating Statistical Predictions and Experimental Verifications for Enhancing Protein-Chemical Interaction Predictions in Virtual Screening, PLoS Computational Biology, 5(6), e1000397, 2009. (査読あり)
2. #* N. Nagamine and Y. Sakakibara : Statistical prediction of protein-chemical interactions based on chemical structure and mass spectrometry data, Bioinformatics, 23(15), 2004-2012, 2007. (査読あり)
3. #* K. Sasaki, N. Nagamine, and Y. Sakakibara : Support vector machine prediction of N- and O-glycosylation sites using whole sequence information and subcellular localization, IPSJ Transactions on Bioinformatics, 2, 25-35, 2009. (査読あり)
4. Y. Nakagawa, K. Yugi, K. Tsuge, M. Itaya, H. Yanagawa, and Y. Sakakibara : Operon structure optimization by random self-assembly, Natural Computing, DOI-10.1007/s11047-009-9141-0, 2009. (査読あり)
5. Y. Suzuki, S. Ogawa, Y. Sakakibara : Chaperone therapy for neuronopathic lysosomal diseases: Competitive inhibitors as chemical chaperones for enhancement of mutant enzyme activities, Perspectives in Medicinal Chemistry, 3, 1-14, 2009.
6. Y. Futamura, R. Sawa, Y. Umezawa, M. Igarashi, H. Nakamura, K. Hasegawa, M. Yamasaki, E. Tashiro, Y. Takahashi, Y. Akamatsu, and M. Imoto : Discovery of Incadnine as a potent modulator of the anti-apoptotic function of Bcl-xL from microbial origin, J. Am. Chem. Soc., 130, 1822-1823, 2008. (査読あり)
7. E. Tashiro, A. Tsuchiya, and M. Imoto : Functions of cyclin D1 as an oncogene and regulation of cyclin D1 expression, Cancer Science, 98, 629-535, 2007. (査読あり)
8. A. Tsuchiya, E. Tashiro, M. Yoshida and M. Imoto : Involvement of PP2A nuclear accumulation and subsequent inactivation of AP-1 in leptomycin B-inhibited cyclin D1 expression, Oncogene, 26, 1522-1532, 2007. (査読あり)
9. 榊原康文 : ゲノムワイドなタンパク質-化合物相互作用の統計的予測, 遺伝子医学 MOOK「次世代創薬テクノロジー 実践: インシリコ創薬の最前線」, Vol.14, 140-143, 2009
10. 榊原康文, 長嶺誠香 : タンパク質間相互作用ネットワーク情報による転写機構の解明, 生体の科学, Vol.58 No.5, 388-390, 2007.

11. #* H. Jo, K. Yugi, S. Ogawa, Y. Suzuki, Y. Sakakibara. Molecular basis of chemical chaperone effects of N-octyl- β -valienamine on human β -glucosidase in low/neutral pH conditions. *J Proteomics Bioinform*, 3(4), 104-112, 2010. (査読あり)
12. #* T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro and M. Imoto. Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by *Streptomyces* sp. MK756-CF1. *J Antibiot*, 63, 601-605, 2010. (査読あり)
13. #* K. Sato, Y. Saito, Y. Sakakibara. Gradient-based optimization of hyperparameters for base-pairing profile local alignment kernels. *Genome Inform*, 23, 128-138, 2009. (査読あり)
14. Nishito, Y., Osana, Y., Hachiya, T., Pendorff, K., Toyoda, A., Fujiyama, A., Itaya, M., Sakakibara, Y. (2010). Whole genome assembly of a natto production strain *Bacillus subtilis* natto from very short read data. *BMC Genomics*, 11:243. (査読あり)
15. T. Ohtani, S. Tsukamoto, H. Kanda, K. Misawa, Y. Urakawa, T. Fujimaki, M. Imoto, Y. Takahashi, D. Takahashi, and K. Toshima. (2010). Total synthesis of incednam, the aglycon of incednine. *Org. Lett.*, 12, 5068-5071. (査読あり)
16. M. Kitagawa, S. Ikeda, E. Tashiro, T. Soga and M. Imoto. (2010). Metabolomic identification of the target of the filopodia protrusion inhibitor glucopiericidin A. *Chemistry and Biology*, 17, 989-998. (査読あり)
17. Y. Sasazawa, Y. Futamura, E. Tashiro and M. Imoto : V-ATPase inhibitors overcome Bcl-xL-mediated chemoresistance through restoration of a caspase-independent apoptotic pathway, *Cancer Science*, 100, 1460-1467, 2009. (査読あり)
18. 笹澤有紀子, 井本正哉 : 抗がん剤の効かないがんに挑むーアポトーシス抑制タンパク質 Bcl-xL 機能阻害剤の発見ー, *化学*, 64 巻(11), 74-75, 2009.
19. 河村達郎, 田代悦, 井本正哉 : ケミカルバイオロジーに基づく創薬研究、分子標的薬開発の新たな挑戦, *実験医学*, 2009 増刊, 213-220, 2009.
20. K. Higaki, L. Li, U. Bahrudin, S. Okuzawa, A. Takamuram, K. Yamamoto, K. Adachi, RC. Paraguisson, T. Takai, H. Ikehata, L. Tominaga, I. Hisatome, M. Iida, S. Ogawa, J. Matsuda, H. Ninomiya, Y. Sakakibara, K. Ohno, Y. Suzuki and E. Nanba (2011) Chemical chaperone therapy: Chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β -galactosidase deficiency. *Human Mutation*, 32 (7), pp. 843-852.
21. # Y. Sakakibara, T. Hachiya, M. Uchida, N. Nagamine, Y. Sugawara, M. Yokota, M. Nakamura, K. Pendorff, T. Komori and K. Sato (2012) COPICAT: A software system for predicting interactions between proteins and chemical compounds. *Bioinformatics*, 28 (5), art. no. bts031, pp. 745-746.

22. # H. Kobayashi, H. Harada, M. Nakamura, Y. Futamura, A. Ito, M. Yoshida, S.-I. Iemura, K. Shin-Ya, T. Doi, T. Takahashi, T. Natsume, M. Imoto and Y. Sakakibara (2012) Comprehensive predictions of target proteins based on protein-chemical interaction using virtual screening and experimental verifications. *BMC Chemical Biology*, 12, art. no. 2.
23. M. Aguilar-Moncayo, T. Takai, K. Higaki, T. Mena-Barragán, Y. Hirano, K. Yura, L. Li, Y. Yu, H. Ninomiya, M.I. García-Moreno, S. Ishii, Y. Sakakibara, K. Ohno, E. Nanba, C. Ortiz Mellet, J.M. García Fernández and Y. Suzuki (2012) Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: Pharmacological chaperones for Fabry disease and GM 1 gangliosidosis. *Chemical Communications*, 48 (52), pp. 6514-6516.
24. # M. Nakamura, T. Hachiya, Y. Saito, K. Sato and Y. Sakakibara (2012) An efficient algorithm for de novo predictions of biochemical pathways between chemical compounds. *BMC bioinformatics*, 13 Suppl 17.
25. T. Takai, K. Higaki, M. Aguilar-Moncayo, T. Mena-Barragán, Y. Hirano, K. Yura, L. Yu, H. Ninomiya, M.I. García-Moreno, Y. Sakakibara, K. Ohno, E. Nanba, C. Ortiz Mellet, J.M. García Fernández and Y. Suzuki (2013) A bicyclic 1-deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Molecular Therapy*, 21 (3), pp. 526-532.

: 今回の追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）

* : 研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの

2. 主要論文の被引用回数

論文	国内外別 件数		分野別件数																						出版年別件数						
	国内 件数	海外 件数	農学	生物学・ 生化学	化学	臨床 医学	コン ピュ ータ サイ エンス	経済 学・ 経営 学	工学	環 境・ 生態 学	地球 科学	免疫 学	材料 科学	数学	微生物 学	分子 生物学・ 遺伝 学	複合 領域	神経 科学・ 行動 科学	薬理 学・ 毒物 学	物理 学	植物 学・ 動物 学	精神 医学・ 心理 学	社会 科学・ 一般	宇宙 科学	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
1. *N. Nagamine, T. Shirakawa, Y. Minato, K. Torii, H. Kobayashi, M. Imoto, Y. Sakakibara : Integrating Statistical Predictions and Experimental Verifications for Enhancing Protein-Chemical Interaction Predictions in Virtual Screening, PLoS Computational Biology, 5(6), e1000397, 2009. (査読有)	2	10	0	2	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0	—	—	—	1	4	2	5
2. *N. Nagamine and Y. Sakakibara : Statistical prediction of protein-chemical interactions based on chemical structure and mass spectrometry data, Bioinformatics, 23(15), 2004-2012, 2007. (査読有)	5	8	0	2	2	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—	0	1	4	3	3	2
12. *T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro and M. Imoto. Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by Streptomyces sp. MK756-CF1. J Antibiot, 63, 601-605, 2010. (査読有)	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	1	2	
21. Y. Sakakibara, T. Hachiya, M. Uchida, N. Nagamine, Y. Sugawara, M. Yokota, M. Nakamura, K. Popendorf, T. Komori and K. Sato (2012) COPICAT: A software system for predicting interactions between proteins and chemical compounds. Bioinformatics, 28 (5), art. no. bts031, pp. 745-746.	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	1

- ・本追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）について、トムソン・ロイター社 Web of Science で調査した。調査対象は、2012 年 12 月まで。被引用情報が取得できたものののみ記載した。
- ・論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。
- ・*：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。
- ・[国内外別件数] は、被引用文献の国内外別件数。被引用文献の著者の所属国のうち JAPAN が一つでもあれば国内としている。国内外の合計が全被引用文献数となる。
- ・[分野別件数] は、被引用文献の分野別件数。被引用文献が論文の場合のみカウントしている。
- ・[出版年別件数] は、被引用文献の出版年別件数。「—」は、データなしを表す。

論文	Web of Science 国内外別件 数(2012 年 12 月まで)			Google Scholar	
	国内件 数	海外件 数	合計	～2014 年 4 月 24 日ま で	～2012 年
1. *N. Nagamine, T. Shirakawa, Y. Minato, K. Torii, H. Kobayashi, M. Imoto, Y. Sakakibara : Integrating Statistical Predictions and Experimental Verifications for Enhancing Protein-Chemical Interaction Predictions in Virtual Screening, PLoS Computational Biology, 5(6), e1000397, 2009. (査読有)	2	10	12	24	17
2. *N. Nagamine and Y. Sakakibara : Statistical prediction of protein-chemical interactions based on chemical structure and mass spectrometry data, Bioinformatics, 23(15), 2004-2012, 2007. (査読有)	5	8	13	38	11
3. * K. Sasaki, N Nagamine, and Y. Sakakibara : Support vector machine prediction of N- and O-glycosylation sites using whole sequence information and subcellular localization, IPSJ Transactions on Bioinformatics, 2, 25-35, 2009. (査読あり)	—	—	—	11	9

11. * H. Jo, K. Yugi, S. Ogawa, Y. Suzuki, Y. Sakakibara. Molecular basis of chemical chaperone effects of N-octyl- β -valienamine on human β -glucosidase in low/neutral pH conditions. J Proteomics Bioinform, 3(4), 104–112, 2010. (査読あり)	—	—	—	8	5
12. * T. Kawamura, T. Fujimaki, N. Hamanaka, K. Torii, H. Kobayashi, Y. Takahashi, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Nishimura, E. Tashiro and M. Imoto. Isolation and structure elucidation of a novel androgen antagonist, arabilin, produced by Streptomyces sp. MK756–CF1. J Antibiot, 63, 601–605, 2010. (査読有)	0	3	3	5	4
13. * K. Sato, Y. Saito, Y. Sakakibara. Gradient-based optimization of hyperparamers for base-pairing profile local alignment kernels. Genome Inform, 23, 128–138, 2009. (査読あり)	—	—	—	5	5
21. Y. Sakakibara, T. Hachiya, M. Uchida, N. Nagamine, Y. Sugawara, M. Yokota, M. Nakamura, K. Popendorf, T. Komori and K. Sato (2012) COPICAT: A software system for predicting interactions between proteins and chemical compounds. Bioinformatics, 28 (5), art. no. bts031, pp. 745–746.	0	1	1	5	2
22. H. Kobayashi, H. Harada, M. Nakamura, Y. Futamura, A. Ito, M. Yoshida, S.-I. Iemura, K. Shin-Ya, T. Doi, T. Takahashi, T. Natsume, M. Imoto and Y. Sakakibara (2012) Comprehensive predictions of target proteins based on protein–chemical interaction using virtual screening and experimental verifications. BMC Chemical Biology, 12, art. no. 2.	—	—	—	2	1
24. M. Nakamura, T. Hachiya, Y. Saito, K. Sato and Y. Sakakibara (2012) An efficient algorithm for de novo predictions of biochemical pathways between chemical compounds. BMC bioinformatics, 13 Suppl 17.	—	—	—	4	1

・ 情報科学・計算機科学分野における研究開発成果では、会議予稿集での発表に引用されることが多いため、Google Scholar での被引用件数を参考情報として添付した。

・ Google での調査方法

対象論文のタイトルを検索し、当該論文を「引用元」とする件数を取得した。

最新の被引用件数と、それから 2013 年以降の被引用件数を引いたものを 2012 年までとした。ただし、年が明確でないものは引かれていないため、2012 年までの被引用件数が実際よりも多くなっている可能性がある。

・ 論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。

・ *：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。

3. 学会招待講演・基調講演

1. Y. Sakakibara (Keio university) : Bio-molecular computing of finite-state automata, 9th International Colloquium on Grammatical Inference, Convention center "Palais du Grand Large", St Malo, Brittany, France, September 23, 2008.
2. Y. Sakakibara (Keio university) : Bio-molecular computing of finite-state automata, 6th International Conference on Bio-Inspired Computing : Theories and Applications 2011 (BIC-TA 2011), Penang, Malaysia, September, 2011.

4. 新聞発表等

該当なし

5. 特許出願・成立

1. 特許第 5211347 号「タンパク質－化合物間相互作用予測方法」、出願人：学校法人慶應義塾、発明者：榊原康文、長嶺誠香、出願日：2008 年 10 月 31 日（優先権主張 特願 2006-297111 出願日 2006 年 10 月 31 日）、登録日：2013 年 3 月 8 日

6. 学会賞等の受賞

該当なし

7. グラントの獲得実績

1. ケミカルシャペロン療法のための革新的スクリーニング法の開発
難波 栄二 2009-2011 年 挑戦的萌芽研究

8. 書籍等の執筆実績

該当なし

9. 総説の執筆実績

該当なし

10. 参加研究者の活動状況（個人情報が含まれるため非公開）