



教授 水口 賢司 (Kenji MIZUGUCHI) kenji@protein.osaka-u.ac.jp  
 准教授 橋本 浩介 (Kosuke HASHIMOTO) kosuke.hashimoto@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 長尾 知生子 (Chioko NAGAO) c\_nagao@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 渡邊 怜子 (Reiko WATANABE) reiko-watanabe@protein.osaka-u.ac.jp  
 URL: <https://mizuguchilab.org/>

計算科学的手法を用いて、疾患や生命現象の解明と創薬などへの応用を目指した研究を行なっています。様々な分野で人工知能(AI)への期待が高まる中、コンピュータ解析に適した形に整理されたデータをどれだけ利用できるかが、AI開発の成否に大きな影響を与えたとの認識から、遺伝子、タンパク質を中心とする分子レベルのデータから、疾患、化合物などに至る幅広いデータの統合、データベース開発に力を入れています。また、タンパク質の構造、機能、相互作用などを予測する手法の開発と、具体的なデータ解析への応用も推進しています。

### 分子と高次の生命現象を繋げるためのデータ統合

生命科学の各分野に関連する実験データは、すでに公共データベースに多数格納されています。しかし、それらをビッグデータとして解析、活用するためには多くの課題を克服する必要があります。例えば、実験条件についての情報が十分に構造化されておらず、必要なデータの取舍選択が難しい、用語や単位が統一されていない、などは生命医学の幅広い研究領域に共通して見られる問題と言えます。我々は、特に分子レベルと高次の生命現象を繋げるための基盤として、各種データベース構築や技術開発を行っています。薬物動態予測モデルの基盤となるデータを整備するため、幾つかの公共データベースから抽出したデータについて、実験条件の精査や単位の正確な変換などのマニュアルキュレーションを施した統合データベースを構築しています。また、創薬初期の探索研究を支援するTargetMineデータウェアハウス(<https://targetmine.mizuguchilab.org/>)では、多数のデータベースから遺伝子と疾患・表現型、遺伝子と発現組織などの関係性に関わるデータを取得しており、これらを統合して有効な解析ツールにするために、用語と概念の統一や解析ツールの開発を進めています。

### タンパク質を介する相互作用の理解・予測と生体反応のモデル化

実験的に決定されたタンパク質の配列、構造、相互作用などのデータが蓄積されており、それらの情報を基に、タンパク質のアミノ酸配列のみから構造、機能や相互作用を予測する研究を進めています。機械学習などの手法を用いた新規アルゴリズム開発と共に、具体的な系について実験検証可能な仮説の提唱を重視しています。例えば、乳がん細胞で亢発現する新規遺伝子BIG3タンパク質中で、がん細胞の増殖に密接に関わる部位とその構造を予測し、予測された部位のアミノ酸残基に実験的に変異を導入すると、パートナータンパク質との結合が劇的に阻害されることを証明しました。更に、予測部位に基づいて設計したペプチドは、相互作用を特異的に阻害し、乳がん細胞の増殖を抑制する新規の治療薬候補となることがin vitroとin vivo実験で示されました。このように、タンパク質間相互作用の予測は、生命現象の分子レベルでの理解の基礎となるのみならず、近年は新規の医薬品開発においても注目を集めており、その両面を志向した研究を進めています。

### ヒト初期胚のトランスクリプトーム解析

ヒトの初期胚は、4細胞期に起こるゲノム活性化を通して転写が開始し、新たな蛋白質を作って細胞の分化を進めていきます。最近の研究で、DUX4という転写因子がゲノム活性化の最初期に発現し、様々な遺伝子やレトロトランスポゾンの発現を誘導することが明らかになってきました。我々は、1細胞レベルのトランスクリプトームデータとATAC-Seq、ChIP-Seqのデータを組み合わせ、初期胚でレトロトランスポゾンが活性化するメカニズムの解明に取り組んでいます。また、旧世界ザルや新世界ザルとヒトの初期発生を比較し、霊長類の間で保存している機構とヒトにしか存在しない特徴を明らかにしたいと考えています。更に、一部のレトロトランスポゾンは初期胚とともに体細胞においても発現していることがわかってきており、レトロトランスポゾンが生殖系列で挿入され、生殖系列以外で活性化するメカニズムとその意義について研究を進めています。



図1. ハイパフォーマンス計算機システム

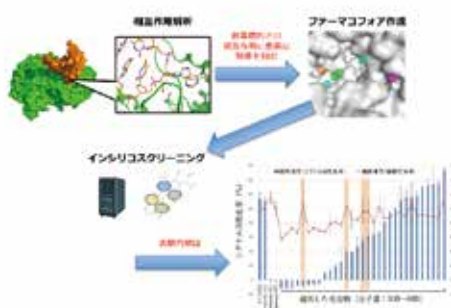


図2. 構造情報に基づく医薬品の設計

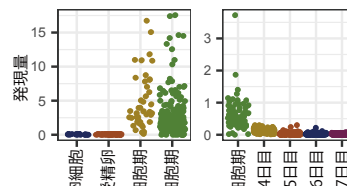


図3. 初期胚におけるレトロトランスポゾンの発現

多様な国籍、バックグラウンドを持つメンバーが融合できる環境作りを目指しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
 大阪大学蛋白質研究所  
 TEL: 06-6105-6961  
 FAX: 06-6105-6962

