

表4 Y2Hネットワークデータの疾患関連性

生殖器・癌関連疾患が中心である

No.	Disease	ratio	p-value
1	Prostatic Neoplasms	152/952	1.4265E-15
2	Prostatic Diseases	153/962	1.5902E-15
3	Genital Neoplasms, Male	153/970	3.4003E-15
4	Breast Neoplasms	209/1526	4.0867E-14
5	Breast Diseases	209/1527	4.3932E-14
6	Genital Diseases, Male	159/1100	2.1571E-12
7	Neoplasms by Site	354/3186	2.9105E-11
8	Urogenital Neoplasms	203/1567	3.5196E-11
9	Neoplasms, Squamous Cell	93/549	5.3557E-11
10	Leukemia, Myeloid	83/468	6.3083E-11
11	Urogenital Diseases	208/1640	1.3863E-10
12	Carcinoma, Small Cell	52/237	1.5108E-10
13	Leukemia	138/960	1.5471E-10
14	Bone Marrow Diseases	96/588	2.1005E-10
15	Skin Diseases	252/2105	2.2991E-10
16	Retinoblastoma	33/116	3.636E-10
17	Retinal Neoplasms	33/116	3.636E-10
18	Eye Neoplasms	33/117	4.6587E-10
19	Myelodysplastic Syndromes	85/504	5.166E-10
20	Carcinoma, Squamous Cell	83/488	5.5435E-10

ratio:各疾患遺伝子群に存在する検索遺伝子数/各疾患における全登録遺伝子数
MetaCore™データベース検索による

7. 日立Y2Hデータ相互作用部位からのモチーフ抽出(九大大学院)

GNP Y2Hの実験により、ベイトとプレイが結合した「陽性コロニー有り」の186個のベイトについて、ベイトとプレイの相互作用領域から MEME によりモチーフ配列を抽出した。ここで、あるベイト i と相互作用するプレイ集合を P_i とした。次に、 P_i から抽出されたモチーフ配列の妥当性を検討するために、38,638 個のヒトタンパク質を集めた KOG データベースから MAST によりモチーフ配列に適合したタンパク質の検出を行った。ここで、MAST でヒットしたタンパク質集合を H_i とした。その後、 P_i に含まれるタンパク質集合の KOG id と H_i に含まれるタンパク質集合の KOG id の一致度を調べた。 P_i の要素であるタンパク質の機能と、 H_i の要素であるタンパク質の機能が一致した場合、 P_i から抽出されたモチーフ配列は、タンパク質間相互作用に関連するものである可能性が高いと評価した。この一致度に従って、モチーフ配列と機能との相関関係を4つに分類した。なお、この考えは、類似の機能を持つタンパク質どうしは、異なる機能を持つタンパク質どうしよりも相互作用しやすいという Wu らの研究に基づいている。

方法として、あるベイトと相互作用するプレイ集合 P_i の KOG id と、 H_i の KOG id との一致度に基づき、ベイトを以下の 4 種類に分類した。

- ①機能未知なプレイ集合 P_i から抽出されたモチーフ配列から検出された H_i におけるタンパク質の KOG id が一致しているため、抽出されたモチーフ配列の機能が推定できる可能性があるもの
- ② P_i に含まれているタンパク質集合の KOG id と H_i に含まれているタンパク質集合の KOG id が一致したもの
- ③ P_i に含まれているタンパク質集合の KOG id と H_i に含まれているタンパク質集合の KOG id が異なる、もしくは、混在するもの
- ④KOG からモチーフ配列が検出されないもの

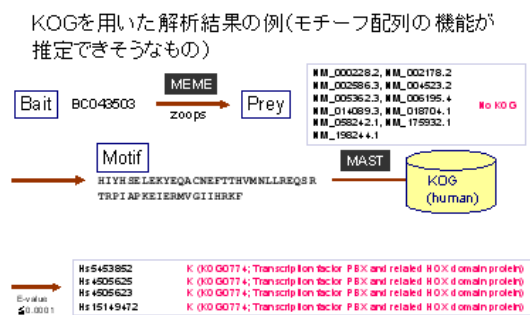


図4 分類①の例

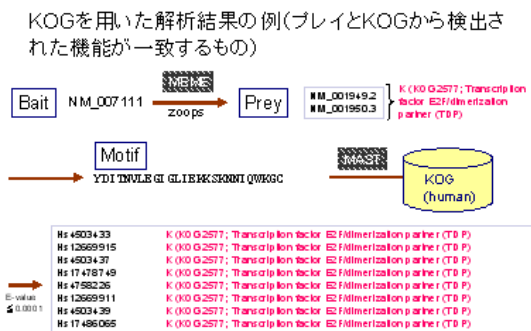


図5 分類②の例

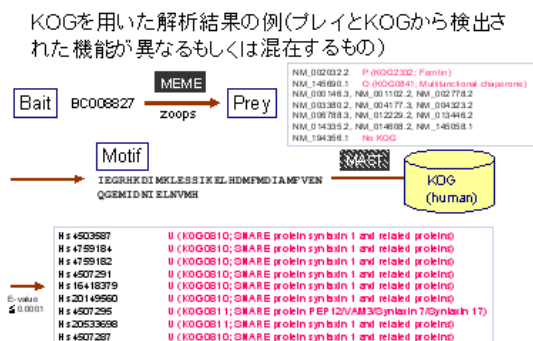


図6 分類③の例

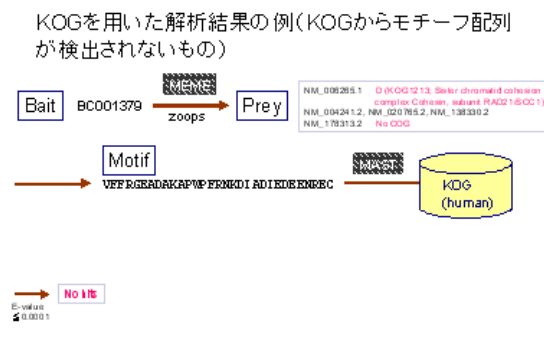


図7 分類④の例

GNP Y2Hの実験において解析された186個のベイトに対して、上記の4つに分類した結果を以下に示した。

表5 P_i と H_i におけるタンパク質集合と機能の相関関係

①モチーフ配列の機能が推定できそうなもの	②プレイとKOGから抽出された機能が一致するもの	③プレイとKOGから抽出された機能が異なるもしくは混在するもの	④KOGからモチーフ配列が検出されないもの
14 (7.5%)	27 (14.5%)	42 (22.6%)	103 (55.4%)

186 個のベイトのうち、上記の分類①～③に相当する 83 個 (44.6%) はモチーフ配列の機能を推定できる可能性がある。また、分類④に属する 103 個 (55.4%) のベイトについては、特異性の高い相互作用か、あるいは、新規の相互作用の可能性がある。

【GNPとの関連・GNPへの貢献】

a) 転写・制御の解明に関連する研究成果

- (1) 転写調節因子を中心とするタンパク質間相互作用ネットワークを構築した。本プロジェクトにより得た相互作用データは、2,042件（断片または全長）であり、実験によるデータ数としては、世界最大規模に達した。
- (2) 本ネットワーク中のパスウェイ解析の結果、前立腺癌、乳癌に関わる性ホルモンリガンドの核内受容体パスウェイ情報が豊富に得られていると考えられる。

b) 縦軸研究（又は横軸研究）への貢献に繋がる研究成果

- (1) 合計11機関の縦軸研究チームのリクエストに応じたY2H解析とそのデータ提供
- (2) 理化学研究所の研究テーマの一つであるマクロファージで発現する転写調節因子群のY2H解析とデータ提供
- (3) 東京大学井上聡先生チームとの連携による、TRIMファミリータンパク質の集中的なY2H解析とデータ提供。これにより、TRIMファミリーの抗ウイルス感染防御機構の新メカニズム解明に繋がる成果を得て、12月に開催される日本分子生物学会にて共同発表の予定。

【当該研究に関して活用した研究データ・リソース】

- (1) 理化学研究所より、ベイトとして解析する転写調節因子のcDNAクローン
- (2) ゲノムネットワークプラットフォームにて公開されているPPIデータ、発現データ等

【主な研究論文とその概要】

1. 武田志津：高精度ハイスループット酵母ツーハイブリッドシステム，蛋白質核酸酵素, 49(17),2751-2757 (2004)
日立の高精度ハイスループット Y2H 系の概説
2. Nobuyoshi Sugaya, Kazuyoshi Ikeda, Toshiyuki Tashiro, Shizu Takeda, Jun Otomo, Yoshiko Ishida, Akiko Shiratori, Atsushi Toyoda, Tadayuki Takeda, Satoru Kuhara, Yoshiyuki Sakaki and Takao Iwayanagi : An integrative in silico approach to discover candidates for drug-targetable protein-protein interaction in interactome data. BMC Pharmacol. 7 (10), 1-15, 2007
日立Y2Hドメイン間相互作用データの詳細な解析と創薬ターゲットとなり得る相互作用データの絞り込み
3. Osamu Maruyama, Hideki Hirakawa, Takao Iwayanagi, Yoshiko Ishida, Shizu Takeda, Jun Otomo, and Satoru Kuhara : Evaluating Protein Sequence Signatures Inferred from Protein-Protein Interaction Data by Gene Ontology Annotations. BIBM 2008 (採択済)
相互作用部位における配列モチーフの抽出に関する解析

【特許出願数の実績】

なし。