

平成20年度 成果報告書

パターン認識アルゴリズムに基づく 高精度な創薬シード・リード化合物 探索手法のシステム開発

委託先： (株)京都コンステラ・テクノロジーズ

平成21年4月

情報通信研究機構

平成20年度 成果報告書

「パターン認識アルゴリズムに基づく高精度な創薬シード・リード化合物探索手法のシステム開発」

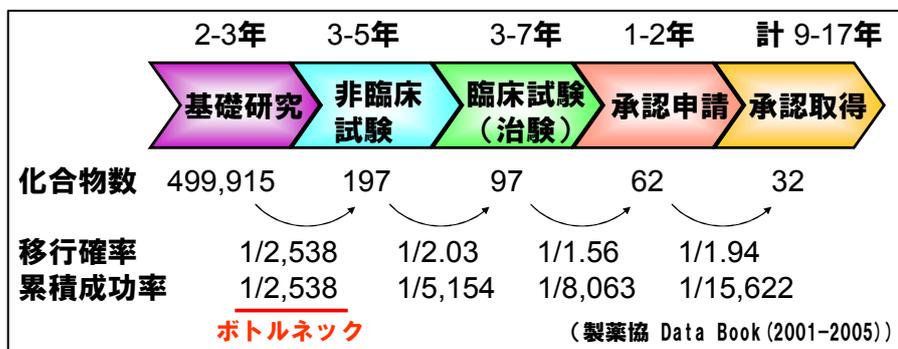
目次

1	研究開発課題の背景	2
2	研究開発の全体計画	
2-1	研究開発課題の概要	3
2-2	研究開発の最終目標	4
2-3	研究開発の年度別計画	5
3	研究開発体制	
3-1	研究開発実施体制	6
4	研究開発実施状況	
4-1	GPCR 学習モデルによる予測精度の向上・検討	7
4-1-1	化合物-GPCR 相互作用データの収集	7
4-1-2	交差検定法によるモデルの評価	8
4-1-3	ヒト $\beta 2$ アドレナリン受容体リガンド予測への適用	8
4-1-4	GPCR カーネルの改良	9
4-1-5	大規模相互作用データを用いた学習モデルの構築	9
4-1-6	まとめ	9
4-2	イオンチャネル・キナーゼ学習モデルの評価検討	10
4-2-1	イオンチャネルを標的とした SVM による化合物探索モデルの構築	10
4-2-2	キナーゼを標的とした SVM による化合物探索モデルの構築	11
4-2-3	まとめ	12
4-3	連結モジュール・入力変換部の作製	12
4-3-1	詳細仕様書設計	12
4-3-2	まとめ	12
4-4	相互作用マシンラーニング予測モジュールの作成	12
4-4-1	詳細仕様書設計	12
4-4-2	まとめ	12
4-5	総括	13
5	参考資料・参考文献	
5-1	研究発表・講演等一覧	13

1 研究開発課題の背景

(1) 医薬品開発の現状と問題点

医薬品開発には、膨大な時間と費用を要する。日本製薬工業協会のまとめ（2001～2005年）では、実に開発期間 9～17 年、開発費用 1 新薬あたり約 500 億円、医薬品開発の成功確率 15,622 分の 1 と見積もられている。特に、化合物ライブラリーから非臨床段階までの成功確率が 0.04% と非常に低い値を示していることから、膨大な種類の化合物ライブラリーからヒット化合物を見つけ出す工程は、医薬品開発の効率化のボトルネックになっている（図 1）。

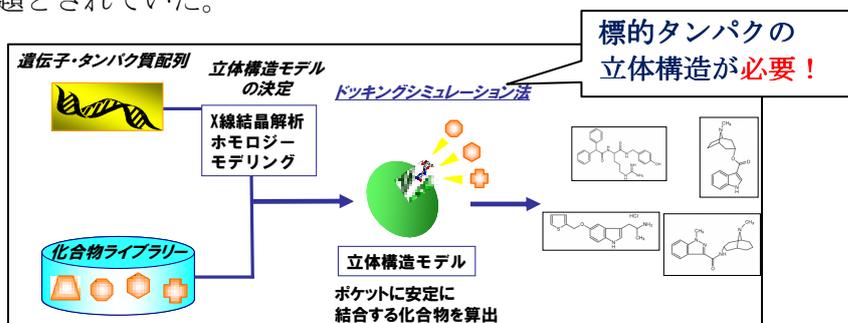


(図 1. 創薬プロセスの移行確率・累積性効率)

上記の工程を加速化する最も有力な方法として、計算機の中で化合物スクリーニングを行うインシリコスクリーニングが実践されている。また化合物探索の世界的プロジェクトとして、近年、「ケミカルゲノミクス・ケミカルバイオロジー」と称し各国が国策として取り組んでいる。

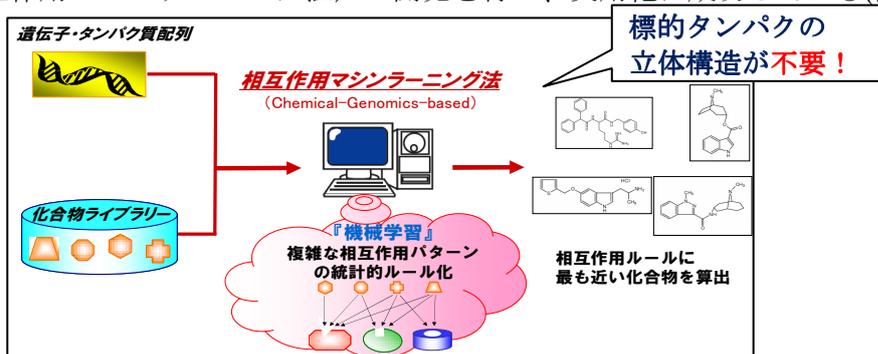
(2) 従来法の問題点と新手法による改善点

一般に、広く用いられているインシリコスクリーニング手法は、薬物とタンパク質の複合体立体構造モデルを科学的にシミュレートするドッキングシミュレーション法である（図 2 - 1）。しかしながら、市販されている医薬品のターゲットタンパクの大半は、立体構造情報を得るのが難しいとされる膜タンパクであり、タンパク質の立体構造情報に依存しない新しい予測法の開発が現実問題としては重要な課題とされていた。



(図 2 - 1. 従来法：ドッキングシミュレーション法)

このような背景を鑑み、当社は、従来法であるドッキングシミュレーションとは全く概念の異なる独自の的方法論（相互作用マシンラーニング法）の開発を行い、実用化に成功している(図 2 - 2)。



(図 2 - 2. 新規手法：相互作用マシンラーニング法)

この計算手法は、従来のインシリコスクリーニング技術であるドッキング計算とは異なり、立体構造情報を用いずに、ケミカルゲノミクス情報（タンパク質-化合物の網羅的相互作用情報）のパターン認識に基づく機械学習アルゴリズム(サポートベクターマシン)を用いて化合物予測を行う世界に類を見ない方法論であり、すでに、共同研究先である京都大学薬学研究科奥野研究室において、GPCR ファミリーについてその予測率と新規骨格発見能力の高さが証明されたところである。

当社は、これらの新規手法をもとにして平成 20 年 3 月 31 日に起業された企業であり、受託解析事業として事業を開始し、すでに製薬企業より数件の受注を行っている。しかしながら、これらは相応のスキルを有する研究者が、手動ベースで解析を行っているものであり、民間ユーザーが手軽に利用できるソフトウェアとしての提供が待たれている。また、普及のためには GPCR ファミリー以外の主要創薬ターゲットであるイオンチャネル・キナーゼファミリーへの手法適応の研究開発及び各々の学習モデルの精度向上が必要とされる。

2 研究開発の全体計画

2-1 研究開発課題の概要

- ① 創薬シード・リード化合物探索システム(相互作用マシンラーニングモジュール)のパッケージ化：

京都大学の特許技術を基本にした予測プログラムは、それぞれの計算ステップが断片化されているため専門研究者のマニュアル操作によって実行している。これらステップごとに断片化したプログラムをパッケージとして 1 本化する。

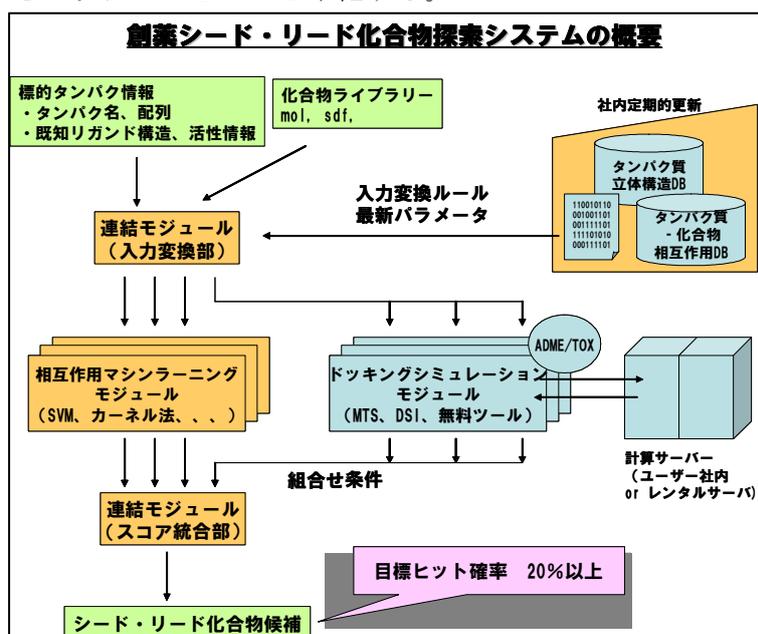


図 3. 創薬シード・リード化合物探索システムの概要

上図 3 に示すとおり、製品は、連結モジュール（入力変換部）、連結モジュール（スコア統合部）、相互作用マシンラーニング予測モジュールとドッキングシミュレーション予測モジュールから構成される。製品は、標的タンパク情報（タンパク名、配列、既知リガンド構造、活性情報）と予測対象の化合物ライブラリーの化学構造情報（mol, sdf 形式）をユーザ入力情報とし、標的タンパク質をターゲットとするシード・リード化合物候補を予測結果として出力する。

[各モジュールの作製について]

A. 連結モジュール・入力変換部の作製

連結モジュール・入力変換部は、ユーザ入力インターフェースとしての機能を持ち、標的タンパク質名などユーザ入力情報を各予測モジュールの入力フォーマット（例、相互作

用パターン(教師セット、立体構造)へと変換するとともに、各予測モジュールへの並列ジョブ入力を実践する。ここで、変換処理を迅速に行うために、独自の変換ルールや、予測精度の精密化を目指した標的タンパクごとの最適パラメータの作成も適宜行う。

B. 相互作用マシンラーニング予測モジュールの作製

現在、開発代表者が実行している相互作用マシンラーニング予測プログラムは、それぞれの計算ステップが断片化されているため専門研究者のマニュアル操作によって実行している。これらステップごとに断片化されたプログラムをパッケージとして1本化する。

C. 連結モジュール・スコア統合部の作製

連結モジュール・スコア統合部は、予測モジュールの各ソフトで予測された予測スコアを組み合わせた総合スコアを算出し、総合スコアの高い順にシード・リード化合物候補を出力する。

② 外部ソフトとの連携のための連結モジュールの付加による統合システムの開発

当社の主要技術である相互作用マシンラーニング法は、既存手法に置き換わるというよりも、既存手法(ドッキングシミュレーション法等)と組み合わせることで、より高い予測精度を期待できる。本開発システムでは、これらの高い予測精度を示す複数の方法を組み合わせることにより、さらなる予測性能の向上を目指す。

パラメータ条件を変えながら計算を行うことにより、計算結果の正解傾向とパラメータとの因果関係やソフト間での予測傾向などを詳細に分析、性能分析を行った個々の予測ソフトの組合せを図ることにより、予測精度を向上させる最適な組合せ条件とパラメータを決定する。

これらによる精度向上策を確立した上で、既存手法の予測ソフト(無償、市販製品)との組み合わせ予測を実現する連結モジュールを開発する。連結モジュールは、入力変換部とスコア統合部とに分ける。

2-2 研究開発の最終目標(平成22年9月末)

- ① 創薬シード・リード化合物探索システム(相互作用マシンラーニングモジュール)のパッケージ化
 - ・ 各モジュール(連結モジュール・入力変換部の作製、相互作用マシンラーニング予測モジュールの作製)の完成。
 - ・ 目標ヒット率は μ Mオーダーで10%。
- ② 外部ソフトとの連携のための連結モジュールの付加による統合システムの開発
 - ・ 代表的なドッキングシミュレーションソフトであるMOEとの連結化の完成。
 - ・ 目標ヒット率は μ Mオーダーで20%。

2-3 研究開発の年度別計画

(金額は非公表)

研究開発項目	20年度	21年度	22年度	計	備考
パターン認識アルゴリズムに基づく高精度な創薬シード・リード化合物探索手法のシステム開発					
①創薬シード・リード化合物探索システム(相互作用マシンラーニングモジュール)のパッケージ化				-	
②外部ソフトとの連携のための連結モジュール(スコア結合部)の製作				-	
間接経費	-	-	-	-	
合計	-	-	-	-	

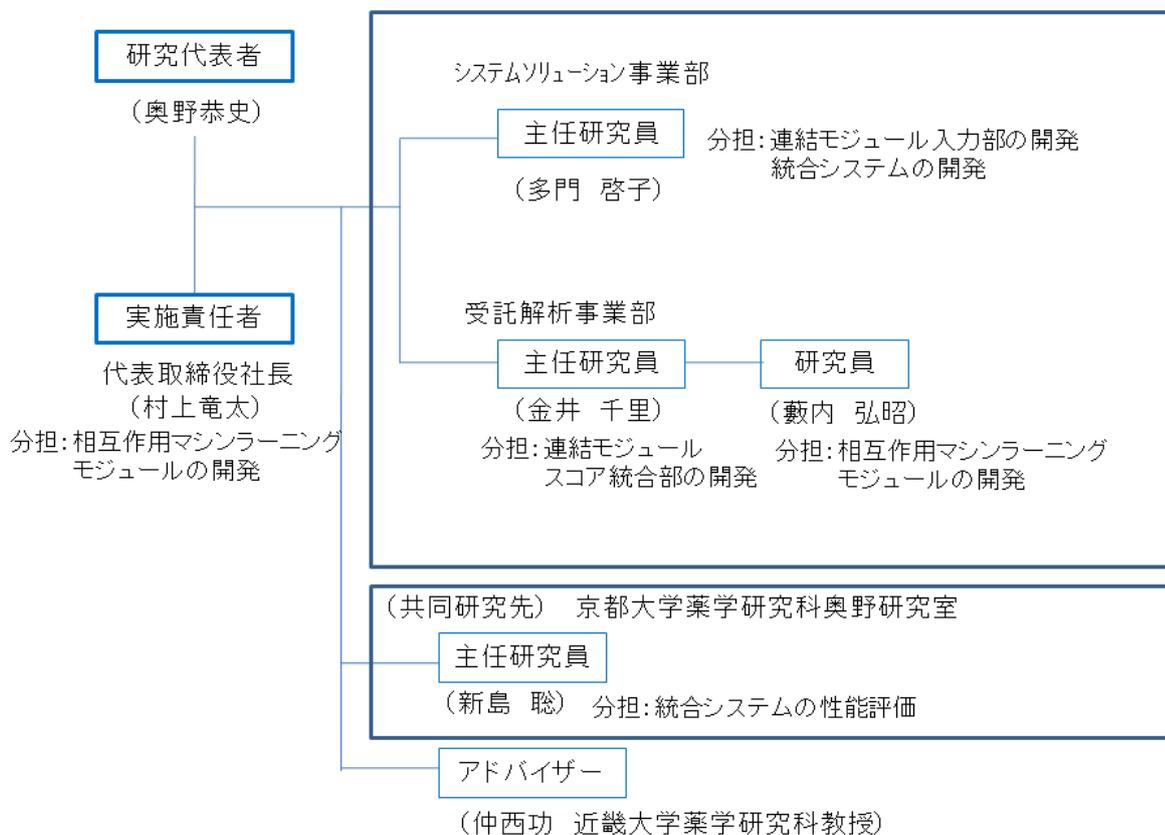
注) 1 経費は研究開発項目毎に消費税を含めた額で計上。また、間接経費は直接経費の30%を上限として計上(消費税を含む)。

2 備考欄に再委託先機関名を記載

3 年度の欄は研究開発期間の当初年度から記載。

3 研究開発体制

3-1 研究開発実施体制



4 研究開発実施状況

(全体概要)

創薬シード・リード化合物探索システム(相互作用マシンラーニングモジュール)のパッケージ化にあたり、まずアプリケーション全ての機能に関わる全体的な設計を行っている(図4)。

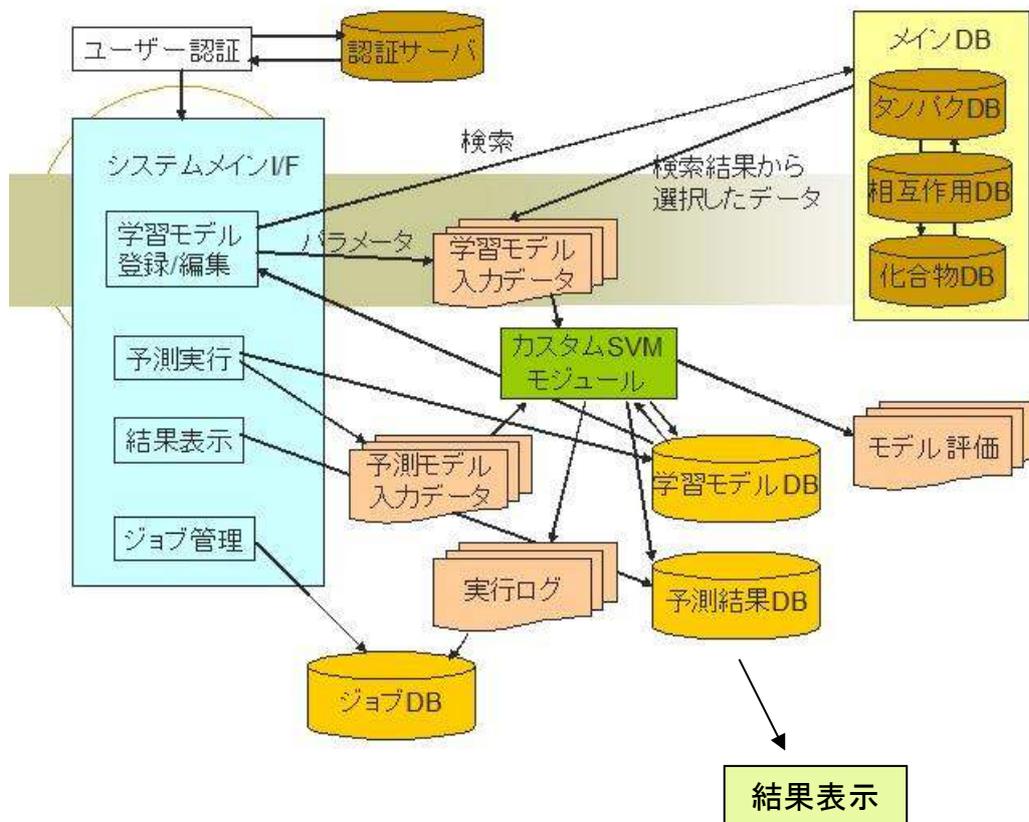


図4. アプリケーション全体図

1. 処理フローの洗い出し

専門研究者がマニュアル操作で実行している現状の処理フローをヒアリングし、既に存在するステップと、一連の処理フローとするために新規開発が必要なステップを整理した。

2. データベースの選定・テーブル構造定義
3. ユーザーインターフェース
4. ログイン機能の設計

以下、創薬シード・リード化合物探索システム(相互作用マシンラーニングモジュール)のパッケージ化にむけて詳細な研究開発項目サブテーマに基づいて報告する。

4-1 GPCR 学習モデルによる予測精度の向上・検討

4-1-1 化合物-GPCR 相互作用データの収集

相互作用マシンラーニング法(CGBVS: Chemical-Genomics-based-Virtual-Screening)を実行するには、多くの「化合物-タンパク質間相互作用データ」が必要であるが、それらのデータの大部分は製薬企業や各研究室の極秘資料となっている。そこで、当社はまず、文献などから利用可能な化合物-タンパク質相互作用データを収集、整備することを始め、データ収集の対象とするタンパク質として、創薬標的として最も注目されている遺伝子ファミリーのひとつであるGPCR(Gタンパク質共役型受容体)に的を絞った。

4-1-2 交差検定法によるモデルの評価

既存のスクリーニング手法との比較検討を行うため、今回開発した CGBVS と LBVS (リガンド類似性に基づくスクリーニング法) との予測性能を比較した。収集した化合物-GPCR 相互作用の一部を用いて、負例を交換しながら 5 分割交差検定法 (fivefold cross-validation) を試行した。ただし、負例については、データが入手できなかったため、ここでは化合物-タンパク質ペアをランダムに組み合わせ生成した。また、ROC 曲線からも、CGBVS の予測性能の高さが確認された (右図 5)。したがって、ケミカルゲノクス情報の活用がリガンド予測性能の向上につながったといえる。なお、予測に要する計算的負荷が一般的な LBVS によるものとほとんど変わらないことから、CGBVS は大規模スクリーニングに十分適用可能との結果が得られた。

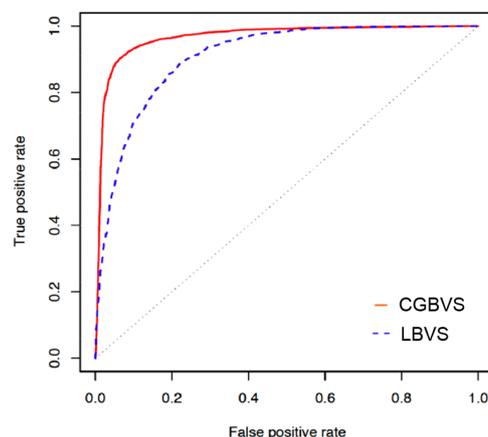


図 5. ROC 曲線による相互作用予測性能の比較。赤い実線が CGBVS、青い破線が最近傍法を用いた LBVS を示す。

4-1-3 ヒト $\beta 2$ アドレナリン受容体リガンド予測への適用

当社が収集した化合物-GPCR 相互作用情報は、これまでの研究で「強く結合する」と知られている情報のみであり、その他の大部分の化合物-GPCR ペア間の相互作用の有無は不明である。そこで、CGBVS が期待に反して相互作用すると予測したペアは本当に相互作用しないのか、という疑問解決のための *in vitro* での実験により、予測された相互作用スコアと実際の相互作用の有無との関連性を確認した。まず、ヒト $\beta 2$ アドレナリン受容体 ($\beta 2AR$) を標的 GPCR とし、構築した学習モデルを用いてリガンド予測を行い、高い予測的中率が示された。

これらの予測結果と LBVS によるものと比較したのものが図 6 である。結合阻害実験で相互作用を確認した化合物の半数近くは、LBVS ではスコアが低かった。実際に、これらの化合物は、典型的な $\beta 2AR$ 作動薬の構造 (カテコラミン骨格、イソプレナリン誘導体) および $\beta 2AR$ 拮抗薬の構造 (アリルアルキルアミン誘導体) とは異なる多様な骨格を持っており、化合物の構造類似性に基づく従来の方法では発見が困難なリガンド群である。

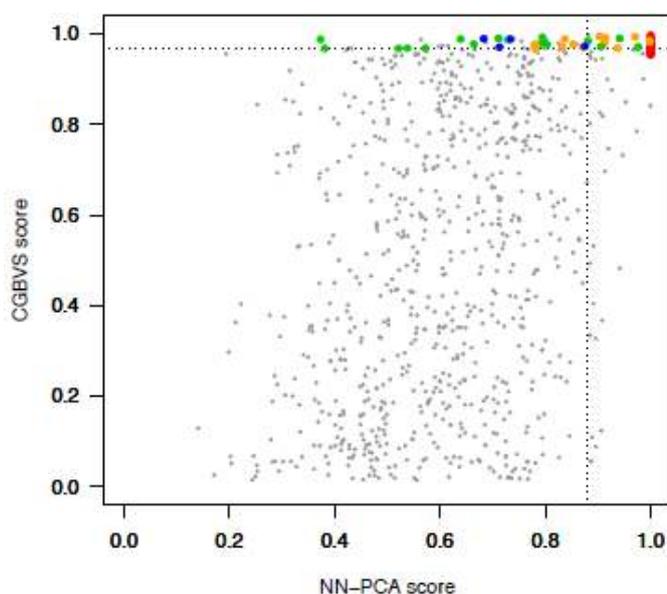


図 6. CGBVS と LBVS による $\beta 2AR$ リガンド予測結果の比較

各点が化合物であり、縦軸は CGBVS、横軸は LBVS (主成分空間における最近傍法) による相互作用予測スコアを示している。文献調査および結合阻害実験の結果を以下の色分けにて表示した。

- 既知 $\beta 2AR$ リガンド
- 文献調査 $\beta 2AR$ リガンド
- 相互作用あり (結合阻害実験)
- 相互作用なし (結合阻害実験)

なお、図中の点線は、各手法において上位 50 位のスコアを示す。

4-1-4 GPCR カーネルの改良

さらなる相互作用予測性能の改善を図るため、GPCR カーネルの改良を行った。

上記モデルでは、GPCR のアミノ酸配列全長に存在する部分文字列を数え上げることにより、GPCR のベクトル化を行っていた。しかし、他のベクトル化手法も CGBVS に適用可能である。そこで、種々のベクトル化手法を CGBVS 法に適用することで、予測性能の向上を目指した。

結果として、いずれのベクトル化手法を用いても、化合物類似性に基づく従来のリガンドスクリーニング手法よりも高い予測性能を示した (図 7)。また、ベクトル化手法によって予測結果が異なったことから、これらの手法を相補的に組み合わせることで、さらに高性能なモデルを構築できる可能性が示唆された。

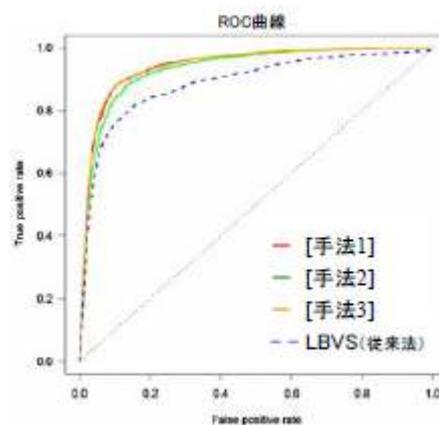


図 7 手法 1~3 と LBVS との比較

4-1-5 大規模相互作用データを用いた学習モデルの構築

以上の結果により、新規リガンド予測における CGBVS の有用性を確認することができた。しかし、これまで学習モデル構築のために利用した相互作用情報は、収集したデータの一部 (約 5000 件) にすぎない。そこで、次に、収集したデータを最大限に活用するため、100 万件もの相互作用情報を入力とした学習モデルの構築を試みた。

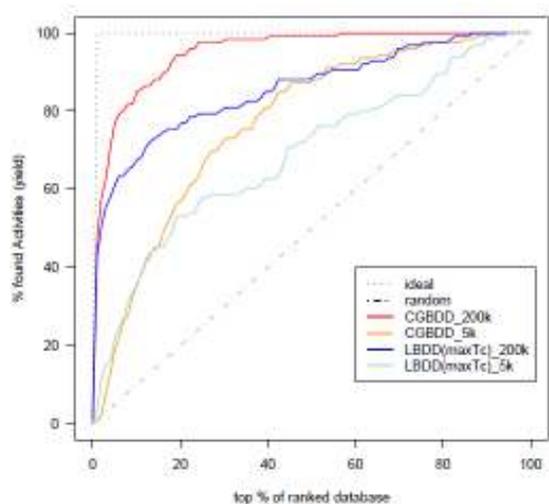


図 8. CGBVS (20 万相互作用学習モデル) の評価

結果、GPCR の 100 万相互作用情報から 20 万相互作用を抽出した学習モデルを作成し、次に示す各種法との比較評価を行った (左図 8)。20 万相互作用情報を用いた CGBVS (赤線)、LBVS (青線)、に加えて、当社設立当初の 5,000 相互作用による初期学習モデルによる CGBVS (オレンジ線)、LBVS (水色) との予測精度比較を行った。

結果、大規模な SVM 機械学習計算を可能とした 20 万相互作用学習モデルは、初期学習モデルを凌ぐ予測精度を示している。

4-1-6 まとめ

本研究開発により、CGBVS は大規模スクリーニングに十分適用可能であることが確認され、ヒト $\beta 2$ アドレナリン受容体リガンド予測への適用で、高い予測的中率が示された。

また当社が行った検定法により、ケミカルゲノミクス情報が、リガンド予測精度の向上のみならず、新規骨格を持つリガンドの検出にも有用であることが確認できた。また、GPCR のカーネル改良のため、いずれのベクトル化手法を用いても、化合物類似性に基づく従来のリガンドスクリーニング手法よりも高い予測性能 (正確度で 5-10% の上昇) を示したことから、これらの手法を相補的に組み合わせることで、さらに高性能なモデルを構築できる可能性が見いだされた。創薬の主要なターゲットである GPCR について、当社の持っている学習モデルは限定さ

れたターゲットに適応されるものであったが、カーネルの改良や、大量のデータベースを用いた汎用的な学習モデルの開発を行い、予測精度の向上と適応範囲の拡大についてはある一定の成果を得ることができた。

未達成のもの：該当無し

今後の予定：21年度は、20年度に構築した汎用版学習モデルに対する評価を行う。

4-2 イオンチャネル・キナーゼ学習モデルの評価検討

4-2-1 イオンチャネルを標的としたSVM (Support Vector Machine)による化合物探索モデルの構築

1) データの収集

イオンチャネルは、生体膜間にイオンを透過させる機能をもつタンパクの総称であり、GPCRと同様な膜貫通タンパク質の一種である。細胞の内外における各種イオンの濃度あるいは膜電位の維持、神経細胞など電氣的興奮性細胞での活動電位の発生、シグナル伝達などに関与する。イオンチャネルの開閉の制御様式には幾つかあるが、主に電位依存性とリガンド依存性の2種類がある。電位依存性とは、膜電位の変化に応じてチャネルが開閉し、イオンの濃度勾配からなる駆動力により特定のイオンを選択的に透過させるものである。一方、リガンド依存性とは、受容体とイオンチャネルが共役している構造で、リガンドが受容体に結合することでチャネルが開いてイオンを透過させるものである。

電位依存性とリガンド依存性のイオンチャネルについて、公的データベース(Integrity)からリガンド情報の収集を行った。総リガンド数は15792化合物であった。イオンチャネルの種類と化合物数についてまとめた表を以下に示す(表1)。

電位依存性		リガンド依存性		
ASIC	23	5-HT	1006	
	2543	nAChR	916	
Ca channel	L-type	GABA	1735	
	N-type	Glycine	34	
	P/Q-type	P2X	379	
	R-type			
	T-type	CNG	CNG	5
	CRAC		HCN	20
	ryanodine			247
Cl channel		Glutamate	AMPA	916
	CFTR		Kainate	141
	CLCN		NMDA	321
K channel				
	Kv	TRPA	10	
	BK	TRPC	1	
	SK	TRPM	47	
Kir		TRPV	1250	
Na channel				
	ENaC			
	Nav			

表1. Integrity のリガンド情報の状況

収集した化合物から学習モデルに使えるものを選び、それら化合物の相互作用情報を調べた結果、15213化合物であった(下図9参照)。これらの相互作用情報を用いて学習モデルの構築・評価検討を行った。

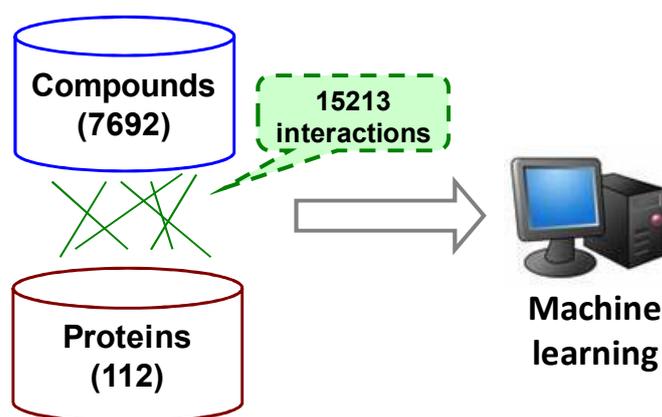


図 9. イオンチャネルにおける相互作用情報数

2) 学習モデルの構築

調査したリガンドタンパクの相互作用情報から相互作用マシニング (SVM) モデルを構築する際に用いる化合物とタンパクのベクトル化手法を幾つか組み合わせて検討した。

3) 学習モデルの評価

化合物とタンパクのそれぞれのベクトル化手法を組み合わせ作成した学習モデルの性能評価を行った。評価は、学習に用いた化合物とは重複していない既知リガンドセットをそれぞれの学習モデルにて予測して ROC 曲線を描くことによって行った。既知リガンドは公的データベースより集めた Na イオンチャネル、Ca イオンチャネル、K イオンチャネルのリガンドを用いた。

4-2-2 キナーゼを標的とした SVM (Support Vector Machine) による化合物探索モデルの構築
 キナーゼは現在知られている薬物のうち、その 10% が作用することが報告されているタンパク質で、非常に重要な創薬ターゲットの一つである。本研究では、機械学習モデルの一つである SVM を用いて化合物とキナーゼの相互作用を予測するモデルを構築した。

1) データの収集

モデル構築にあたり、まず必要なデータの収集を行った。化合物情報及びキナーゼとの相互作用情報は当社保有のデータベースを用い、本研究に必要なタンパク質の配列情報は **Human Kinome**(<http://kinase.com/human/kinome/>)より収集した。得られた情報を用いて化合物、タンパク質情報をベクトル化し、モデルの構築を行った。その際、得られた化合物数は約 18 万、キナーゼ数は約 150、複数のターゲットを持つ化合物を考慮した相互作用数は約 33 万であった。

2) 学習モデルの構築

・タンパクカーネルの比較

タンパク質のベクトル化手法(タンパクカーネル)の検討を行い、高い予測精度を示す方法を見出し、以後の評価検討の条件を策定した。

・データの縮小

集めた情報は計算機の性能上すべて用いることはできないので、予測性能をより維持したまま用いるデータセットを縮小することを目的に、化合物に対して類似度を表す **Tanimoto** 係数を計算し、構造が類似している化合物をモデルから除き、これらを用いてモデルの構築、及び評価を行うこととした。得られたデータをもとに、モデルの評価として **Cross validation** を行った。その結果、内部データの評価においては、**88.47%**と非常に高い予測精度を示した。

3) 学習モデルの評価

次に学習データとは異なるデータセットを用いて、正しく予測ができるのかどうかを評価するために、外部データの収集を行った。

4) 未知化合物に対する予測と検証実験

キナーゼに対して相互作用するかどうか全く未知の化合物に対する予測を行った。予測をする化合物

には Bionet 社から販売されている 11739 化合物を用いた。予測対象のキナーゼは、学習モデル評価検証と同じ対象で行った。これらの学習モデルにおける結果から、各キナーゼに対して予測スコアの高かった上位 20 化合物 (スコアトップ 20 化合物 x 3 methods x 3 kinases = 計 180 化合物) を選び、アッセイ実験を行った。結果、 μM オーダーで 10%以上の予測率を達成することが出来ている。

4-2-3 まとめ

(イオンチャネル学習モデルの評価検討)

電位依存性とリガンド依存性のイオンチャネルについて、公的データベース(Integrity)からリガンド情報を収集、学習モデルに使えるものを選択後、それら化合物の相互作用情報を調べた結果、15213化合物に絞り込んだ。これらの相互作用情報を用いて学習モデルの構築・評価として、調査したリガンドタンパクの相互作用情報から相互作用マシンラーニング (SVM) モデルを構築する際に用いる化合物とタンパクのベクトル化手法を幾つか組み合わせて検討した。この評価検討から、化合物側・タンパク側それぞれのベクトル化手法について高い評価方法があることを見出し、イオンチャネルファミリーによる学習モデルの基本的な構築方法について確認することが出来ている。

(キナーゼ学習モデルの評価検討)

化合物情報及びキナーゼとの相互作用情報と、タンパク質の配列情報を用いて化合物、タンパク質情報をベクトル化、モデルの構築を行った。モデル評価のため、学習データとは異なるデータセットを用いての評価可能性調査と、ドッキングシミュレーション法およびリガンドベースの主成分分析(PCA)を同時に実施した。その結果、SVMでは非常に高い精度で予測をすることが可能であった。

また、キナーゼに対して相互作用するかどうか全く未知の化合物に対する予測を行った。予測スコアの高かった上位化合物 に対して、アッセイ実験を実施。結果、 μM オーダーで 10%以上の予測率を達成することが出来ている。

未達成のもの：該当無し

今後の課題：創薬の主要なターゲットであるイオンチャネル・キナーゼについて、大規模データを用いた学習モデルの構築、アッセイ実験等による実証実験による予測精度の評価及び精度向上を行う。

4-3 連結モジュール・入力変換部の作製

4-3-1 詳細仕様書設計

連結モジュール・入力変換部は、以下の機能を設計した。

1. ユーザーインターフェース
2. 学習モデル作成

4-3-2 まとめ

達成状況：本年度予定の詳細設計書として 100%達成することが出来ている。

未達成のもの：該当なし

今後の予定：20 年度成果である詳細設計仕様書をもとに、システム仕様の検討を行い、確定させる。システムの作りこみについてはシステム開発会社へ外注し、単体テスト、結合テストを実施する。

4-4 相互作用マシンラーニング予測モジュールの作成

4-4-1 詳細仕様書設計

相互作用マシンラーニング予測モジュールの作成は、以下の機能開発を設計した。

1. ユーザーインターフェース
2. 予測実行

4-4-2 まとめ

達成状況：本年度予定の詳細設計書として 100%達成することが出来ている。

未達成のもの：該当なし

今後の予定：20 年度成果である詳細設計仕様書をもとに、システム仕様の検討を行い、確定さ

せる。システムの作りこみについてはシステム開発会社へ外注し、単体テスト、結合テストを実施する。

4-5 総括

平成 20 年度は、創薬シード・リード化合物探索システムにおける連結モジュールの作成、システム開発の仕様書及び画面イメージについて検討し、3 月末に詳細設計仕様書を完成、システム開発に着手することが出来ている。また、搭載される GPCR の学習モデルの改良による精度向上とキナーゼ・イオンチャネルによる学習モデル構築についても順調に進めることが出来ている。(最終目標に対しての達成状況 30%)

平成 21 年度においては、引き続き詳細設計仕様書にもとづきシステム開発を進めるとともに、外部ソフトとの連携のための連結モジュール(スコア結合部)の製作にもとりかかる。また、GPCR・キナーゼ・イオンチャネルについて、各学習モデルのアッセイ実験による評価検討など、精度向上の研究開発を継続して行う。

5 参考資料・参考文献

5-1 研究発表・講演等一覧

論文

1. van der Horst, E., Okuno, Y., Bender, A., Ijzerman, A.P. "Substructure mining of GPCR ligands reveals activity-class specific functional groups in an unbiased manner" *J. Chem. Inf. Model.* **49**, 348-60, 2009
2. Okuno, Y. "In silico drug discovery based on the integration of bioinformatics and chemoinformatics" *YAKUGAKU ZASSHI* **128 (11)**, 1645-51, 2008

学術解説等

新島 聡、奥野 恭史「ケミカルゲノミクスに基づくインシリコ創薬」
日本薬理学雑誌 2009年3月1日発行 133,173(2009)

一般口頭発表

1. 関西バイオネットワーク「創薬バリューチェーンの構築に向けて」発表交流会
(財団法人京都高度技術研究所 産学連携事業部 連携支援グループ 主催)
「非結晶性標的タンパク質に対する化合物探索」(2008.12.8)
講演者：奥野 恭史
2. CBI2008 学会にてポスター発表
 1. Yabuuchi, H., Nijima, S., Okuno, Y., Evaluation of a chemical genomics-based virtual screening, CBI2008 年大会, P5-14, 東京, 2008.10
和題：ケミカルゲノミクスに基づく、バーチャルスクリーニング法の評価
3. 日本薬学会第 129 年会にてポスター発表
 1. 新島聡, 藪内弘昭, 藤井信孝, 奥野恭史, 数理的手法に基づく化合物-タンパク質間相互作用様式に関わる知識発見, 日本薬学会第 129 年会, 27Q-am212, 京都, 2009.3

2. 藤田淳人, 藪内弘昭, 小川哲平, 荒木通啓, 大石真也, 藤井信孝, 中山和久, 奥野恭史, ケミカルゲノミクス情報を用いた標的タンパク質の予測法の開発, 日本薬学会第 129 年会, 27Q-am213, 京都, 2009.3
3. 多門啓子, 牧口大旭, 荒木通啓, 藪内弘昭, 奥野恭史, 金子周司, 統合型薬学情報ナビゲーションシステムの開発, 日本薬学会第 129 年会, 27Q-am214, 京都, 2009.3
4. 荒木通啓, 馮春来, 多門啓子, 藪内弘昭, 奥野恭史, 医薬品-疾病作用情報データベース, 日本薬学会第 129 年会, 27Q-am216, 京都, 2009.3
5. 藪内弘昭, 新島聡, 奥野恭史, 新規 in silico スクリーニング手法 CGBVS のための GPCR カーネルの改良, 日本薬学会第 129 年会, 26Q-am203, 京都, 2009.3