

# SVM による G タンパク共役受容体と化学化合物の 相互作用予測

大野亮仁<sup>†1</sup> 藤博幸<sup>†2</sup> 山名早人<sup>†1</sup>

**概要** : G タンパク共役受容体(G-protein-coupled receptor, 以下 GPCR)は、内在性リガンドと結合することで細胞外からの様々なシグナルを細胞内に伝達しており、新薬開発の重要なターゲットとして注目されている。しかし、GPCR と化合物の組合せは膨大であるため、計算機による正確な結合予測手法が求められている。先行研究として、GPCR を構成するアミノ酸配列全長が持つ化学的性質と化合物の化学的性質を用いて結合を予測する手法がある。しかし、GPCR には立体構造が既知のものが多くあり、その細胞外側の領域にリガンド結合部位が決まっている。よって、リガンド結合部位のアミノ酸が結合に強く影響を与えると考えたため、リガンド結合部位のアミノ酸に注目すべきと考えた。本研究では、全長配列を使用する代わりに、リガンド結合部位のアミノ酸のみを利用することで予測の改善を試みた。特徴量として結合部分のアミノ酸と化合物の化学記述子を用い、SVM により GPCR と化合物の結合を予測したところ、アミノ酸配列全長を用いた時に比べ Accuracy が 3.6%、F 値は 0.038、AUC は 0.002 向上した。

**キーワード** : G タンパク共役受容体(GPCR), 化学化合物, 相互作用予測, SVM

## Interaction prediction method of G-protein-coupled receptor and chemical compound with SVM

Yorihito OHNO<sup>†1</sup> Hiroyuki TOH<sup>†2</sup> Hayato YAMANA<sup>†1</sup>

**Abstract**: G-protein-coupled receptors (GPCRs) are involved in the transduction of signals carried by the endogenous ligands into cytosolic regions, which are regarded as important targets to develop new drugs. Accurate prediction of interaction between GPCRs and chemical compounds is keenly required for drug development, because the number of the combinations of GPCR and the compounds is too large to be examined by experiments. Therefore, such computational approaches have been extensively investigated. One of the preceding studies by Okuno et al. had succeeded to achieve high performance in prediction by using the entire amino acid sequence of a GPCR and the chemical feature of a chemical compound. However, the amino acid residues involved in the ligand binding are quite limited. We estimate that the residues could strongly affect the binding. So, we identified the amino acid residues constituting ligand binding region from the 3D structure of GPCR. Then, we examined whether the use of the residues, instead of entire amino acid sequence, can improve the prediction. Support vector machine (SVM) was used for the prediction. Experimental result showed that the accuracy was improved by 3.6%, Fvalue was improved by 0.038% and AUC was improved by 0.002%, comparing to the approach by Okuno et al.

**Keywords**: G-protein-coupled receptor(GPCR), Chemical compounds, Interaction prediction, Support vector machine (SVM)

### 1. はじめに

タンパク質は、生物の体の中に数多く存在し、生命活動を行うための機能を果たしている[1]。現存する医薬品の代表的な標的タンパク質として G タンパク質共役受容体(G-protein-coupled receptor, 以下 GPCR)が挙げられる[2][3]。GPCR は、細胞外からの様々なシグナル分子から送られるシグナルを、細胞内に伝達する役割を持つ。さらに、シグナルを伝達するタンパク質の中で GPCR が最も多く存在し、ヒトの細胞膜上における GPCR は約 800 種類存在している[1][4]。現在、市販薬剤の半数は GPCR と結合し、人体に悪影響を及ぼすシグナル伝達を防ぐため、GPCR は創薬の分野において注目されている[5]。

GPCR と結合する可能性のある化合物の種類は、 $10^{60}$ 個

を超える莫大な種類が存在している[6]。そこで、創薬の分野では GPCR と化合物の結合が既知の組み合わせをトレーニングデータとし、計算機を用いて GPCR との結合が未知の化合物についてその結合を予測する研究が行われている[7]。計算機を用いて結合の予測を行うことで、GPCR と化合物の結合の組み合わせを多くの化合物に適用することができる。これにより、広範囲の化合物に対して GPCR との結合を正確に予測できれば、新薬発見の手掛かりとなる化合物の候補を絞りこみにかかる実験のコストと時間を削減できる。

先行研究は、GPCR を構成するアミノ酸配列全長の化学的性質と化合物の化学的性質を用いて結合を予測する手法[7]、GPCR と化合物の立体構造を用いて、結合時に原子間で形成される特徴を計算し、結合の可否を判断する手法[8]、化合物の情報のみを用いて GPCR と結合する化合物を予測する手法がある[9]。GPCR を構成するアミノ酸配列全長の化学的性質を用いる手法において、GPCR には立体構造が

<sup>†1</sup> 早稲田大学理工学術院 基幹理工学研究所  
Waseda University Faculty of Science and Engineering Department of  
Computer Science and Engineering  
<sup>†2</sup> 産業技術総合研究所  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

既知のものがあり、その構造情報から細胞外側の領域にリガンド結合部位があり、アミノ酸配列全長がリガンド結合に関与している訳ではなく、結合に関与しないアミノ酸の化学的性質まで含めてしまっている。GPCR と化合物の立体構造を用いた手法において、アミノ酸が持つ化学的性質が含まれずに結合の判断がなされているが、アミノ酸の化学的性質が結合に与える影響を考慮するべきである。化合物の情報のみを用いた手法において、GPCR と化合物の結合は、GPCR のアミノ酸も結合に影響を与えるため GPCR の化学的性質も考慮し予測すべきである。

本研究では、全長配列を使用する代わりに、リガンド結合部位のアミノ酸のみを利用することで予測の改善を試みた。GPCR が化合物と結合する箇所のアミノ酸を特徴量として用いることで、結合に強く影響するアミノ酸のみを考慮することができる。さらに、化合物と結合する部分のアミノ酸に応じて、GPCR の特徴量が変化することで、アミノ酸が持つ化学的性質を考慮することができる。また、化合物の情報だけでなく GPCR の特徴量も用いることで、GPCR が結合に与える影響を考慮し予測精度向上を図った。GPCR の特徴量を決定するにあたって、アミノ酸を種類別に分けて算出する手法、Zvelebil[10]のアミノ酸の物理化学的性質についての真理値表を用いて算出する手法を検討した。化合物の特徴量は、立体構造を基に化学的性質を表す数値を算出することで決定した。

## 2. 提案手法

### 2.1 提案手法概要

本研究では、GPCR が化合物と結合する部分のアミノ酸を用いて、GPCR と化合物の結合を SVM により予測する手法を提案する。提案手法の特徴は、GPCR の化合物と結合する部分を用いること、GPCR を構成する原子をアミノ酸の集合で用いること、さらに、GPCR のアミノ酸を用いることで、GPCR が化合物との結合に与える影響を考慮していることである。

GPCR の内在性リガンドと結合する領域のアミノ酸のみを利用したのは、化合物との結合に直接的に影響を与えるアミノ酸のみを利用し、それ以外のアミノ酸を排除することで予測精度を向上できるのではないかというアイデアに基づく。GPCR のアミノ酸配列を考慮した奥野らの研究[7]が存在するが、全長配列が利用されており、内在性リガンドが結合しない部分のアミノ酸も GPCR の特徴量として使用されている。奥野らの手法において、GPCR の特徴量は、GPCR を構成するアミノ酸配列において、アミノ酸を単位とする bi-gram での出現頻度を抽出している。このため、結合に関係しない部分のアミノ酸が持つ性質を GPCR の特徴量に含めてしまうと、GPCR と化合物の結合の予測精度を低下させる原因となるのではないかと考えた。本研究で

は、GPCR の立体構造情報に基づいて、内在性リガンドと結合する部分を同定し、その部分のアミノ酸で GPCR の特徴量を表現した。

また、GPCR を構成する原子をアミノ酸の集合で用いることについては、アミノ酸の化学的性質が結合に与える影響を考慮するためである。GPCR と化合物の立体構造を用いて、結合時に原子間で形成される特徴を計算することで、結合の可否を判断する研究が存在する[8]。しかし、GPCR を構成する原子は、アミノ酸の単位で特徴を持つ。よって、提案手法では GPCR を構成するアミノ酸が持つ性質に着目した。

さらに、GPCR のアミノ酸を用いることについては、GPCR のアミノ酸が持つ化学的性質が化合物との結合に与える影響を考慮するためである。タンパク質と結合する化合物のみに着目し、化合物が共通して持つ立体構造を推定し、化合物との結合の可否を判断する研究が存在する[9]。しかし、タンパク質と化合物の結合は、化合物が持つ性質だけではなく、タンパク質が持つ性質も結合に影響する。よって、本研究では、タンパク質が持つ性質を特徴量とすることで、タンパク質が結合に及ぼす影響も考慮している。

SVM によって学習を行うための特徴量として、GPCR のアミノ酸配列と化合物の化学的性質の 2 つを組み合わせた特徴量を用いた。図 1 に本手法による GPCR と化合物の結合予測機の構築の流れを示す。GPCR の特徴量は、化合物と結合する部分のアミノ酸を用いた。本研究で用いる GPCR の立体構造は不明である。しかし、本研究で用いる GPCR のモデル構造は、大安らの研究[11]により特定されている。よって、本研究で用いる GPCR の構造情報は PGD 受容体のモデル構造とアライメントを行うことで結合部分アミノ酸を特定した。一方、化合物の特徴量は、計算機上で化学的性質を算出し特徴量とした。GPCR の特徴量と化合物の特徴量を組み合わせて、1 つの特徴ベクトルとして学習予測を行った。

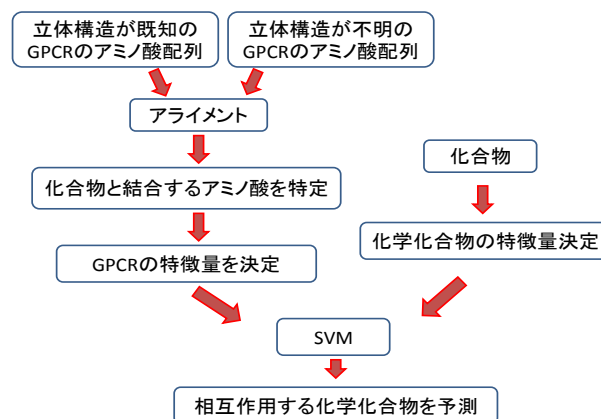


図 1 提案手法による結合予測の流れ

## 2.2 GPCR の特徴量決定

提案手法では、GPCR はブラスタノイド受容体を用い、GPCR 中の化合物と結合するアミノ酸を用いる。しかし、実験で用いる立体構造は決定されていない。よって、MAFFT[11]を用いて、立体構造が判明している GPCR のアミノ酸配列と比較を行い、本実験で用いる GPCR の立体構造を決定する。そして、GPCR の化合物と結合する部分のアミノ酸配列を抽出する。

GPCR のモデル構造のアミノ酸と実験で用いる GPCR のアミノ酸の配列を比較すると、実験で用いる GPCR のアミノ酸と対応しない箇所が存在する。対応しない箇所は、ギャップと呼ばれ“-”で表される。ギャップは、タンパク質を構成するアミノ酸が、進化の過程でのアミノ酸の挿入や欠失により生じる。

実験では、GPCR の化合物の結合部分のアミノ酸は、全アミノ酸 20 種類とギャップを含めた計 21 種類の文字で表される。提案手法では、GPCR の特徴量を 21 種類の文字列の情報を用いて以下の 3 つの方法で特徴量を決定した。

- GPCR のアミノ酸をギャップを含め 21 種類に分類
- GPCR のアミノ酸を性質別に 7 種類に分類
- GPCR のアミノ酸を Zvelebil の真理値表[10]を用いて化学的性質を表現

まず、1 つ目の方法では、21 種類の文字列を 0 から 20 までの番号を割り振り区別することで、特徴量とした。2 つ目の方法では、21 種の文字列を似た特徴を持つアミノ酸でグループ分けを行った。グループは合計 7 つ存在し、同一のクラスに属するアミノ酸に対しては、同一特徴量を与えた。3 つ目の方法では、21 種類の文字列を Zvelebil の真理値表を用いて特徴量を決定した。Zvelebil の真理値表は、アミノ酸が持つ化学的性質を 10 個の観点で評価している。

## 2.3 化合物の特徴量決定

実験で用いる化合物の化学的性質は、CDK Descriptor Calculator GUI[13]を用いて算出した。CDK には、実験で用いる化合物がとる立体構造と実験により化学的性質を実測した結果をファイルとしてまとめて入力することで、実測出来ない化学的性質を算出することができる。CDK により決定した化学的性質を化合物が持つ特徴量として用いた。

## 2.4 SVM による結合予測

2.2, 2.3 で決定された、GPCR の特徴量と化合物の特徴量を組み合わせることで、SVM による学習、予測を行う。GPCR と化合物からなる特徴ベクトルは、GPCR と化合物が結合する場合と結合しない場合の二値でラベル付けを行う。その後、ラベル付けされた特徴ベクトルで学習、予測を行う。

## 3. 評価実験

### 3.1 データセット

本実験では、提案手法による実験と奥野らの手法による実験は、GPCR と化合物の同じ組み合わせを用いる。GPCR と化合物が結合する組み合わせは、GLIDA[14]に登録されている情報を用いた。GLIDA には、GPCR のアミノ酸配列を表す fasta ファイルも登録されており、GPCR の特徴量は fasta ファイルをもとに決定した。

実験で用いる化合物のデータは、GLIDA に GPCR と結合する化合物名が登録されている。よって、化合物名をもとに、化合物を表現する一つの方法である SDF (structure data format)形式で記述された化合物のデータを、化学物質データベース PubChem[15]から取得した。化合物の特徴量は、SDF の記述を元に化合物の化学的性質を計算するツール CDK を用いて算出した。実験に用いたデータは、GPCR と化合物が結合する組み合わせとして 573 組、また GPCR と結合しない組み合わせとして 573 組を用いた。よって 1 つのデータセットは計 1,146 個の組み合わせにより構成されている。

データセットにおいて、2.2 で説明したように 3 つの方法により GPCR の特徴量を決定し、各データセット名を 21 class, 7 class, Zvelebil とし提案手法を適用した。また、比較手法として奥野らの手法[7]を用いた。奥野らの手法において、GPCR の特徴量は、GPCR を構成するアミノ酸配列において、一次構造上連続する 2 アミノ酸を単位とする bi-gram での出現頻度を用いて表現した。アミノ酸の種類は全部で 20 種類存在するため、bi-gram の種類数はアミノ酸の組み合わせから 400 種類の組み合わせが考えられる。奥野らの手法に基づいたデータセット名は okuno とした。なお、7 class, 21 class, Zvelebil, okuno の各データセットにおいて、化合物の特徴量は共通の値を用いている。表 1 に、各データセットに含まれる GPCR の特徴量についての説明をまとめた。

表 1 各データセットが持つ GPCR の特徴量のまとめ

データセット名	GPCR の特徴量の説明
7 class	アミノ酸を 7 クラスに分類
21 class	アミノ酸を分類しない
Zvelebil	Zvelebil の真理値表により特徴量を決定
okuno	奥野らの手法を用いて特徴量を決定

各データセットの特徴量の次元数について述べる。各データセットにおいて、化合物の特徴量は共通のものを用いているため、化合物が持つ次元数は等しい。一方、GPCR の特徴量は、表 1 に示したようにデータセットごとに特徴量の決定の仕方が違うため、GPCR の次元数はそれぞれ異

なる。表 2 に各データセットの特徴量の次元数をまとめたものを示す。

表 2 各データセットの次元数

データセット名	化合物の次元数	GPCR の次元数
7 class	218	87
21 class	218	87
Zvelebil	218	870
okuno	218	400

### 3.2 特徴量の削減

本実験で用いるデータセットは表 2 に示したデータセットに加え、化合物と GPCR の特徴量の次元数を削減したデータセットを作成し実験を行った。機械学習では、特徴量の数が多すぎると過学習を引き起こし、予測精度の低下につながる可能性があるためである。各データセットの次元削減は、化合物と GPCR の特徴量を分けて考える。

まず、化合物の次元削減について説明する。化合物の特徴量は 218 次元存在し、互いに相関の高い特徴量もこの中に含まれている。奥野らの実験では相関の高い特徴量を削減するために、実験に用いた化合物をすべて用いて、各特徴量に対して相関係数を計算した。そして、相関係数が 0.8 以上になる特徴量は一方の特徴量を削除することで、化合物の特徴量が互いの相関係数が 0.8 未満になるようにした。本実験でも奥野らの手法と同様の操作を行うことで、化合物の特徴量に対しての相関係数が 0.8 未満になるデータセットを作成した。

次に、GPCR が持つ特徴量の削減方法について説明する。GPCR が持つ特徴量の中には、GPCR と化合物が結合する場合でもしない場合でも、常に一定の値になる特徴量が存在する。よって、本実験では、GPCR の特徴量のうち、値が常に一定になる特徴量を削減したデータセットを作成した。以上、データセットの次元削減を行うことで、新たに 3 通りのデータセットを作成した。以下に、新しく作成した 3 通りのデータセットについてまとめる。

1. 化合物の特徴量の削減は行わずに、常に一定の値を示す GPCR の特徴量を削減
2. 化合物の特徴量間の相関係数が 0.8 未満になるように次元削減を行い、GPCR の特徴量の削減は行わない
3. 化合物の特徴量間の相関係数が 0.8 未満になるように次元削減を行い、常に一定の値を示す GPCR の特徴量を削減

上記の 3 つの条件に基づいて次元削減を行った時の、それぞれのデータセットが持つ次元数を表 3、表 4、表 5 にまとめる。

表 3 GPCR の特徴量のみを削減した場合

データセット名	化合物の次元数	GPCR の次元数
7 class	218	58
21 class	218	69
Zvelebil	218	353
okuno	218	333

表 4 化合物の特徴量のみを削減した場合

データセット名	化合物の次元数	GPCR の次元数
7 class	97	87
21 class	97	87
Zvelebil	97	870
okuno	97	400

表 5 化合物と GPCR の特徴量を削減した場合

データセット名	化合物の次元数	GPCR の次元数
7 class	97	58
21 class	97	69
Zvelebil	97	353
okuno	97	333

### 3.3 実験内容

実験は、GPCR と化合物の組み合わせを結合する場合としない場合の二値で判定を行う。実験では、2.1 で述べた提案手法による 3 種類のデータセットと比較手法によるデータセットを用いた。各データセットは、表 2、表 3、表 4、表 5 に示されるように、特徴量の次元を操作することで各データセットを 4 種類作成した。表 6 に、実験 1～実験 4 において化合物と GPCR が持つ特徴量の削減についてまとめる。

表 6 各実験の特徴量の削減について

実験番号	化合物の特徴量削減	GPCR の特徴量削減
実験 1	しない	しない
実験 2	しない	する
実験 3	する	しない
実験 4	する	する

実験 1～実験 4 において、特徴量の削減方法は 3.2 で説明した方法に従う。さらに、本実験では、10 cross-validation を行うことで結合予測実験を行った。そして、得られた予測結果を Accuracy, AUC, F 値を使って評価する。実験では、奥野らの手法を比較手法として、提案手法と同一のデータセットで GPCR と化合物の結合を予測し結果を比較した。

### 3.4 実験結果

本節では、3.3 で説明したように 4 通りの実験を行い提案手法と比較手法による実験結果について示す。各実験において、Accuracy, AUC, F 値が特徴量の削減によりどのように変化するかを表 7, 表 8, 表 9, 表 10 に示す。また、数値をグラフ化したものを図 2, 図 3, 図 4 に示す。

表 7 化合物と GPCR の特徴量を削減しない場合

データセット名	Accuracy(%)	AUC	F 値
7 class	96.9	0.979	0.968
21 class	53.3	0.574	0.124
Zvelebil	98.0	0.978	0.980
okuno	95.9	0.981	0.957

表 8 GPCR の特徴量のみ削減した場合

データセット名	Accuracy(%)	AUC	F 値
7 class	96.9	0.979	0.968
21 class	53.3	0.557	0.124
Zvelebil	98.0	0.977	0.980
okuno	95.9	0.981	0.957

表 9 化合物の特徴量のみ削減した場合

データセット名	Accuracy(%)	AUC	F 値
7 class	95.9	0.983	0.957
21 class	56.3	0.572	0.223
Zvelebil	98.2	0.986	0.981
okuno	94.6	0.984	0.943

表 10 化合物と GPCR の特徴量を削減した場合

データセット名	Accuracy(%)	AUC	F 値
7 class	94.4	0.983	0.941
21 class	56.0	0.569	0.215
Zvelebil	97.8	0.981	0.980
okuno	93.5	0.984	0.930

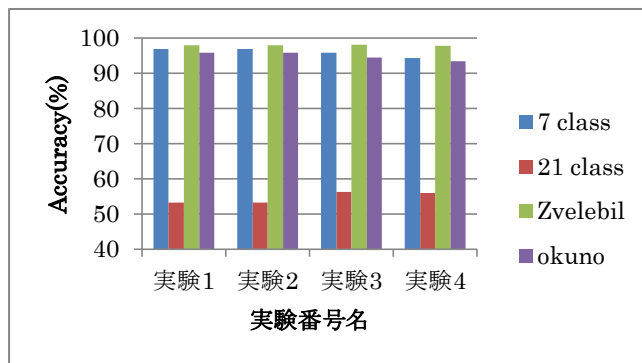


図 2 各実験におけるデータセットと Accuracy の関係

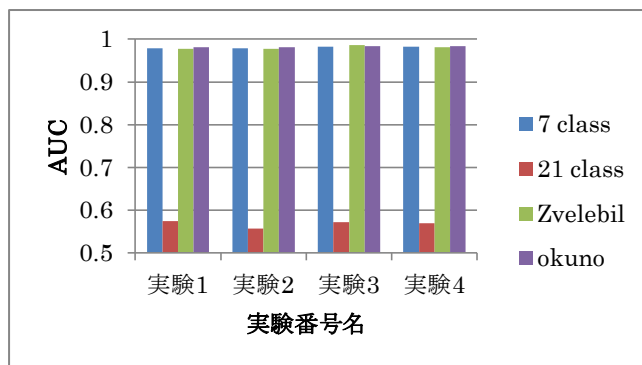


図 3 各実験におけるデータセットと AUC の関係

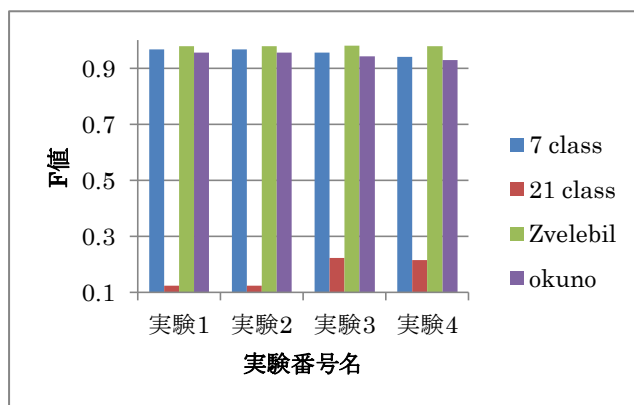


図 4 各実験におけるデータセットと F 値の関係

## 4. 考察

### 4.1 Accuracy, AUC, F 値の結果についての考察

実験 1 から実験 4 において、実験 3 のデータセット Zvelebil を用いた場合、Accuracy が 98.2%, F 値が 0.981, AUC の値が 0.986 となり、最も良い結果が得られた。一方、比較手法である奥野らの手法を用いたデータセット okuno は、Accuracy が 94.6%, F 値が 0.943, AUC が 0.984 となった。よって、奥野らの手法と比較して、提案手法により Accuracy は 3.6%, F 値は 0.038, AUC は 0.002 向上し、10 cross-validation における 10 回の予測のうち全ての予測において提案手法を用いた予測結果を得ることができた。さらに、t 検定を行い両者の手法による差異を検討したところ、本結果は有意水準 1% で有意であることを確認した。よって、GPCR と化合物の結合部分のアミノ酸に着目することが GPCR と化合物の結合の予測精度を向上させる要因となったことが分かる。

データセット Zvelebil と 7 class は、GPCR のアミノ酸をアミノ酸が持つ化学的性質を用いて GPCR の特徴量を決定している。さらに、データセット Zvelebil において GPCR の特徴量は、一つのアミノ酸に対して 10 個の項目からアミノ酸が持つ化学的性質をもとに決定している。しかし、データセット 7 class はアミノ酸の化学的性質を考慮しつつも、7 つのグループに分けたためデータセット Zvelebil に比べ、アミノ酸が持つ化学的性質を GPCR の特徴量に反映することができなかつたと考えられる。よって、データセット Zvelebil の方が、GPCR と化合物の結合の予測精度が高くなったと考えられる。t 検定を行って Zvelebil と 7class の差異を検討したところ、この場合も有意水準 1% で、本結果が有意であることを確認し、アミノ酸の化学的性質を反映させることが有意であることが示された。

また、データセット 21 class も GPCR の化合物と結合する部分のアミノ酸を用いている。しかし、データセット 21 class はデータセット Zvelebil や 7 class より予測精度が低い結果となった。予測精度が低くなった原因として、データセット 21 class はアミノ酸の化学的性質を踏まえずに GPCR の特徴量を決定したためと考える。データセット 21 class では、GPCR の特徴量は、GPCR のアミノ酸配列を文字列の種類別に用いているため、アミノ酸が持つ化学的性質を考慮していない。よって、GPCR と化合物の結合の予測精度が低下する原因となったと考えられる。

### 4.2 特徴量の削減についての考察

化合物の特徴量は、化合物が持つ化学的性質を示すが、特徴量の中には相関関係の高い特徴量も含まれる。実験 3 と実験 4 においては、化合物が持つ特徴量の相関係数を考慮し、相関関係が互いに 0.8 以下になるよう特徴量を削減した。よって、性質の似た化合物の特徴量が重複して存在しないようにした。また、実験 4 では、実験 3 に用いた

データセットの GPCR の特徴量を削減し実験を行った。しかし、t 検定により実験 1, 実験 2, 実験 3, 実験 4 のそれぞれの予測精度を互いに比べた時、有意水準 10% においても有意であることを確認できなかった。本実験において、予測精度に有意な差異が確認できなかったことから、特徴量の削減は実験結果にあまり影響を与えないと考えられる。

## 5. おわりに

本研究では、GPCR の化合物と結合する部分のアミノ酸を用いて結合を予測する手法を提案した。提案手法において、GPCR の特徴量を決定する際に 3 通りの方法を行った。実験の結果 3 通りのうち、結合部分を構成するアミノ酸を Zvelebil の真理値表を用いて、GPCR の特徴量を決定した場合に最も高い予測精度を得た。実験には、Accuracy, F 値, AUC を用いて評価を行った。提案手法と既存手法である奥野らの手法の比較をすると、Accuracy は提案手法では 98.2% となり奥野らの手法と比べ 3.6% 向上した。F 値については、提案手法では 0.981 であり奥野らの手法より 0.038 向上した。さらに、AUC については、提案手法では 0.986 であり奥野らの手法より 0.002 向上した。以上の実験結果から、GPCR と化合物の結合を予測は、GPCR の化合物と結合するアミノ酸を用い、さらにアミノ酸が持つ化学的性質を考慮することで予測精度を向上させることが実証できた。

今後、さらなる予測精度向上のためには、化合物やタンパク質の化学的性質を表現するために、別の特徴量を用いることが考えられる。また、データセットに用いた GPCR と化合物の組を増やすことが考えられる。学習器として、今回は SVM を用いたが別の学習器を用いることや、データセットの次元削減の方法、提案手法に適したカーネルを選択し実験を行うことが考えられる。また、GPCR の立体構造がこれからさらに明らかにされていくことで、GPCR の化合物と結合する部分を詳細に特定することが可能となり予測精度の向上につながる事が考えられる。

**謝辞** 本研究を行うに当たり、PGD 受容体のモデル構造を提供して頂いた大阪大学・大安裕美先生に心より感謝致します。分子記述子の計算方法を教えて頂いた産業技術総合研究所・広川貴次先生に感謝致します。

## 参考文献

- [1] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and P. Walter "Molecular Biology of THE CELL Fifth Edition 細胞の分子生物学 第 5 版," NEWTON PRESS, 2010.
- [2] J. Drews, "A Historical Perspective," Science, vol.287, pp.1960-1964, 2000.
- [3] A. Hopkins and C. Groom, "The druggable genome," Nat Rev Drug Discov, vol.1, No.9, pp.727-730, 2002.
- [4] M.W.Beukers and A.P.IJzerman, "How to boost GPCR

- mutagenesis studies using yeast,” *Techniques*, vol.26, pp.533-539, 2005.
- [5] J. Dreuws, “A Historical Perspective,” *Science*, vol.287, No.5460, pp.1960-1964, 2000.
- [6] P. Kirkpatrick and C. Ellis, “Chemical space,” *nature*, vol.432, No.7019, pp.823-865, 2004.
- [7] Y. Okuno, “In silico Drug Discovery Based on the Integration of Bioinformatics and Cheminformatics,” *YAKUGAKU ZASSHI*, vol.128, No.11, pp.1645-1651, 2008.
- [8] H. Fujisaki, T. Furuta, K. Okamoto and H. Kikuti, “Combined Biophysical and Biochemical Study of Enzyme Effects: Binding Mechanism of an Inhibitor Febuxostat with Xanthine Oxidoreductase,” *Journal of Nippon Medical school*, vol.8, No.3, pp.222-227, 2012.
- [9] A. Masamoto, M. Shoda and K. Funatsu, “Development of Pharmacophore Modeling Method and its Application to Phosphodiesterase-4 inhibitors,” *Journal of Computer Aided Chemistry*, vol.11, pp.44-55, 2010.
- [10] M. J. Zvelebil, G. J. Barton, W. R. Taylor and M. J. E. Sternberg, “Prediction of Protein secondary structure and active sites using alignment of homologous sequence,” *Journal of molecular Biology*, vol.195, pp.957-961, 1987.
- [11] H. Daiyasu, W. Nemoto, H. Toh, “Evolutionary Analysis of Functional Divergence among Chemomic Receptors, Decoy Receptors, and Viral Receptors,” *Frontiers in Microbiology*, vol.3, No.264, 2012.
- [12] MAFFT, <http://mafft.cbrc.jp/alignment/software/>
- [13] CDK, <http://rguha.net/code/java/cdkdesc.html>
- [14] GLIDA, <http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/services/glida/>
- [15] Pubchem, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>