

KampoDB の結合シミュレーション結果の概説

奥 牧人^{1,a)}

概要：本稿では、KampoDB に収録されている結合シミュレーション結果について概説する。これらのシミュレーションでは、漢方処方に含まれる 95 種類の天然化合物と SAHG から取得した 42 330 個の蛋白質ドメイン予測構造データが用いられている。計算には AutoDock Vina が使われている。可能な全ての化合物と蛋白質ドメインの対のうち約 79 % について結合シミュレーション結果があり、残りの部分は欠損している。これらの結果を解釈する上で注意すべき点についても述べる。

キーワード：KampoDB, 結合シミュレーション, SAHG, AutoDock Vina

An overview of the docking simulation results in KampoDB

MAKITO OKU^{1,a)}

Abstract: In this paper, I provide an overview of the docking simulation results stored in KampoDB. In the simulations, 95 natural compounds included in Kampo formulas and 42 330 predicated structure data of protein domains obtained from SAHG are used. AutoDock Vina is used for the simulations. Approximately 79 % of all possible pairs of compounds and protein domains have docking simulation results, and the remaining parts are missing. I also describe what should be kept in mind when interpreting the results.

Keywords: KampoDB, docking simulation, SAHG, AutoDock Vina

1. はじめに

KampoDB [1] とは、漢方処方に含まれる様々な天然化合物がそれぞれどの蛋白質に結合するかを結合シミュレーションと機械学習により予測し、その結果に基づいて個々の漢方処方や生薬（しょうやく）が作用するパスウェイや生物学的プロセスを予測した結果をまとめたデータベースである。

名称は必ず KampoDB と表記し、「漢方データベース」や 'Kampo Database' などと表記しないことが関係者による話し合いで決まっている。その理由は、もしそうしてしまうと、あたかも漢方医学全般に関する総合データベースであるかのように誤解されるおそれがあるためである。

漢方処方とは、漢方医学において用いられる処方薬のこ

とであり、そのほとんどは 2 つ以上の生薬を組み合わせたものである。生薬とは薬用植物の根などを指し、その中には複数の化合物が含まれている。生薬に含まれる化合物またはその代謝物がヒトの体内で蛋白質と結合することで、様々な薬効が生じると考えられている。なお、蛋白質も化合物であるが、本稿では化合物という単語は低分子化合物のみを指すこととする。

KampoDB では、結合シミュレーションと機械学習の 2 つの方法を用いて、漢方処方に含まれる化合物の標的蛋白質を予測している。これら 2 つはそれぞれ構造ベース及びリガンドベースの仮想スクリーニングに対応するものと考えられる。結合シミュレーションの方は、故・梅峯雅人先生が中心となって取り組まれていたものである。

筆者は同データベースの構築には一切関わっていない。しかし、2019 年 5 月に同データベースを富山大学和漢医薬学総合研究所（以下、和漢研）の管理下とする旨が所内会議にて決定したことにより、もともと和漢研管理下のデー

¹ 富山大学 和漢医薬学総合研究所
Institute of Natural Medicine, University of Toyama,
Toyama 930-0194, Japan

^{a)} oku@inm.u-toyama.ac.jp

データベース類全般の管理および運営の支援業務を担当していた筆者が KampoDB も担当するようになった。そこで、KampoDB の全容を把握すべく調査を行い、可能な範囲で修正等も行った。

KampoDB の説明は、共同研究の年次報告書 [2, 3] や論文 [1] に書かれているが、結合シミュレーションの部分についてはあまり詳しく記載されていない。そこで本稿では、KampoDB のうち結合シミュレーションの方の結果について概説する。特に、筆者による調査で新たに分かったことを中心に説明する。また、結果を解釈する上での注意点についても述べる。

2. KampoDB の構成

KampoDB は、(1) Natural medicine list, (2) Functional analysis, (3) Target prediction の 3 つの部分から成る。以降では番号で呼ぶ。

計算の順番としては 3, 1, 2 の順になっていると考えられる。まず第 3 部において、どの化合物がどの蛋白質と結合しやすいかを結合シミュレーション及び機械学習によって別々に予測している。続いて第 1 部において、どの漢方処方にもどの化合物が含まれているかの一覧を用意し、それらの化合物が結合すると予測された蛋白質をそれに関連付けている。最後に第 2 部で、個々の漢方処方に関連付けられた蛋白質の集合についてエンリッチメント解析を行い、どのようなパスウェイや生物学的プロセスが影響を受けるかを予測している。なお、説明の都合で省略したが、生薬についても同様である。

第 3 部を最後に配置した理由としては、KampoDB が個々の化合物よりも漢方処方を重視したものだからではないかと考えられる。というのは、漢方処方の多くは既に医療用及び一般用医薬品として使用されているため、仮に情報学的解析により新たな適用疾患が見つかった場合、新薬の開発よりも低コストで既存薬再開発 [4] が可能と考えられるからである。

現時点では、第 1 部と第 2 部の結果は機械学習の予測結果のみに基づいているようである。そこで本稿では、第 3 部のみを扱う。

第 2 部のエンリッチメント解析や、第 3 部の結合シミュレーション、機械学習による予測スコア算出などの時間のかかる処理は、予め計算しておいた結果を用いている。その場で計算を実行している訳ではない。

3. KampoDB の第 3 部の実装

KampoDB の第 3 部の現時点における実装等について述べる。第 1 部から第 3 部まではいずれも同じ物理サーバ上にあるが、Apache Tomcat のアプリケーションおよび関係データベースは第 3 部だけ分かれている。

物理サーバは和漢研内にあるが、学外から直接アクセス

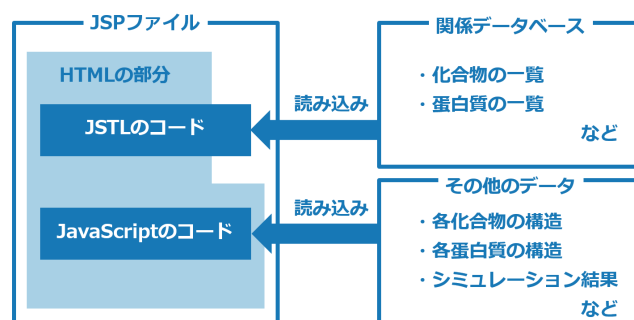


図 1 KampoDB の第 3 部の実装の模式図

Fig. 1 A schematic of the implementation of KampoDB part 3

することは出来ない。学外からのアクセスを経由するため、富山大学総合情報基盤センターの仮想サーバホスティングサービスを利用している。物理サーバの OS は Linux である。そこに Apache, Apache Tomcat, PostgreSQL などのサーバが動いている。なお、サーバという単語は計算機を指す場合とその上で動作するプログラムを指す場合があるので、文脈によって意味が違うことに注意願いたい。

KampoDB の第 3 部は JSP (JavaServer Pages) で作られている^{*1}。JSP はしばしば HTML の中に Java のコードを埋め込んだものと説明されるが、KampoDB の第 3 部の JSP ファイル中に埋め込まれているコードは、Java そのものではなく JSTL (JavaServer Pages Standard Tag Library) を使って書かれている^{*2}。また、HTML 部分の外側に書かれたコードもある。

これらの JSP ファイルの HTML の部分には多くの場合 JavaScript のコードも埋め込まれている^{*3}。その場合、一つのファイルの中に JSTL で書かれたコードと JavaScript のコードが別々に埋め込まれていることになる (図 1)。前者は、KampoDB の第 3 部では、主に SQL (Structured Query Language) を使って関係データベースからデータを取得し、表示用に整える役割を果たす。後者は、ボタン押しなどのユーザによる操作に対する応答に加えて、関係データベースには含まれていないデータファイル (インターネットからアクセス出来る場所に置かれている) を Ajax による GET 通信などで読み込むのにも使われている。加えて、JSmol [5] というライブラリを利用した化合物や蛋白質の描画も行う (図 2)。

関係データベースは PostgreSQL を使っており、化合物の一覧や蛋白質の一覧などを含む。総容量は約 80 MB である。一方、その他のデータとは主に各化合物や各蛋白質の構造データ、結合シミュレーションの結果である。これ

^{*1} もともと JavaBeans の仕様に従う Java のファイルを JSP ファイルから呼び出している箇所も少しだけあったが、筆者が整理したため、第 3 部は現時点では全て JSP である。また、試験版にサブレットと思いきファイルもあったが、これも整理した。

^{*2} もともと少しあった native な Java のコードは筆者が整理した。

^{*3} 正確には、JavaScript のライブラリの一つである jQuery を使って書いてある部分と、native な JavaScript の部分がある。

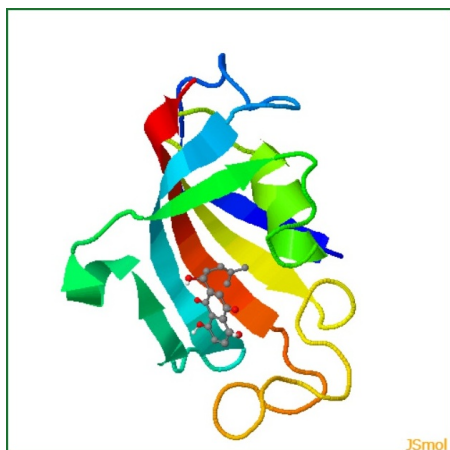


図2 JSmolを使った結合シミュレーション結果の表示例。ShikoninとFKBP1Aを使用。

Fig. 2 An example view of a docking simulation result visualized using JSmol. Shikonin and FKBP1A are used.

らはPDB形式をしている^{*4}。総容量は約35GBである。

4. 結合シミュレーションの概要

4.1 化合物構造データ

サーバ上にあるPDB形式の化合物構造データの数95である。それらのうち結合シミュレーションの結果がある化合物の数は87である^{*5}。

これらの95種類の化合物は、1つだけ足りないが^{*6}、和漢研が過去に実施していた「探索研究」という事業で使用していた96種類の化合物に相当する。なお、報告書[2,3]では和漢薬標準化合物と説明されているが、これらはそもそもスクリーニング用に和漢研が独自に選んだものであり、標準という言い方は適切ではない^{*7}。

4.2 蛋白質構造データ

サーバ上にあるPDB形式の蛋白質構造データの数42330である。それらのうち、結合シミュレーションの結果がある蛋白質構造データの数42324である。

これらのデータは、4000個ほど足りないが^{*8}、全てSAHG (Structure Atlas of Human Genome) [6]のドメインモデリングデータ(以下、ドメインデータ)である。論文[1]には蛋白質構造データはPDB (Protein Data Bank)とSAHG

から取得したと書いてあるが誤りだろう。SAHGのドメインデータはアミノ酸配列に基づき予測されたものであり、また、蛋白質全体ではなくその部分構造のデータである。従って、正しくは蛋白質部分構造データなどと呼ぶべきであるが、本稿では簡単のため蛋白質構造データと呼ぶ。

SAHGのドメインデータの各ファイル名は、蛋白質のRefSeq ID、アポ体かホロ体かの区別、ドメインの始まりと終わりのアミノ酸残基の番号から成っている。ホロ体の結合相手情報はSAHGの元データには含まれているが、KampoDBのサーバ上にあるデータでは削除されていた^{*9}。

4.3 結合シミュレーションの設定

結合シミュレーションに使用したソフトウェアはAutoDock Vina [7]である。残っていたログファイルにそう書かれていた。論文[1]にはAutoDock使用と書かれていたが、AutoDockとAutoDock Vinaを別物と捉えるならば正確な表現とは言えないだろう。また、同論文の一部の共著者らはmyPrestoによる結合シミュレーション[8]にも取り組んでいたそうだが、KampoDBが入っているサーバ上にはmyPrestoの結果データは無かった。

それぞれの蛋白質構造データに対して設定ファイルが用意されている。ファイル数が多いため自動で生成したものと思われる。設定ファイルでは探索範囲を指定している。SAHGのドメインデータには化合物が結合すると予測されるアミノ酸残基の情報も含まれているが、おそらくその情報は用いずに、ドメイン全体を覆うような広い探索領域を指定したものと思われる。その理由は、全体の約95%で $30 \times 30 \times 30 \text{ \AA}^3$ より大きな探索領域が指定されていたからである。AutoDock Vinaでは、exhaustivenessという設定項目を既定値の8のままにした場合、探索領域の容積は上記の値より小さくすることが推奨されている。実際に、完全なログファイルが残っていたもののうちほとんど全ての場合において、探索領域が広過ぎる旨の警告が出ていた。なお、全ての設定ファイルでexhaustivenessを明示的に8に指定していた。おそらく、警告は出るが問題ないと設定者が判断したのだろう。

蛋白質構造データは全て非可動部として指定されていた。可動部の指定は無かった。

その他の設定項目は指定が無かったため、AutoDock Vinaの既定値が用いられている。具体的に、出力する結合モード数は9個を上限とし、最も親和性の強かった結合モードから3 kcal/mol以内のものまでを出力する設定になっていた。なお、3 kcal/molの根拠は、AutoDock Vinaによる予測値と実測値の差の標準偏差がその程度だかららしい^{*10}。

^{*4} もともとPDBQT形式というAutoDock, AutoDock Vina用の形式だったが、容量削減のため筆者がPDB形式に変換した。元ファイルは別途保存してある。また、JSmolがzipファイルも読み込めるため、ファイル毎にzip圧縮をかけた。

^{*5} これらの他に、もともとサーバ上には西洋薬で用いられるものを中心に約50個の漢方処方と関係ない化合物に関する結合シミュレーション結果もあったが、筆者が整理した。結果データは別途保存してある。なお、それらの化合物の構造データはもともとサーバ上に無かった。

^{*6} Saikosaponin Dが無い。

^{*7} 例えば、麻黄に含まれることで有名なEphedrineが入っていない一方、蟾酥(せんそ、ガマの油)に含まれる強心ステロイドが複数含まれるなどの偏りがある。

^{*8} SAHGのドメインデータは全部で46269個である。

^{*9} 正確には、ATOM行のみを全て残しているため、数は少ないがペプチドとの複合体の場合に、ペプチドが残ったまま(鍵穴が埋まったまま)結合シミュレーションを行ってしまった箇所がある。

^{*10} AutoDock Vinaの原著論文[7]では $N = 190$ で標準偏差が2.85 kcal/molと書いてあるが、明らかに標準偏差の誤りだろう。

4.4 出力結果の形式

サーバ上にある結合シミュレーションの出力結果ファイルは、結合モードの配置を示す PDB ファイルと、ログファイルの二種類である。

結果の PDB ファイルは、複数の結合モードの配置が同一のファイルにまとめられている。また、蛋白質の非可動部は含まれないので、KampoDB の第 3 部の場合は化合物の配置情報のみである。出力された結合モード数はほとんどの場合は上限の 9 個であった。このことが示唆するのは、1 番目の結合モードの親和性との差が 3 kcal/mol 以内の親和性を持つ結合モードは実際にはもっと沢山あり、解釈容易性のために 9 個のみが出力されたということである。9 は中途半端なので、現在はウェブ上では 5 個のみ表示するようにしてある。

ログファイルは、大部分は末尾の結果の要約部分だけが切り取られて保存しており、それに加えて完全なログファイルも残っていた場合が少しだけあった。現在では、サーバ上には要約部分のみを残し、完全なログファイルは別途保存してある。要約部分は、出力された結合モードの番号、親和性、1 番目の結合モードとの空間的な違いを表す RMSD (Root Mean Square Deviation) の下界 (かかい) 及び上界が書かれている。詳しい説明はマニュアル等書いているため割愛する。

4.5 計算結果の存在範囲

化合物と蛋白質構造データの組み合わせによって、結合シミュレーション結果がある場合と無い場合があった。結果のある組み合わせの数は、筆者が調査したところ 3186784 個だった。この値は、95 個の化合物と 42330 の蛋白質構造データの全ての組み合わせの約 79 % を占める。結果の無い組み合わせについて筆者または他の誰かが追加計算を行う予定は今のところ無い。

結果の総数について、報告書 [2,3] では約 400 万と書かれている。この数字は、化合物数を約 100 個、蛋白質数を約 4 万個として概算したものであり、かつ、計算結果が無い組み合わせのことを考慮していなかったため、実際の数と異なっている。

図 3 に、化合物毎の結合シミュレーション結果の数を示す。95 個の化合物のうち 75 個は、ほぼ全ての蛋白質構造データに対する結合シミュレーション結果があった。欠損の数は一番多かったものでも高々 700 個程度である。一方、12 個の化合物は 1500 個程度の蛋白質構造データに対する結果しか無かった。おそらく後から追加した分だろう*11。また、8 個の化合物は全く結果が無かった。これらは特に

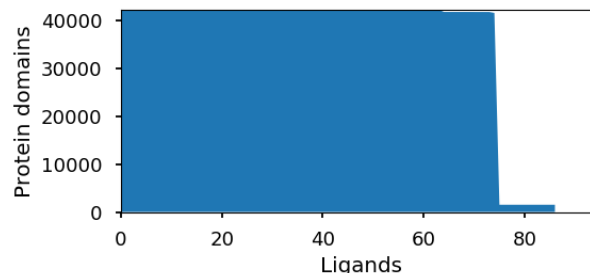


図 3 化合物毎の結合シミュレーション結果の数

Fig. 3 Number of docking simulation results per ligand

複雑な構造をしてはおらず、おそらく単に計算を実行していなかっただけと思われる。

完全なログファイルが残っていたもののうち、ログファイルはあるが結果の PDB ファイルが無い場合があった。それらのログファイルを調べたところ、いずれも ‘Analyzing the binding site ...’ で止まっていた。一方、結果の PDB ファイルがある場合のログファイルを見ると、その結合部位の解析が済んだ後、乱数の種が決まり、探索が実行されていた。つまり、結果の無い箇所は探索が実行される前の段階で止まっていたことになる。明示的なエラーメッセージはログに記録されていなかったものの、探索領域が広過ぎたことなどによるメモリ不足が原因だった可能性がある。

従って、欠損データには、そもそも計算を実行していない場合と、実行しようとしたが完了しなかった場合の少なくとも 2 種類があると推測される。

また、蛋白質構造データ毎の結果の数については、42330 個のうち 6 個については結合シミュレーション結果がどの化合物に対しても無かった。それらの探索領域の容積はいずれも推奨値の 300 倍を超えていた。

5. 結果の解釈に関する注意点

5.1 化合物の妥当性

まず、化合物の妥当性に関する注意について述べる。一般に、経口薬の分子量は 500 Da 以下が望ましいとされる [9]。この基準値はあくまで目安だが、あまり分子量が大きいものは腸における吸収効率が悪いと考えられている。一方、生薬に含まれる天然化合物には分子量が 500 Da を超えるものも含まれる。それらの多くには糖が付いている。従って、そのような糖付きの化合物 (配糖体) は、腸内細菌などにより糖が取り除かれ、分子量が小さくなってから吸収されることが多いのではないかと考えられている [10]。なお、糖が取れた状態を、糖を表す ‘glyco’ に否定を表す接頭辞 ‘a’ が付いて、aglycon と呼ぶ。糖の除去以外にも、天然化合物は体内で様々な代謝反応を受ける。

KampoDB の結合シミュレーション結果がある 87 個の化合物のうち分子量が 500 Da より大きいものは 16 個あ

*11 ファイルの日付は 2014 年 11 月と 2015 年 2 月の 2 つに分かれており、それぞれ 75 化合物と 87 化合物に対する結果に対応していた。日付が新しい結果に関してのみ、完全なログファイルが残っていた。どうやら追加計算は 12 個の追加化合物に対してではなく約 1500 個の蛋白質構造データに対して行ったようである。

り、そのうちの 12 個が配糖体であった^{*12}。従って、少なくともそれらのうち一部は、そのままの形で体内で蛋白質と出会わない可能性があることに注意すべきである。

もっとも、服用段階で存在する化合物と体内で利用可能な化合物がどの程度異なるのかについて、現時点で正確に分かっている訳ではない。天然化合物の体内動態について網羅的に調べる研究は始まったばかりである [11]。

5.2 蛋白質構造の妥当性

次に、蛋白質構造の妥当性に関する注意について述べる。この節の内容については、筆者の専門知識と経験が特に不足しているため、的外れかもしれないことを先に断っておく。

一般に、蛋白質の構造は X 線結晶構造解析または核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) 法を用いて決定される。一方、構造既知の蛋白質のアミノ酸配列を手掛かりに、それとアミノ酸配列が似た構造未知の蛋白質の構造を予測する方法もある。構造の信頼性は、実験により得られたものの方が予測されたものより高いと通常は考えられるだろう。

KampoDB の結合シミュレーションでは、全てのケースで予測された蛋白質構造 [6] を用いている。そのため、予測構造と真の構造が違う場合もあり得ることに注意すべきと思われる。もちろん、構造未知の蛋白質に関して予測された構造を用いるのは理に適っている。しかし、実験データがある場合はそちらを使った方が良かったのではないと思われる。

また、KampoDB の結合シミュレーションでは蛋白質を全て非可動部として扱っている点にも注意すべきである。きちんと可動部を設定した場合よりも結果の信頼性は低くなっていると考えられる。

加えて、蛋白質全体ではなくドメインを対象に、かつ、結合ポケットを考慮せず blind docking を行っているため、本来化合物が到達できないはずの蛋白質の内側部分に結合してしまっている場合もあるのでは無いかと懸念される。

5.3 結合親和性の妥当性

続いて、結合親和性の妥当性に関する注意について述べる。前述の通り、AutoDock Vina による結合シミュレーションによって得られた結合親和性は、真の値と比べて標準偏差が 3 kcal/mol 程度の誤差を持つ [7]。そのため、親和性の値の差が 3 kcal/mol 以内の結合モードが 2 つ以上あった場合、実際にどれが一番強いかが実験しないと分からないとされる^{*13}。

^{*12} 残りの 4 個は Aconitine 及びその類似化合物であった。

^{*13} 誤差が独立でそれぞれ正規分布に従うと仮定すると、予測値の差がちょうど 3 kcal/mol の場合に真の値の大小が逆転する確率は約 24 % である。ただし、同一の化合物-蛋白質対における異なる結合モードを比べる場合、誤差は独立ではなく、おそらく互いに

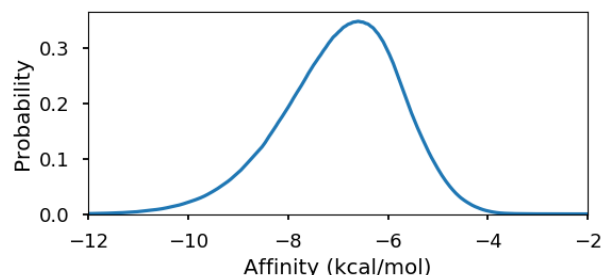


図 4 全ての結合シミュレーション結果における最適結合モードの親和性の分布

Fig. 4 Distribution of the affinity of the best binding modes of all the docking simulation results

図 4 に、KampoDB の全ての結合シミュレーション結果における最適モードの結合親和性の分布を示す。中央値は -6.9 kcal/mol であり、四分位偏差は 0.80 kcal/mol だった。これらを踏まえると、論文 [1] で具体例として挙げられていた shikonin と FKBP1A の組み合わせ (図 2) は、結合親和性が -7.1 kcal/mol と決して強い訳ではないことが分かる。それと同程度あるいはそれより強い親和性は、無作為に選んだ化合物と蛋白質構造データの組み合わせでも約 40 % が持っていることになる。上記の組み合わせは先行研究 [12] で相互作用が報告されていたものであり、論文 [1] ではそれを結合シミュレーションで確認した形になっている。一方、それとは逆方向の論理展開、すなわち KampoDB の結合シミュレーションの結果から実際の相互作用の有無や強弱を推測するのは難しいと考えられる。

5.4 機械学習の予測結果との無相関性

続いて、結合シミュレーションの結果と機械学習の予測結果の無相関性について述べる。KampoDB の機械学習では化合物間の類似性を 0 から 1 の値で表し、0.4 以上の場合に類似化合物と見なしている。漢方処方に含まれるある化合物と似た化合物がいた場合、それが標的とする蛋白質に、漢方処方に含まれる化合物も結合すると予測する。こうして予測された化合物と蛋白質の対が全部で 7154 個ある。それらのうち、対応する結合シミュレーションの結果があるものは 5425 個だった。対応するものが複数あった場合^{*14}は最も親和性の強いものを選んだ。

図 5 に結合シミュレーションにより予測された最適結合モードの親和性と機械学習による予測スコアの関係を示す。期待された負の相関は見られず、スピアマンの相関係数は -0.093 でほぼ無相関だった。

正の相関があるため、順序関係はより保存されやすいと思われる。

^{*14} 結合シミュレーションでは蛋白質を RefSeq ID で区別し、機械学習では蛋白質をそれをコードする遺伝子の Entrez Gene ID で区別していた。そのため、一つの遺伝子 ID に対し複数の蛋白質 ID が対応する場合があった。加えて、一つの蛋白質に対し複数のドメインがある場合もあった。

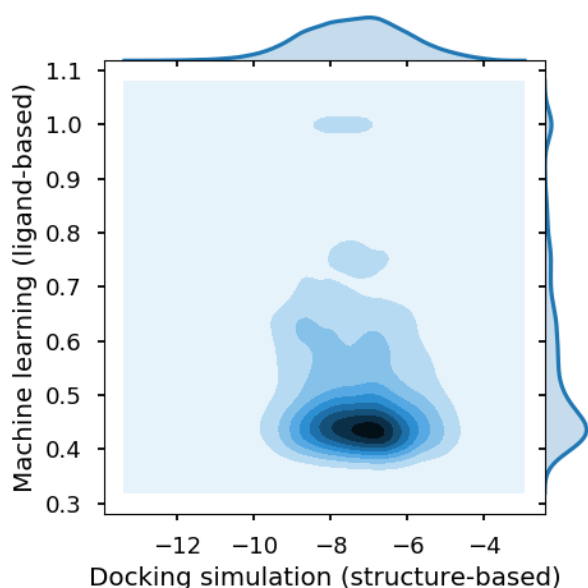


図 5 結合シミュレーションの結果と機械学習の結果の無相関性

Fig. 5 Lack of correlations between the docking simulation and machine learning results

6. おわりに

本稿では、KampoDB の結合シミュレーション結果について概説した。

今後の課題として、データの正確性と網羅性、データベースの利便性と継続性などに関して改善すべき点は多数ある。データの正確性については、構造既知の蛋白質データの使用、可動部の設定、元から結合していたペプチドの除去、探索範囲の限定、AutoDock Vina より新しいソフトウェアの使用などが挙げられる。データの網羅性については、化合物の追加、結果の無い箇所の再計算などが挙げられる。利便性と継続性については、検索ボックスの設置、要素数の多い一覧の分割表示、JSmol より新しいライブラリの使用、KampoDB の第 1 部、第 2 部との連携、仮想サーバまたはクラウドへの移行、docker 化、https 化、RESTful 化などが挙げられる。これらの課題を誰がいつまでにどこまで解決するのかは決まっていない。

謝辞 KampoDB の構築に関わった全ての方々に心より敬意を表す。本稿に関する調査等に関しては競争的資金による支援を受けていない。

参考文献

- [1] Sawada, R., Iwata, M., Umezaki, M., Usui, Y., Kobayashi, T., Kubono, T., Hayashi, S., Kadowaki, M. and Yamanishi, Y.: KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines, *Sci. Rep.*, Vol. 8, p. 11216 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29516-1> (2018).
- [2] 梅寄雅人, 門脇真, 立川仁典, 山西芳裕: 和漢

薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索, 和漢薬の科学基盤形成拠点 平成 26 年度共同研究報告書, pp. 11–15 (2015). http://www.inm.u-toyama.ac.jp/jp/collabo/doc/2014fy_report.03.pdf.

- [3] 梅寄雅人, 門脇真, 立川仁典, 山西芳裕, 五斗進: 和漢薬のターゲットタンパク質のインシリコ探索, 和漢薬の科学基盤形成拠点 平成 27 年度共同研究報告書, pp. 6–10 (2016). http://www.inm.u-toyama.ac.jp/jp/collabo/doc/2015fy_report.03.pdf.
- [4] 山西芳裕: In silico 解析を活用したドラッグリポジショニングによる創薬, *薬剤学*, Vol. 78, No. 2, pp. 77–81 (オンライン), DOI: <https://doi.org/10.14843/jpstj.78.77> (2018).
- [5] Hanson, R. M., Prilusky, J., Renjian, Z., Nakane, T. and Sussman, J. L.: JSmol and the next-generation web-based representation of 3D molecular structure as applied to proteopedia, *Isr. J. Chem.*, Vol. 53, No. 3-4, pp. 207–216 (online), DOI: <https://doi.org/10.1002/ijch.201300024> (2013).
- [6] Motono, C., Nakata, J., Koike, R., Shimizu, K., Shirota, M., Amemiya, T., Tomii, K., Nagano, N., Sakaya, N., Misoo, K., Sato, M., Kidera, A., Hiroaki, H., Shirai, T., Kinoshita, K., Noguchi, T. and Ota, M.: SAHG, a comprehensive database of predicted structures of all human proteins, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 39, pp. D487–D493 (online), DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1057> (2011).
- [7] Trott, O. and Olson, A. J.: AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.*, Vol. 31, No. 2, pp. 455–461 (online), DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334> (2010).
- [8] 窪野孝貴, 林周作, 福西快文, 門脇真: インシリコスクリーニングを応用した炎症性腸疾患に対する新規治療薬の探索研究, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 (2017).
- [9] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 46, No. 1-3, pp. 3–26 (online), DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1) (2001).
- [10] 小橋恭一: 配糖体は天然のプロドラッグ: 無菌およびヒト腸内細菌感染ラットを用いての証明, *和漢医薬学雑誌*, Vol. 15, pp. 1–13 (1998).
- [11] Nishi, A., Ohbuchi, K., Kushida, H., Matsumoto, T., Lee, K., Kuroki, H., Nabeshima, S., Shimobori, C., Komokata, N., Kanno, H., Tsuchiya, N., Zushi, M., Hattori, T., Yamamoto, M., Kase, Y., Matsuoka, Y. and Kitano, H.: Deconstructing the traditional Japanese medicine "Kampo": compounds, metabolites and pharmacological profile of maoto, a remedy for flu-like symptoms, *NPJ Syst. Biol. Appl.*, Vol. 3, p. 32 (online), DOI: <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0032-1> (2017).
- [12] Wang, X., Hayashi, S., Umezaki, M., Yamamoto, T., Kageyama-Yahara, N., Kondo, T. and Kadowaki, M.: Shikonin, a constituent of *Lithospermum erythrorhizon* exhibits anti-allergic effects by suppressing orphan nuclear receptor Nr4a family gene expression as a new prototype of calcineurin inhibitors in mast cells, *Chem. Biol. Interact.*, Vol. 224, pp. 117–127 (online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.021> (2014).