


すわ まきこ
諏訪 牧子

m-suwa@aist.go.jp

生命情報科学研究センター

GPCRの網羅的発見と解析

－ ヒトゲノムへの応用 －

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は7本のヘリックス構造を持つ膜タンパク質である。世界中の薬の実に半数近くは、このタンパク質の機能制御を目的としており、創薬の観点から極めて重要なタンパク質である。これら全てを、既に約90%以上の配列が決定されたヒトゲノムから網羅的に発見して解析すれば非常に重要でしかも全く新しい知見が得られるものと期待される。

私たちはヒトゲノム配列からGPCRを同定する自動システムを開発した。このシステムでは、まずヒトゲノムデータから主に遺伝子発見プログラム GeneDecoder¹⁾を用いてアミノ酸配列全てを得る。次に、生成アミノ酸配列を基に、配列検索、モチーフおよびドメイン帰属、膜貫通ヘリックスの予測を行いGPCRを同定する。最後に、重複配列の消去、スプライス部位の誤予測による断片配列の融合などにより遺伝子候補を精密化する。

遺伝子同定用の各プログラムの閾値を予め既知の

セットで評価しておき、これらの閾値の組合わせにより、888本の最善選択性配列群から2,298本の最善感度配列群に至るまでの様々な精度の配列群を得ることが可能になった(図1)。全セットで11番染色体に最も多くのGPCR候補が見られ、1, 3, 6, 19番染色体でも多数のGPCR候補が見出された。一方、21番、Y染色体では候補は極めて少なかった。最善選択性配列群は誤配列は含んで無いと言えるほど精度が高いので、これを詳細に解析したところ、最大のファミリーは嗅覚、味覚受容体で特に11番染色体のGPCRの9割以上を占めていた。創薬の観点から言えば、実はこのファミリーを除いて考えるのが普通だが、それでも全体で300程度(内数十が新規)の存在が確認されている。

私たちは、以上のシステムおよび配列群の特許申請を済ませたところであるが、この成果が医療、創薬の分野で大きく貢献するものと期待している。

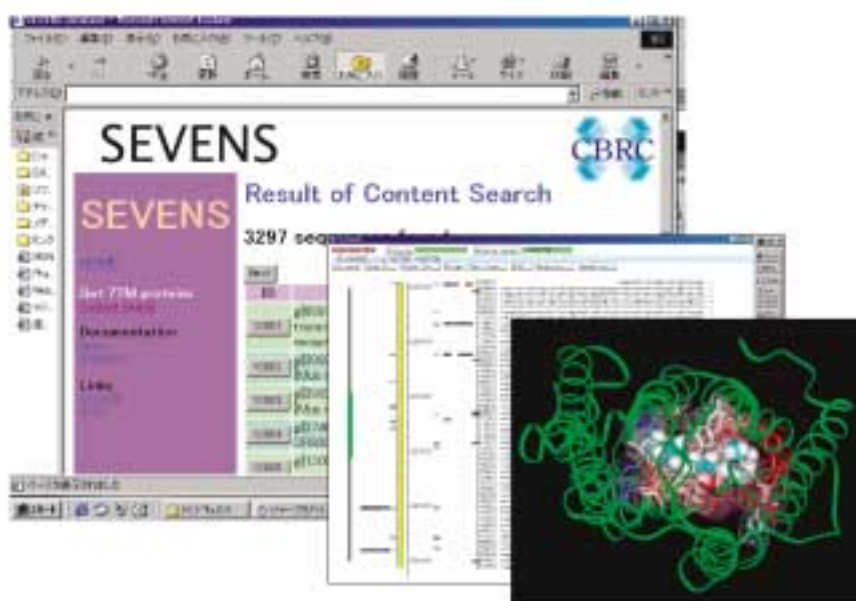


図1 ヒトゲノム全体からの網羅的GPCRデータベース

関連情報

- 1) Asai, K., Itou, K., Ueno, Y., and Yada, T.: "Recognition of Human Genes by Stochastic Parsing, Pacific Symposium on Biocomputing 98", pp.228-239 (PSB98, 1998).