

明 細 書

発明の名称：

相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラム

技術分野

[0001] 本発明は、相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラムに関する。

背景技術

[0002] 従来から、生体分子の結合予測を行う技術が開示されている。

[0003] 非特許文献1および2に記載のリガンドドッキングシステムにおいては、レセプター部位内でそれぞれリガンド由来の全ての剛体フラグメントをドッキングさせることで、剛体フラグメントの原子位置の細かいサンプリングと、回転可能な結合の二面角の連続的微調整とを伴う柔軟なドッキングアルゴリズムをドラッグデザインに適用する技術が開示されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Zsoldos Z, Reid D, Simon A, Sadjad BS, Johnson AP. eHiTS: an innovative approach to the docking and scoring function problems. Curr Protein Pept Sci. 2006 Oct;7(5):421-35.

非特許文献2：Zsoldos Z, Reid D, Simon A, Sadjad SB, Johnson AP. eHiTS: a new fast, exhaustive flexible ligand docking system. J Mol Graph Model. 2007 Jul;26(1):198-212. Epub 2006 Jun 17.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、非特許文献 1 および 2 に記載の従来のリガンドドッキングシステムにおいては、新薬開発の候補化合物が主に相互作用するターゲット分子を同定するが、多くの場合、候補化合物が相互作用する多くの生体内分子のうちの一つまたはごく少数をターゲット分子として認識するのみであるという問題点を有していた。そのため、従来のリガンドドッキングシステムにおいては、候補化合物は、ある意味で恣意的に決定されたターゲット分子とのみ相互作用をするとの前提で、創薬プロセスが進行し、創薬企業などの研究者等のユーザが想定する候補化合物の効果と実際の効果に乖離が生じることがあるという問題点を有していた。すなわち、一般に候補化合物は、単一の生体内分子とのみ相互作用するのではなく、多くの生体内分子といろいろな強度で相互作用し、これらの総合的な効果が実際の候補化合物の効果となるからである。

[0006] 本発明は、上記問題点に鑑みてなされたもので、化合物などの化学物質が、生体内のどのタンパク質と相互作用するか、さらにそれらの相互作用が生体にどのような影響を及ぼすかを予測することができる相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] このような目的を達成するため、本発明の相互作用予測装置は、記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置であって、上記記憶部は、化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、を備え、上記制御部は、上記化合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得手段と、上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報

である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得手段と、上記化合物構造情報取得手段により取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得手段により取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定手段と、上記化合物構造情報取得手段により取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定手段により決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定手段と、を備えたことを特徴とする。

[0008] また、本発明の相互作用予測装置は、上記記載の相互作用予測装置において、上記タンパク質構造情報記憶手段は、細胞内または生体内のネットワーク上における上記タンパク質の位置に関する位置情報を含む、当該ネットワークに関するネットワーク情報に対応付けて、当該タンパク質の構造に関する上記タンパク質構造情報を記憶し、上記制御部は、上記相互作用強度決定手段により決定された上記予測相互作用強度、および、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶された上記ネットワーク情報に基づき、上記化合物の上記予測タンパク質に対する影響を予測する影響予測手段、を更に備えたことを特徴とする。

[0009] また、本発明の相互作用予測装置は、上記記載の相互作用予測装置におい

て、上記記憶部は、細胞内または生体内の分子間相互作用に関する分子間相互作用情報を記憶する分子間相互作用情報記憶手段、を更に備え、上記予測タンパク質決定手段、および／または、上記相互作用強度決定手段は、更に、上記分子間相互作用情報記憶手段に記憶された上記分子間相互作用情報を用いて上記総合評価を行うことを特徴とする。

[0010] また、本発明の相互作用予測装置は、上記記載の相互作用予測装置において、上記記憶部は、タンパク質の構造の類似性に関するタンパク質構造類似性情報を記憶するタンパク質構造類似性情報記憶手段、を更に備え、上記予測タンパク質決定手段、および／または、上記相互作用強度決定手段は、更に、上記タンパク質構造類似性情報記憶手段に記憶された上記タンパク質構造類似性情報を用いて上記総合評価を行うことを特徴とする。

[0011] また、本発明の相互作用予測装置は、上記記載の相互作用予測装置において、上記タンパク質構造情報取得手段は、上記構造予測手法を用いて複数の上記タンパク質構造情報を予測し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の上記総合評価を行うことにより上記候補タンパク質構造情報を予測することにより取得することを特徴とする。

[0012] また、本発明の相互作用予測装置は、上記記載の相互作用予測装置において、上記記憶部は、個人の遺伝子に関する遺伝子情報を記憶する遺伝子情報記憶手段、を更に備え、上記タンパク質構造情報取得手段は、上記遺伝子情報記憶手段に記憶された上記遺伝子情報に基づき、上記構造予測手法を用いて上記候補タンパク質構造情報を予測することにより取得することを特徴とする。

[0013] また、本発明の相互作用予測方法は、記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置において実行される相互作用予測方法であって、上記記憶部は、化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、を備え、上記制御部において実行される、上記化

合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得ステップと、上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得ステップと、上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得ステップにて取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定ステップと、上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定ステップにて決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定ステップと、を含むことを特徴とする。

[0014] また、本発明のプログラムは、記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置に実行させるためのプログラムであって、上記記憶部は、化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、を備え、上記制御部において、上記化合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記

憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得ステップと、上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得ステップと、上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得ステップにて取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定ステップと、上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定ステップにて決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定ステップと、を実行させることを特徴とする。

発明の効果

- [0015] この発明によれば、化合物の化合物構造情報を取得、または、記憶されていない化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得し、化合物との相互作用の候補となるタンパク質である候補タンパク質のタンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を取得、または、記憶されていない候補タンパク質構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得し、取得された化合物構造情報、および、取得された候補タンパク質構造

情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測結合強度を決定し、化合物と相互作用することが予測される候補タンパク質である予測タンパク質を決定し、取得された化合物構造情報、および、決定された予測タンパク質のタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される相互作用強度である予測相互作用強度を決定するので、新たな薬の開発等において、候補となる化合物が、生体内で相互作用するタンパク質などの生体分子を効率的に同定することができるという効果を奏する。

[0016] また、この発明によれば、決定された予測相互作用強度、および、記憶されたネットワーク情報に基づき、化合物の予測タンパク質に対する影響を予測するので、化合物の効果の予測ならびに副作用の予測の精度を大幅に向上させることができるという効果を奏する。

[0017] また、この発明によれば、更に、記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行うので、既知のデータを指標として利用することにより、より正確な総合評価をすることができるという効果を奏する。

[0018] また、この発明によれば、更に、記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行うので、候補タンパク質に類似する既知のタンパク質のデータを指標として利用することにより、より正確な総合評価をすることができるという効果を奏する。

[0019] また、この発明によれば、構造予測手法を用いて複数のタンパク質構造情報を予測し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の総合評価を行うことにより候補タンパク質構造情報を予測することにより取得するので、ターゲット分子の恣意性をより排除することができるという効果を奏する。

[0020] また、この発明によれば、記憶された遺伝子情報に基づき、構造予測手法を用いて候補タンパク質構造情報を予測するので、個人の遺伝的配列の違いをもとに、タンパク質の構造の違いを予測して、候補化合物の影響に関する個人差を推定することができるという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、本実施の形態の基本原理を示すフローチャートである。

[図2]図2は、本実施の形態における相互作用予測装置の構成の一例を示すブロック図である。

[図3]図3は、本実施の形態の相互作用予測装置の処理の一例を示すフローチャートである。

[図4]図4は、本実施の形態における予測結合強度決定処理の一例を示す図である。

[図5]図5は、本実施の形態における予測結合強度決定処理の一例を示す図である。

[図6]図6は、本実施の形態における予測相互作用強度決定処理の一例を示す図である。

[図7]図7は、本実施の形態における予測相互作用強度決定処理の一例を示す図である。

[図8]図8は、本実施の形態における相互作用強度予測処理の一例を示す図である。

[図9]図9は、本実施の形態における影響予測処理の一例を示す図である。

[図10]図10は、本実施の形態における化合物と生体分子との結合強度を計算予測した結果を示す図である。

[図11]図11は、本実施の形態における化合物と生体分子との結合強度を計算予測した結果を示す図である。

[図12]図12は、本実施の形態における化合物と生体分子との結合強度を計算予測した結果を示す図である。

[図13]図13は、本実施の形態におけるMEKの抑制剤として治験が行われ

ている化合物に対する解析結果を示す図である。

[図14-1]図14-1は、図13に示した解析結果に基づく相互作用強度に基づいて、生体内分子の相互作用ネットワークを色分けした図である。

[図14-2]図14-2は、図13に示した解析結果に基づく相互作用強度に基づいて、生体内分子の相互作用ネットワークを色分けした図である。

[図15]図15は、本実施の形態における計算予測の一例を示す図である。

発明を実施するための形態

[0022] 以下に、本発明にかかる相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラムの実施の形態を図面に基づいて詳細に説明する。なお、この実施の形態によりこの発明が限定されるものではない。

[0023] [本発明の実施の形態の概要]

以下、本発明の実施の形態の概要について図1を参照して説明し、その後、本実施の形態の構成および処理等について詳細に説明する。図1は、本実施の形態の基本原理を示すフローチャートである。本実施の形態は、概略的に、以下の基本的特徴を有する。

[0024] すなわち、本実施の形態の相互作用予測装置の制御部は、図1に示すように、ユーザが所望の化合物の化合物構造情報を記憶部から取得、または、記憶部に記憶されていない化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する（ステップSA-1）。

[0025] そして、相互作用予測装置の制御部は、化合物との相互作用の候補となるタンパク質である候補タンパク質のタンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を記憶部から取得、または、記憶部に記憶されていない候補タンパク質構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する（ステップSA-2）。ここで、制御部は、構造予測手法を用いて複数のタンパク質構造情報を予測し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の総合評価を行うことにより候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。また、制御部は、記憶部に記憶されたユーザ個人の遺伝子に関する遺伝子情報に基づき、構造予測手法を用いて

候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。

[0026] そして、相互作用予測装置の制御部は、ステップS A-1にて取得した化合物構造情報、および、ステップS A-2にて取得した候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測結合強度を決定し、当該化合物と相互作用することが予測される候補タンパク質である予測タンパク質を決定する（ステップS A-3）。ここで、制御部は、更に、記憶部に記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。また、制御部は、更に、記憶部に記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。

[0027] そして、相互作用予測装置の制御部は、ステップS A-1にて取得した化合物構造情報、および、ステップS A-3にて決定した予測タンパク質のタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される相互作用強度である予測相互作用強度を決定し（ステップS A-4）、処理を終了する。ここで、制御部は、更に、記憶部に記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。また、制御部は、更に、記憶部に記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。

[0028] 以上で、本実施の形態の概要の説明を終える。

[0029] [相互作用予測装置100の構成]

次に、本実施の形態における相互作用予測装置100の構成の詳細について、図2を参照して以下に説明する。図2は、本実施の形態における相互作用予測装置100の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に係る部分のみを概念的に示している。ここで、本実施の形態における相互作用予測装置100においては、各構成が一筐体内に全て備えられ、単独で処理を行うもの（スタンドアローン型）を、相互作用予測装置100

として説明するが、当該実施例に限らず、各構成が分離した筐体内に備えられ、ネットワーク 300 等を介して接続されて一つの概念としての装置を構成するもの（例えば、クラウドコンピューティング等）であってもよい。

[0030] 図 2 において、外部システム 200 は、ネットワーク 300 を介して、相互作用予測装置 100 と相互に接続され、タンパク質構造情報、化合物構造情報、遺伝子情報、分子間相互作用情報、および／もしくは、タンパク質構造類似性情報等に関する外部データベース、ならびに／または、ユーザインターフェース等を実行するウェブサイトを提供する機能等を有していてもよい。

[0031] ここで、外部システム 200 は、WEB サーバや ASP サーバ等として構成していてもよい。また、外部システム 200 のハードウェア構成は、一般に市販されるワークステーション、パーソナルコンピュータ等の情報処理装置およびその付属装置により構成していてもよい。また、外部システム 200 の各機能は、外部システム 200 のハードウェア構成中の CPU、ディスク装置、メモリ装置、入力装置、出力装置、通信制御装置等およびそれらを制御するプログラム等により実現されてもよい。

[0032] また、ネットワーク 300 は、相互作用予測装置 100 と外部システム 200 とを相互に接続する機能を有し、例えば、インターネット等である。

[0033] また、相互作用予測装置 100 は、概略的に、制御部 102 と通信制御インターフェース部 104 と入出力制御インターフェース部 108 と記憶部 106 を備える。ここで、制御部 102 は、相互作用予測装置 100 の全体を統括的に制御する CPU 等である。また、通信制御インターフェース部 104 は、通信回線等に接続されるルータ等の通信装置（図示せず）に接続されるインターフェースであり、入出力制御インターフェース部 108 は、表示部 112、および、入力部 114 に接続されるインターフェースである。また、記憶部 106 は、各種のデータベースやテーブルなどを格納する装置である。これら相互作用予測装置 100 の各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。更に、この相互作用予測装置 100 は、ルータ等の通

信装置および専用線等の有線または無線の通信回線を介して、ネットワーク 300 に通信可能に接続されている。

[0034] 記憶部 106 に格納される各種のデータベースやテーブル（化合物構造情報データベース 106 a、タンパク質構造情報データベース 106 b、遺伝子情報データベース 106 c、分子間相互作用情報データベース 106 d、および、タンパク質構造類似性情報データベース 106 e）は、固定ディスク装置等のストレージ手段である。例えば、記憶部 106 は、各種処理に用いる各種のプログラム、テーブル、ファイル、データベース、および、ウェブページ等を格納する。

[0035] これら記憶部 106 の各構成要素のうち、化合物構造情報データベース 106 a は、化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段である。これら化合物構造情報は、化合物構造情報データベース 106 a に予め記憶されており、相互作用予測装置 100 の制御部 102 は、定期的に、および／または、制御部 102 による処理に応じてネットワーク 300 を介して最新のデータを外部システム 200 等からダウンロードして化合物構造情報データベース 106 a に記憶された化合物構造情報をアップデートしてもよい。

[0036] また、タンパク質構造情報データベース 106 b は、タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段である。ここで、タンパク質構造情報データベース 106 b は、細胞内または生体内のネットワーク（例えば、分子間相互作用ネットワーク、シグナル伝達ネットワーク、代謝ネットワーク、または、遺伝子制御ネットワーク等）上におけるタンパク質の位置に関する位置情報を含む、当該ネットワークに関するネットワーク情報に対応付けて、当該タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶してもよい。これらタンパク質構造情報は、タンパク質構造情報データベース 106 b に予め記憶されており、相互作用予測装置 100 の制御部 102 は、定期的に、および／または、制御部 102 による処理に応じて（例えば、制御部 102 においてデータが必要となる契機等に）ネッ

トワーク 300 を介して最新のデータを外部システム 200 等からダウンロードしてタンパク質構造情報データベース 106 b に記憶されたタンパク質構造情報をアップデートしてもよい。

[0037] また、遺伝子情報データベース 106 c は、ユーザ個人の遺伝子に関する遺伝子情報を記憶する遺伝子情報記憶手段である。ここで、遺伝子情報は、塩基配列、遺伝子型、ゲノタイプ、フェノタイプ、および／または、アノテーション等に関する情報を含んでいてもよい。これら遺伝子情報は、遺伝子情報データベース 106 c に予め記憶されており、相互作用予測装置 100 の制御部 102 は、定期的に、および／または、制御部 102 による処理に応じてネットワーク 300 を介して最新のデータを外部システム 200 等からダウンロードして遺伝子情報データベース 106 c に記憶された遺伝子情報をアップデートしてもよい。

[0038] また、分子間相互作用情報データベース 106 d は、細胞内または生体内の分子間相互作用に関する分子間相互作用情報を記憶する分子間相互作用情報記憶手段である。これら分子間相互作用情報は、分子間相互作用情報データベース 106 d に予め記憶されており、相互作用予測装置 100 の制御部 102 は、定期的に、および／または、制御部 102 による処理に応じてネットワーク 300 を介して最新のデータを外部システム 200 等からダウンロードして分子間相互作用情報データベース 106 d に記憶された分子間相互作用情報をアップデートしてもよい。

[0039] また、タンパク質構造類似性情報データベース 106 e は、タンパク質の構造の類似性に関するタンパク質構造類似性情報を記憶するタンパク質構造類似性情報記憶手段である。ここで、タンパク質構造類似性情報は、タンパク質構造類似性ネットワーク (PSIN) に関する情報を含んでいてもよい。これらタンパク質構造類似性情報は、タンパク質構造類似性情報データベース 106 e に予め記憶されており、相互作用予測装置 100 の制御部 102 は、定期的に、および／または、制御部 102 による処理に応じてネットワーク 300 を介して最新のデータを外部システム 200 等からダウンロード

ドしてタンパク質構造類似性情報データベース 106 e に記憶されたタンパク質構造類似性情報をアップデートしてもよい。

[0040] また、図 2 において、通信制御インターフェース部 104 は、相互作用予測装置 100 とネットワーク 300（またはルータ等の通信装置）との間における通信制御を行う。すなわち、通信制御インターフェース部 104 は、外部システム 200、および、他の端末等と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。

[0041] また、図 2 において、入出力制御インターフェース部 108 は、表示部 112、および、入力部 114 の制御を行う。

[0042] ここで、表示部 112 としては、アプリケーション等の表示画面を表示する表示手段（例えば、液晶または有機 EL 等から構成されるディスプレイ、モニタ、および、タッチパネル等）であってもよい。また、入力部 114 は、例えば、キー入力部、タッチパネル、コントロールパッド（例えば、タッチパッド、および、ゲームパッド等）、マウス、キーボード、および、マイク等であってもよい。

[0043] また、図 2 において、制御部 102 は、OS (Operating System) 等の制御プログラムや、各種の処理手順等を規定したプログラム、および、所要データを格納するための内部メモリを有する。そして、制御部 102 は、これらのプログラム等により、種々の処理を実行するための情報処理を行う。制御部 102 は、機能概念的に、化合物構造情報取得部 102 a、タンパク質構造情報取得部 102 b、予測タンパク質決定部 102 c、相互作用強度決定部 102 d、および、影響予測部 102 e を備える。

[0044] このうち、化合物構造情報取得部 102 a は、化合物の化合物構造情報を化合物構造情報データベース 106 a から取得、または、化合物構造情報データベース 106 a に記憶されていない化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得手段である。

[0045] また、タンパク質構造情報取得部 102 b は、化合物との相互作用の候補となるタンパク質である候補タンパク質のタンパク質構造情報である候補タ

ンパク質構造情報をタンパク質構造情報データベース 106b から取得、または、タンパク質構造情報データベース 106b に記憶されていない候補タンパク質構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得手段である。ここで、タンパク質構造情報取得部 102b は、構造予測手法を用いて複数のタンパク質構造情報を予測し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の総合評価を行うことにより候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。また、タンパク質構造情報取得部 102b は、遺伝子情報データベース 106c に記憶された遺伝子情報に基づき、構造予測手法を用いて候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。

[0046] また、予測タンパク質決定部 102c は、化合物構造情報取得部 102a により取得された化合物構造情報、および、タンパク質構造情報取得部 102b により取得された候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測結合強度を決定し、化合物と相互作用することが予測される候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定手段である。ここで、予測タンパク質決定部 102c は、更に、分子間相互作用情報データベース 106d に記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。また、予測タンパク質決定部 102c は、更に、タンパク質構造類似性情報データベース 106e に記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。

[0047] また、相互作用強度決定部 102d は、化合物構造情報取得部 102a により取得された化合物構造情報、および、予測タンパク質決定部 102c により決定された予測タンパク質のタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の総合評価を行うことにより

最終的に予測される相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定手段である。ここで、相互作用強度決定部 102 d は、更に、分子間相互作用情報データベース 106 d に記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。また、相互作用強度決定部 102 d は、更に、タンパク質構造類似性情報データベース 106 e に記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。

[0048] また、影響予測部 102 e は、相互作用強度決定部 102 d により決定された予測相互作用強度、および、タンパク質構造情報データベース 106 b に記憶されたネットワーク情報に基づき、化合物の予測タンパク質に対する影響を予測する影響予測手段である。ここで、影響とは、効果（例えば、活性効果、または、抑制効果等）であってもよい。例えば、化合物のタンパク質に対する影響とは、化合物によるタンパク質の活性化、または、不活性化等であってもよい。

[0049] 以上で、本実施の形態における相互作用予測装置 100 の構成の一例の説明を終える。

[0050] [相互作用予測装置 100 の処理]

次に、このように構成された本実施の形態における相互作用予測装置 100 の処理の詳細について、以下に図 3 乃至図 9 を参照して詳細に説明する。図 3 は、本実施の形態における相互作用予測装置 100 の処理の一例を示すフローチャートである。

[0051] 図 3 に示すように、化合物構造情報取得部 102 a は、ユーザが新薬の開発等をする際に、新薬の候補となる化合物である候補化合物の構造に関する化合物構造情報（分子構造情報）を化合物構造情報データベース 106 a から取得、または、化合物構造情報データベース 106 a に記憶されていない化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する（ステップ S B-1）。ここで、化合物構造情報は、予めまたは処理実行時に、ユーザにより入力部 114 を介して入力され、化合物構造情報データベース 106 a に格納されたものであってもよい。

[0052] ここで、構造予測手法としては、構造予測に広く使われている構造既知のタンパク質から構造未知のタンパク質の構造を推定する、テンプレートに基づく方法（Template Based Modeling）、および／または、アミノ酸の配列から構造未知のタンパク質の構造を推定する、テンプレート無し的手法（Template Free Modeling）等を利用してよい。ここで、テンプレートに基づく方法としては、ホモロジーモデリング、または、フォールド認識に基づく方法等の多様な手法であってもよい。また、構造予測手法としては、構造未知のタンパク質のアミノ酸配列の一部と、構造既知のタンパク質のアミノ酸配列と、の類似性探索から、構造未知のタンパク質の一部の構造を予測して、複数の予測を組み合わせて構造未知のタンパク質の構造を予測するフラグメントアセンブリ法であってもよい。また、構造予測手法としては、タンパク質の構造予測をゲーム化して、外部システム200にて予測（例えば、多くの第三者（外部ユーザ）により外部システム200にて予測等）された構造未知のタンパク質の構造を取得（例えば、ネットワーク300を介して取得等）する手法であってもよい。また、構造予測手法としては、これらの手法を可能かつ合理的な範囲で、同時並行に利用し、これらの推定結果から、総合評価を行い、構造未知のタンパク質の構造を予測してもよい。

[0053] そして、タンパク質構造情報取得部102bは、候補化合物との相互作用の候補となるタンパク質である候補タンパク質のタンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報をタンパク質構造情報データベース106bから取得、または、タンパク質構造情報データベース106bに記憶されていない候補タンパク質構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する（ステップSB-2）。ここで、タンパク質構造情報取得部102bは、構造予測手法を用いて複数のタンパク質構造情報を予測し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の総合評価を行うことにより候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。また、タンパク質構造情報取得部102bは、遺伝子情報データベース1

06cに記憶されたユーザ個人の遺伝子に関する遺伝子情報（パーソナルゲノム情報）に基づき、構造予測手法を用いて候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。これにより、個人間の遺伝子配列の違いが、タンパク質の構造に影響を与えることで、候補化合物との相互作用が変化し、その結果、候補化合物の影響に変化が生じる可能性を考慮した候補タンパク質構造情報を予測することができる。ここで、遺伝子情報は、予めまたは処理実行時に、ユーザにより入力部114を介して入力され、遺伝子情報データベース106cに格納されたものであってもよい。

[0054] ここで、タンパク質構造情報取得部102bは、ユーザが所望の（例えば、ユーザが知りたい生物学的効果に関係する等）一つまたは複数のネットワークを特定し、当該ネットワーク上に存在する一部または全部のタンパク質から、候補タンパク質を特定してもよい。例えば、タンパク質構造情報取得部102bは、細胞内または生体内のネットワーク（例えば、分子間相互作用ネットワーク、シグナル伝達ネットワーク、代謝ネットワーク、または、遺伝子制御ネットワーク等）上に存在する各々のタンパク質について、その構造を特定して、候補タンパク質構造情報をタンパク質構造情報データベース106b等から取得してもよい。ここで、ある化合物に対してどのタンパク質が相互作用をするかを予測する際には、多くのタンパク質のリストを用いて候補タンパク質を特定する方法が考えられるが、上記のようにネットワークを特定することで、注目する生物学的影響とは関係のないタンパク質に多くの計算時間を割り当てることを回避でき、必要なタンパク質がリストから漏れることも回避できる。また、ネットワークに関する情報は、予めまたは処理実行時に、ユーザにより入力部114を介して入力され、タンパク質構造情報データベース106bに格納されたものであってもよい。

[0055] また、タンパク質構造情報取得部102bは、タンパク質構造情報データベース106bにタンパク質構造データが存在しない場合、各種の計算手法、すなわち、分子ダイナミクス（Molecular Dynamics）等による構造予測の方法、または、タンパク質の類似性ネットワーク（Pr

rotein Similarity Network) を利用した方法により、候補タンパク質構造情報を予測してもよい。なお、タンパク質構造情報取得部102bは、複数の異なる方式の推定から最終的な推定を行うメタ推定システムを導入してもよい。ここで、メタ推定システムとは、構造が既知のタンパク質の一次配列およびその構造と、各々の推定手法の推定結果と、を用いて、ニューラルネットワークまたはサポートベクターマシン等の学習方法により、最適な推定となる構造未知のタンパク質構造を予測するものであってもよい。また、当該学習方法においては、タンパク質構造を正確に予測することも重要であるが、特に、化合物との相互作用に関係する部位の構造がより正確に予測できることが重要であり、学習に際して当該事項の重み付けをしてもよい。また、タンパク質構造情報取得部102bは、ユーザ個人の遺伝子情報が利用可能であるときには、当該遺伝子情報に基づき、各タンパク質をコーディングしている領域を解析し、当該タンパク質の構造等に変化を与えるかを既知の情報から特定し、既知の情報が存在しない場合、上記の各種の計算手法等を用いてその影響（例えば、当該タンパク質の構造等に変化を与えるか等）を推定し、当該影響を加味して候補タンパク質構造情報を予測してもよい。

[0056] ここで、本実施の形態における総合評価においては、予め複数の構造既知のタンパク質に対して、本システムに組み込まれた複数の構造予測手法（推定手法）を用いてタンパク質の構造の推定を行ってもよい。そして、当該総合評価においては、どの推定手法が、どのような特徴を有するタンパク質の構造に対する推定精度が高いか、どのようなタンパク質の部分構造に対する推定精度が高いか、などの情報をニューラルネットワーク、または、サポートベクターマシン等の学習手法を用いて学習させてもよい。そして、当該総合評価においては、構造未知のタンパク質の構造を推定する際に、これらの学習結果を利用して、複数の構造予測手法を用いて取得した複数の推定結果に対して、確信度の重み付けを行うことにより候補タンパク質構造情報を予測することにより取得してもよい。すなわち、本実施の形態における総合評価

においては、各構造予測手法が、どのような事例で、どの手法が、精度が高い推定が可能である、または、どのような部分に関しては精度が高いなどの特徴を利用している。また、本実施の形態における総合評価においては、単に多数決などを利用した場合、使われている推定方法の選び方によって結果が左右される問題が発生するため、複数の構造予測手法を用いて取得した複数の推定結果に対して、所定の学習手法を利用して、このようなバイアスを回避している。

[0057] そして、予測タンパク質決定部102cは、化合物構造情報取得部102aにより取得された化合物構造情報、および、タンパク質構造情報取得部102bにより取得された候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と候補化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測結合強度を決定し、候補タンパク質および予測結合強度に関する結果情報を、ユーザが入力部114を介して選択可能に表示部112に表示させる（ステップS B-3）。ここで、予測タンパク質決定部102cは、更に、分子間相互作用情報データベース106dに記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。ここで、分子間相互作用情報は、予めまたは処理実行時に、ユーザにより入力部114を介して入力され、分子間相互作用情報データベース106dに格納されたものであってもよい。また、予測タンパク質決定部102cは、更に、タンパク質構造類似性情報データベース106eに記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。ここで、タンパク質構造類似性情報は、予めまたは処理実行時に、ユーザにより入力部114を介して入力され、タンパク質構造類似性情報データベース106eに格納されたものであってもよい。

[0058] すなわち、予測タンパク質決定部102cは、各々の候補タンパク質に対して、一連の候補化合物とのドッキングシミュレーションを行い、その結合強度を計算してもよい。ここで、ドッキングシミュレーションは、複数のド

ッキングシミュレーションソフトウェアを利用し、各々の結果を個別ではなく、総合評価することによって最終的な予測結合強度を決定してもよい。また、予測タンパク質決定部102cは、各々のドッキングシミュレーションソフトウェアに採用されている方法論の違いにより、予測精度に偏りがあるため、各々のソフトウェアの出力傾向（癖）を評価し、最適な予測結果の組み合わせを利用してもよい。この際、予測タンパク質決定部102cは、ニューラルネットワーク、または、サポートベクターマシン、など各種の学習手法を利用してもよい。すなわち、予測タンパク質決定部102cは、実験的に正しい値が知られている組み合わせを複数用意し、各々の方式によるシミュレーションを実施し、その結果と実際の実験値とを照合する学習方式を利用してもよい。この際に、予測タンパク質決定部102cは、化合物およびタンパク質の構造に関する情報、ならびに、各シミュレーションソフトウェアの推定結果等を入力とし、実際に実験で求められた数値を教師データ（教師信号）として利用してもよい。

[0059] また、予測タンパク質決定部102cは、これらの学習を経て獲得された結果を、メタ推定システムに用いて、実測値が存在しない化合物とタンパク質との結合に関する推定を行ってもよい。なお、この学習に関しては、タンパク質と化合物との情報、または、タンパク質同士の相互作用を予測する場合には、それに関係する複数のタンパク質の情報に基づいて、グループ分けを行い、各々のグループで学習をすることで、この結果を利用するメタ推論システムからもたらされる予測精度を向上させることができる。また、予測タンパク質決定部102cは、更に、構造が類似であり、候補化合物との相互作用が知られている生体内分子（タンパク質）がある場合、その情報を用いて推定してもよい。構造の類似性を持つ生体内分子の探索には、タンパク質類似性ネットワーク（PSIN）等を利用することもある。また、予測タンパク質決定部102cは、各々の予測モジュールの結果、および、メタ推定システムの結果を全て表示部112に表示し、ユーザ（利用者）にどの結果を利用するかを選択させてもよい。

[0060] ここで、図4および図5を参照して、本実施の形態における予測結合強度決定処理の一例について説明する。図4および図5は、本実施の形態における予測結合強度決定処理の一例を示す図である。

[0061] 図4に示すように、予測タンパク質決定部102cは、化合物構造情報およびタンパク質構造情報（候補タンパク質構造情報）に基づき、ドッキングシミュレーション1、ドッキングシミュレーション2、および、ドッキングシミュレーション3によるドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と候補化合物との結合強度の推定結果1、推定結果2、および、推定結果3を算出し、結合強度の実測値を教師データとする学習システムによる学習手法を用いて当該推定結果1、当該推定結果2、および、当該推定結果3の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測値（予測結合強度）を決定している。

[0062] また、図5に示すように、予測タンパク質決定部102cは、化合物構造情報およびタンパク質構造情報（候補タンパク質構造情報）に基づき、ドッキングシミュレーション1、ドッキングシミュレーション2、および、ドッキングシミュレーション3によるドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と候補化合物との結合強度の推定結果1、推定結果2、および、推定結果3を算出し、メタ推定システムによるメタ推定手法を用いて当該推定結果1、当該推定結果2、および、当該推定結果3の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測値（予測結合強度）を決定している。

[0063] 図3に戻り、予測タンパク質決定部102cは、ユーザにより入力部114を介して結果情報が選択された場合、ユーザにより選択された結果情報に基づき、候補化合物と相互作用することが予測される候補タンパク質を予測タンパク質として決定する（ステップSB-4）。

[0064] そして、相互作用強度決定部102dは、化合物構造情報取得部102aにより取得された化合物構造情報、および、予測タンパク質決定部102cにより決定された予測タンパク質のタンパク質構造情報に基づき、結合強度

シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される相互作用強度である予測相互作用強度を決定する（ステップS B-5）。ここで、相互作用強度決定部102dは、更に、分子間相互作用情報データベース106dに記憶された分子間相互作用情報を用いて総合評価を行ってもよい。また、相互作用強度決定部102dは、更に、タンパク質構造類似性情報データベース106eに記憶されたタンパク質構造類似性情報を用いて総合評価を行ってもよい。すなわち、相互作用強度決定部102dは、相互作用が予測された、各々の化合物とタンパク質との組み合わせに対して相互作用強度予測を行ってもよい。また、相互作用強度決定部102dは、複数の推定方式の結果と実測値とによる学習方式を利用してもよい。

[0065] ここで、本実施の形態における結合強度シミュレーション手法（結合強度の推定手法）としては、スコアリング関数を用いた推定手法であってもよい。ここで、スコアリング関数（例えば、X-C SCORE等）としては、化合物とタンパク質との間のvan der Waals相互作用、水素結合、構造のゆがみの効果、および／または、疎水性効果等を変数とする方程式であり、その結果として結合強度を推定するものであってもよい。ここで、このようなスコアリング関数は、多数存在し、各スコアリング関数で、どのような組み合わせの場合には、高い精度で推定できるかは違ってくる。そこで、本実施の形態における結合強度シミュレーション手法においては、単に多数決などの利用する方法では、利用するスコアリング関数の選び方によって結果が左右される問題が発生するため、複数のスコアリング関数を利用して推定した結合強度に対して、所定の学習手法を利用して、このようなバイアスを回避してもよい。

[0066] ここで、図6および図7を参照して、本実施の形態における予測相互作用強度決定処理の一例について説明する。図6および図7は、本実施の形態における予測相互作用強度決定処理の一例を示す図である。

[0067] 図6に示すように、相互作用強度決定部102dは、化合物構造情報およびタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション1、結合強度シミュレーション2、および、結合強度シミュレーション3による結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度の推定結果1、推定結果2、および、推定結果3を算出し、相互作用強度の実測値を教師データとする学習システムによる学習手法を用いて当該推定結果1、当該推定結果2、および、当該推定結果3の総合評価を行うことにより最終的に予測される相互作用強度である推定値（予測相互作用強度）を決定している。

[0068] また、図7に示すように、相互作用強度決定部102dは、化合物構造情報およびタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション1、結合強度シミュレーション2、および、結合強度シミュレーション3による結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度の推定結果1、推定結果2、および、推定結果3を算出し、メタ推定システムによるメタ推定手法を用いて当該推定結果1、当該推定結果2、および、当該推定結果3の総合評価を行うことにより最終的に予測される相互作用強度である推定値（予測相互作用強度）を決定している。

[0069] また、図8を参照して、本実施の形態における相互作用強度予測処理の一例について説明する。図8は、本実施の形態における相互作用強度予測処理の一例を示す図である。

[0070] 図8に示すように、化合物構造提示モジュール（化合物構造情報取得部102a）は、新薬の候補となる化合物である候補化合物の候補化合物リストがユーザにより入力部114を介して入力された場合、候補化合物の構造に関する化合物分子構造情報（化合物構造情報）を化合物DB（化合物構造情報データベース106a）から取得、または、化合物構造推定方法（構造予測手法）を用いて化合物DBに記憶されていない化合物分子構造情報を予測することにより取得し、化合物分子構造記憶装置（例えば、RAM等のメモリ装置等）に格納している。

[0071] そして、生体分子構造提示モジュール（タンパク質構造情報取得部102

b) は、ユーザが知りたい生物学的効果に関係する生体分子相互作用ネットワークに属する生体分子リストを取得し、候補化合物との相互作用の候補となる当該生体分子リストに含まれるタンパク質である候補タンパク質のタンパク質構造情報である生体分子構造情報（候補タンパク質構造情報）を分子構造DB（タンパク質構造情報データベース106b）から取得、または、当該ユーザ個人の個人遺伝子情報が利用可能であるときには、個人遺伝子情報から遺伝子型リストを取得し、当該遺伝子型リストに含まれる遺伝子の構成がタンパク質の構造等に変化を与える影響等を加味して、分子構造推定計算手法（構造予測手法）を用いてタンパク質構造情報データベース106bに記憶されていない生体分子構造情報を予測することにより取得し、生体分子構造記憶装置（例えば、RAM等のメモリ装置等）に格納している。

[0072] そして、相互作用強度予測モジュール（予測タンパク質決定部102c）は、化合物分子構造記憶装置に記憶された化合物分子構造情報、および、生体分子構造記憶装置に記憶された生体分子構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて候補タンパク質と化合物との結合強度を算出し、学習手法、および、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度である予測結合強度を決定し、化合物と相互作用することが予測される候補タンパク質である予測タンパク質を決定している。

[0073] そして、相互作用強度予測モジュール（相互作用強度決定部102d）は、化合物分子構造記憶装置に記憶された化合物分子構造情報、および、相互作用強度予測モジュールにより決定された予測タンパク質のタンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、メタ推定手法、タンパク質構造類似性情報データベース106eに記憶されたタンパク質構造類似性情報に基づく類似構造からの推定、および、相互作用DB（分子間相互作用情報データベース106d）に記憶された分子間相互作用情報を教師データとする学習手法を用いて、当該相互作用強度の総合評価を行うことにより最終的に相互作用強度（予測相互作用強度）を予

測している。

[0074] 図3に戻り、影響予測部102eは、相互作用強度決定部102dにより決定された予測相互作用強度、および、タンパク質構造情報データベース106bに記憶されたネットワーク情報に基づき、候補化合物の予測タンパク質に対する活性効果、または、抑制効果を予測し（ステップSB-6）、処理を終了する。

[0075] ここで、図9を参照して、本実施の形態における影響予測処理の一例について説明する。図9は、本実施の形態における影響予測処理の一例を示す図である。

[0076] 図9に示すよう、活性化／不活性化予測モジュール（影響予測部102e）は、相互作用強度決定部102dにより決定された予測相互作用強度、および、タンパク質構造情報データベース106bに記憶された、生体内のネットワーク上における生体分子（タンパク質）の位置に関する位置情報を含む、当該ネットワークに関するネットワーク情報に基づき、ドッキングシュミレーション手法、タンパク質構造類似性情報データベース106eに記憶されたタンパク質構造類似性情報に基づく類似構造からの推定、および、相互作用DB（分子間相互作用情報データベース106d）に記憶された分子間相互作用情報を教師データとする学習手法を用いて、候補化合物の予測タンパク質に対する活性化、または、不活性化の予測を行っている。ここで、活性化／不活性化予測モジュールは、定性的に変化の方向をネットワークモデル上で伝搬させることで、どのタンパク質が、参照基準に対して相対的に活性方向、または、抑制方向へと変化するのか、さらには、定量的な解析によってその結果が変わり得るのかを提示してもよい。

[0077] すなわち、活性化／不活性化予測モジュールは、候補化合物の相互作用部分から抑制性であれば（－）を、活性化であれば（＋）を、記述したマーカーを設定し、ネットワークモデル上を伝搬させる。例えば、活性化／不活性化予測モジュールは、抑制効果が、その伝搬先での抑制性を維持しながら伝搬する場合には（－）を維持し、ネットワークモデル上において、各々のタ

ンパク質に（－）の印を付加し、抑制性の伝搬が、活性化に変化した場合には、符号を（＋）に入れ替え、それ以降は、各々のタンパク質に（＋）の符号を付与する。そして、活性化／不活性化予測モジュールは、この伝搬を行った後で、各々のタンパク質を表現するネットワークモデル上のノードに、どのような符号が記されているかを調べ、（－）のみが記されていれば、そのタンパク質は抑制を受け、（＋）のみが記されていれば活性化されると予測してもよい。ここで、図9に示すよう、活性化／不活性化予測モジュールは、更に、生体分子と化合物との相互作用強度を視覚的に表現した生体分子相互作用ネットワーク情報（例えば、生体分子相互作用ネットワーク図等）をユーザに提示してもよい（例えば、表示部112に表示させてもよい）。また、図9に示すように、活性化／不活性化予測モジュールは、更に、生体分子と化合物との相互作用強度と、活性化／不活性化を視覚的に表現した生体分子相互作用ネットワーク情報（例えば、生体分子相互作用ネットワーク図等）をユーザに提示してもよい（例えば、表示部112に表示させてもよい）。

[0078] そして、モデルパラメータ推定モジュール（影響予測部102e）は、予測タンパク質の活性化および不活性化の予測が混在する場合に、そのタンパク質が活性化または不活性化されるのかの定量的な解析が必要であるため、予測した候補化合物の予測タンパク質に対する効果（活性化または不活性化）を反映した計算モデル群を用いて、生体内のネットワークの動的解析を行い、別のモジュール、および／または、既知の実験データを用いたシミュレーションおよび解析手法を用いて、候補化合物が生体にどのような影響を与えるかの予測を候補化合物影響評価結果として取得してもよい。ここで、モデルパラメータ推定モジュールは、これらの計算の標準的とされているタンパク質を前提としたモデルと、個人の遺伝子情報をもとにした遺伝子型による変化を織り込んだタンパク質を前提としたモデル、および、複数の個人の遺伝子情報によるタンパク質の違いを反映したモデルと、の比較を行うことで、候補化合物の予測タンパク質に対する効果に関しての個人間での違いの予

測をパーソナルゲノム影響評価結果として取得してもよい。なお、本実施の形態における手法は、対象とするネットワークとそこに含まれるタンパク質とを定義することで、候補化合物の毒性の予測にも利用することができる。また、本実施の形態における手法は、候補化合物が当初想定している疾病に関わるネットワーク以外のネットワークにも計算の対象を広げることで、当該候補化合物の当初の想定以外の疾病への効果を確認することにも利用可能である。

[0079] なお、本手法は、タンパク質とタンパク質との相互作用の予測に応用してもよい。また、本手法は、植物に対して病変からの回復、生産性の向上、または、ストレス耐性の向上等を目的として化学物質を利用する場合にも応用してもよい。

[0080] 以上で、本実施の形態における相互作用予測装置 100 の処理の一例の説明を終える。

実施例

[0081] 以下に、図 10 乃至図 15 を参照して、本実施の形態における相互作用予測方法を一連の候補化合物に対して適用し、一連の生体内分子（タンパク質）との結合強度の予測等を行った実施例について説明する。

[0082] まず、図 10 乃至図 12 は、本実施の形態におけるドッキングシミュレーション手法を用いて、5 種類の化合物（AMP、ATP、Lapatinib、Sunitinib、および、Tiliroside）と、3 種類の生体分子（mTOR、PDK1、および、PTEN）と、の結合強度を計算予測した結果である。ここで、図 10 乃至図 12 に示すように、各生体分子についてバーで示されているスコアは、一番左に各生体分子とネイティブリガンドとの結合値（結合強度）が示されており、左から順に各生体分子と、AMP、ATP、Lapatinib、Sunitinib、および、Tiliroside との結合強度を示されている。すなわち、図 10 乃至図 12 は、例えば、ユーザにより、5 種類の化合物が選択され、mTOR シグナル伝達系に対して解析を行うことが指定され、当該伝達系の全てのタンパク質

に対して解析を行うのではなく、その中から、特に、mTOR、PDK1、および、PTENに対する予測のみを表示させる設定がされた場合の出力である。なお、当該ネイティブリガンドとの相対値をもって各生体分子と各化合物との結合強度の目安とすることも可能であり、当該ネイティブリガンドとの相対的違いを別途定義した関数に従って相対結合強度とすることも可能である。

[0083] 具体的に、図10には、本実施の形態においてeHITSというドッキングシミュレーションのみを利用した場合の、eHITSの推定結果、すなわち、5種類の化合物と3種類の生体分子との結合強度の計算予測結果を示している。また、図11には、本実施の形態においてGOLDというドッキングシミュレーションのみを利用した場合の、GOLDの推定結果を示している。また、図12には、本実施の形態においてMOEというドッキングシミュレーションのみを利用した場合の、MOEの推定結果を示している。このように、本実施の形態においては、ユーザに、複数の結果の総合評価結果、および、ネットワーク全体に対する網羅的解析を提示するだけでなく、ユーザの選択により特定の手法による結果を、特定の分子に注目して提示する機能を有してもよい。しかしながら、図10乃至図12に示すように、単一の手法（ドッキングシミュレーション）のみでは、十分ではない場合が多い。すなわち、図10乃至図12に示すように、手法毎に推定結果が大きく異なる場合がある。具体的には、図10に示すeHITSによる推定結果においては、mTORとLapatinibとの結合強度が、mTORとSunitinibとの結合強度より明確に強いことを示しているが、図12に示すMOEによる推定結果においては、mTORとSunitinibとの結合強度の方が、若干、mTORとLapatinibとの結合強度より強い結果を示している。また、図11に示すGOLDによる推定結果においては、mTORとLapatinibとの結合強度、および、mTORとSunitinibとの結合強度の推定自体されていない。このように、単一の手法を用いた推定では、各々の推定手法の癖や技術的限界に直面する場合がある

ため、本実施の形態においては、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される結合強度を決定してもよい。

[0084] また、図13は、AZD6244、CI-1040、PD0325901、および、TAK-733というどれもがMEKの抑制剤として治験が行われている化合物に対する本実施の形態における解析結果である。図13に示すように、MEK2に対しては、どの化合物も強い相互作用が認められるが、本実施の形態における相互作用予測方法により、BRAF、IGF1R、および、Wee1などにより強い相互作用が予測されている。

[0085] また、図14は、図13に示した解析結果に基づく相互作用強度に基づいて、生体内分子の相互作用ネットワークを色分けした図である。図14に示すように、MEKをターゲットとするとの想定のもとに臨床試験が行われている化合物（AZD6244、CI-1040、PD0325901、および、TAK-733）の相互作用が予測されるタンパク質を、図13に示した解析結果に基づき着色している。このように、これらの化合物は、ユーザ（たとえば、製薬会社等）の理解している範囲を超え、遥かに広範にいろいろなタンパク質と相互作用している。また、その相互作用は、同じ生物学的機能に関わるシグナル伝達系ネットワーク上に分布しており、培養細胞ならびに臨床治験による結果が、MEKタンパク質の抑制によるものかは疑問であることが推測される。また、図14に示すように、本実施の形態における相互作用予測方法の利用により、当該化合物は、MEKタンパク質の抑制のみならず、BRAF、IGF1R、Wee1、APC、EGFR、IGF-1、および、AKT1などに対する相互作用の総合的結果として効果を現していると考えることがより妥当であることがわかる。

[0086] さらに、本実施の形態においては、各々の候補化合物と生体内分子が、予測される形態で相互作用を行った場合、それは相互作用の相手となる生体分子の活性度を高めるのか低めるのかの判定を行う必要がある。この段階においても、複数の手法からの選択または統合的判断を行う方法論がとられる。

ここでも、すでに結合強度予測などで利用された複数手法の結果を利用したメタ推定システムを利用することがある。また、多くの生体内分子と化合物の相互作用に関するデータベースに、対象となる生体内分子と候補化合物の組み合わせが存在する場合、そのデータから活性化、および、不活性化の情報を得ることができる。例えば、本実施の形態においては、既知のリガンドまたは化合物をターゲットのタンパク質と相互作用した際に、そのタンパク質を活性化させるとする。ここで、対象となるリガンドまたは化合物も、同様の結合様式で相互作用する場合、この化合物も、このタンパク質を活性化させると推定することができる。

[0087] また、タンパク質を活性化させる分子が対象となるリガンドまたは化合物と競合的に働く場合は、抑制的であると推定してもよい。例えば、Aという薬剤（化合物）は、Xというタンパク質の特定の結合領域に結合し、同じくXの結合領域に同時に結合する分子Yが、タンパク質Xを活性化させるとする。この場合、化合物Aと分子Yは、競合的にXの同じ結合ドメイン（バインディングポケット）に相互作用することとなる。ここで、薬剤Aは、分子Yとタンパク質Xとの相互作用を阻害する可能性があり、抑制的に機能する可能性がある。この場合、単に薬剤Aが分子Yと競合的にタンパク質Xの同じドメインと相互作用するというだけでは、それが抑制になるので、さらなる活性化になるのかが分からない。したがって、本実施の形態においては、タンパク質Xの同じドメインと相互作用をする分子とその作用方向に関するデータベースがある場合には、それを参照してもよい。

[0088] また、主要なタンパク質に関して、どのタンパク質が、他のどのタンパク質のどの部位に相互作用し、その結果、どのような効果が現れるかに関しての実験的に知られていることが多い。そこで、本実施の形態においては、この知識のデータベースを用いることで、候補化合物がタンパク質の活性を抑制または活性するかを推定してもよい。また、タンパク質が、他のどのタンパク質のどの部位に相互作用し、その結果、どのような効果が現れるかに関しての実験的データが存在しない場合、構造が類似である生体内物質と候補

化合物との組み合わせが存在すれば、その情報を用いて活性化、不活性化を特定することができる。そこで、本実施の形態においては、より精密な手法が開発される毎に、これらの新規手法を更新・新たに導入してもよい。ここで、構造の類似性は、分子全体、または、分子の一部（フラグメント）の類似性であってもよい。また、本実施の形態においては、生体内分子と候補化合物とが相互作用する詳細な位置から活性化するのか不活性化するのかを計算する手法も、その精度が十分なものは導入してもよい。これらの複数の手法で算出された予測は、各々の手法の特徴を勘案した方法で最終的な結果が導かれる。この過程において、本実施の形態においては、ニューラルネットまたは統計的学習手法などの手法を用いて最終的な予測をもたらす方法を導入してもよい。これらによって、各々の候補化合物の総合的影響を計算することができる。

[0089] ここで、対象となる生命現象に関連した生体分子相互作用ネットワークに対して、各種の手法を用いて動的シミュレーションを行うために必要なパラメータがすでに決定された計算モデルが存在する場合において、これらのパラメータの決定は、例えば、正常状態の細胞に対して、何らかの既知の刺激を与えた場合のタンパク質のリン酸化状態の時系列データなどを利用して、遺伝的アルゴリズム、確率的アニーリング法、および／または、勾配下降法などの手法を用いてモデルの挙動が、実験データに一致するように計算して得られたものであってもよい。

[0090] また、本実施の形態においては、生体内分子（タンパク質）に対して候補化合物を投与しない状態と比較して、各々の候補化合物を投与した場合に、どのような変化が現れるかのシミュレーション計算を行ってもよい。ここで、本実施の形態における一つの方法としては、まず、候補化合物などが投与されていない状態での挙動を計算し、一つの候補化合物が投与された状態を想定してもよい。ここで、候補化合物が相互作用すると予測された各々の生体内分子に対して、候補化合物の量などを勘案し、 K_D 、 K_d 、および、 K_a などの値を変化させた方程式を設定してもよい。そして、同様な処理を、

一連の候補化合物において行うことができる。この段階で、計算モデルは、生体内分子（タンパク質）に対して候補化合物が一定量投与された場合に、投与がない場合に比べ、どの程度の細胞内応答の違いが引き起こされるかが、計算可能となっている。

[0091] 例えば、細胞のシグナル伝達系のモデルとして一連の微分方程式が設定されていた場合、その微分方程式に、候補化合物による影響が、式として付加されているので、当該微分方程式を解くことで、候補化合物の投与下での細胞の応答の計算予測が行われる。この計算を、一連の候補化合物に対して行うことで、各々の候補化合物が、対象生体系にどのような効果を生じさせるかが予測可能となる。ここで、図15は、本実施の形態における計算予測の一例（シミュレーション計算による変化予測）である。図15に示すように、哺乳動物細胞のシグナル伝達系に突然変異が生じた場合に、生体内分子（エストロゲン受容体）の活性度が計時的にどのように変化するかを計算機予測した場合のグラフであり、実線が変異型、破線が正常型を示している。

[0092] [他の実施の形態]

さて、これまで本発明の実施の形態について説明したが、本発明は、上述した実施の形態以外にも、特許請求の範囲に記載した技術的思想の範囲内において種々の異なる実施の形態にて実施されてよいものである。

[0093] 例えば、相互作用予測装置100がスタンドアローンの形態で処理を行う場合を一例に説明したが、相互作用予測装置100は、クライアント端末（相互作用予測装置100とは別筐体である）からの要求に応じて処理を行い、その処理結果を当該クライアント端末に返却するようにしてもよい。

[0094] また、実施の形態において説明した各処理のうち、自動的に行われるものとして説明した処理の全部または一部を手動的に行うこともでき、あるいは、手動的に行われるものとして説明した処理の全部または一部を公知の方法で自動的に行うこともできる。

[0095] このほか、上記文献中や図面中で示した処理手順、制御手順、具体的名称、各処理の登録データや検索条件等のパラメータを含む情報、画面例、デー

データベース構成については、特記する場合を除いて任意に変更することができる。

[0096] また、相互作用予測装置 100 に関して、図示の各構成要素は機能概念的なものであり、必ずしも物理的に図示の如く構成されていることを要しない。

[0097] 例えば、相互作用予測装置 100 の各装置が備える処理機能、特に制御部 102 にて行われる各処理機能については、その全部または任意の一部を、CPU (Central Processing Unit) および当該 CPU にて解釈実行されるプログラムにて実現してもよく、また、ワイヤードロジックによるハードウェアとして実現してもよい。尚、プログラムは、後述する、コンピュータに本発明に係る方法を実行させるためのプログラム化された命令を含む、一時的でないコンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録されており、必要に応じて相互作用予測装置 100 に機械的に読み取られる。すなわち、ROM または HDD (Hard Disk Drive) などの記憶部 106 などには、OS (Operating System) と協働して CPU に命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。このコンピュータプログラムは、RAM にロードされることによって実行され、CPU と協働して制御部を構成する。

[0098] また、このコンピュータプログラムは、相互作用予測装置 100 に対して任意のネットワーク 300 を介して接続されたアプリケーションプログラムサーバに記憶されていてもよく、必要に応じてその全部または一部をダウンロードすることも可能である。

[0099] また、本発明に係るプログラムを、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に格納してもよく、また、プログラム製品として構成することもできる。ここで、この「記録媒体」とは、メモリーカード、USB メモリ、SD カード、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、ROM、EPROM、EEPROM、CD-ROM、MO、DVD、および、Blu-ray Disc 等の任意の「可搬用の物理媒体」を含むものとする。

- [0100] また、「プログラム」とは、任意の言語や記述方法にて記述されたデータ処理方法であり、ソースコードやバイナリコード等の形式を問わない。なお、「プログラム」は必ずしも単一的に構成されるものに限られず、複数のモジュールやライブラリとして分散構成されるものや、OS (Operating System) に代表される別個のプログラムと協働してその機能を達成するものをも含む。なお、実施の形態に示した各装置において記録媒体を読み取るための具体的な構成、読み取り手順、あるいは、読み取り後のインストール手順等については、周知の構成や手順を用いることができる。
- [0101] 記憶部106に格納される各種のデータベース等（化合物構造情報データベース106a、タンパク質構造情報データベース106b、遺伝子情報データベース106c、分子間相互作用情報データベース106d、および、タンパク質構造類似性情報データベース106e）は、RAM、ROM等のメモリ装置、ハードディスク等の固定ディスク装置、フレキシブルディスク、および、光ディスク等のストレージ手段であり、各種処理やウェブサイト提供に用いる各種のプログラム、テーブル、データベース、および、ウェブページ用ファイル等を格納する。
- [0102] また、相互作用予測装置100は、既知のデスクトップ型またはノート型のパーソナルコンピュータ、携帯電話、スマートフォン、PHS、およびPDA等の携帯端末装置、ならびに、ワークステーション等の情報処理装置として構成してもよく、また、該情報処理装置に任意の周辺装置を接続して構成してもよい。また、相互作用予測装置100は、該情報処理装置に本発明の方法を実現させるソフトウェア（プログラム、データ等を含む）を実装することにより実現してもよい。
- [0103] 更に、装置の分散・統合の具体的な形態は図示するものに限られず、その全部または一部を、各種の付加等に応じて、または、機能負荷に応じて、任意の単位で機能的または物理的に分散・統合して構成することができる。すなわち、上述した実施の形態を任意に組み合わせて実施してもよく、実施の形態を選択的に実施してもよい。

産業上の利用可能性

[0104] 以上詳述に説明したように、本発明によれば、化合物などの化学物質が、生体内のどのタンパク質と相互作用するか、さらにそれらの相互作用が生体にどのような影響を及ぼすかを予測することができる相互作用予測装置、相互作用予測方法、および、プログラムを提供することができるので、特に医療、製薬、創薬、および、生物学研究等の様々な分野において極めて有用である。

符号の説明

- [0105] 100 相互作用予測装置
- 102 制御部
 - 102a 化合物構造情報取得部
 - 102b タンパク質構造情報取得部
 - 102c 予測タンパク質決定部
 - 102d 相互作用強度決定部
 - 102e 影響予測部
 - 104 通信制御インターフェース部
 - 106 記憶部
 - 106a 化合物構造情報データベース
 - 106b タンパク質構造情報データベース
 - 106c 遺伝子情報データベース
 - 106d 分子間相互作用情報データベース
 - 106e タンパク質構造類似性情報データベース
 - 108 入出力制御インターフェース部
 - 112 表示部
 - 114 入力部
 - 200 外部システム
 - 300 ネットワーク

請求の範囲

[請求項1]

記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置であって、
上記記憶部は、

化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、

タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、

を備え、

上記制御部は、

上記化合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得手段と、

上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得手段と、

上記化合物構造情報取得手段により取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得手段により取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定手段と、

上記化合物構造情報取得手段により取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定手段により決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定手段と、

を備えたことを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項2]

請求項1に記載の相互作用予測装置において、

上記タンパク質構造情報記憶手段は、

細胞内または生体内のネットワーク上における上記タンパク質の位置に関する位置情報を含む、当該ネットワークに関するネットワーク情報に対応付けて、当該タンパク質の構造に関する上記タンパク質構造情報を記憶し、

上記制御部は、

上記相互作用強度決定手段により決定された上記予測相互作用強度、および、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶された上記ネットワーク情報に基づき、上記化合物の上記予測タンパク質に対する影響を予測する影響予測手段、

を更に備えたことを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項3]

請求項1または2に記載の相互作用予測装置において、

上記記憶部は、

細胞内または生体内の分子間相互作用に関する分子間相互作用情報を記憶する分子間相互作用情報記憶手段、

を更に備え、

上記予測タンパク質決定手段、および／または、上記相互作用強度決定手段は、

更に、上記分子間相互作用情報記憶手段に記憶された上記分子間相

相互作用情報を用いて上記総合評価を行うことを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項4] 請求項1乃至3のいずれか一つに記載の相互作用予測装置において、

 上記記憶部は、

 タンパク質の構造の類似性に関するタンパク質構造類似性情報を記憶するタンパク質構造類似性情報記憶手段、

 を更に備え、

 上記予測タンパク質決定手段、および／または、上記相互作用強度決定手段は、

 更に、上記タンパク質構造類似性情報記憶手段に記憶された上記タンパク質構造類似性情報を用いて上記総合評価を行うことを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項5] 請求項1乃至4のいずれか一つに記載の相互作用予測装置において、

 上記タンパク質構造情報取得手段は、

 上記構造予測手法を用いて複数の上記タンパク質構造情報を予測し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該タンパク質構造情報の上記総合評価を行うことにより上記候補タンパク質構造情報を予測することにより取得することを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項6] 請求項1乃至5のいずれか一つに記載の相互作用予測装置において、

 上記記憶部は、

 個人の遺伝子に関する遺伝子情報を記憶する遺伝子情報記憶手段、

 を更に備え、

 上記タンパク質構造情報取得手段は、

 上記遺伝子情報記憶手段に記憶された上記遺伝子情報に基づき、上

記構造予測手法を用いて上記候補タンパク質構造情報を予測することにより取得することを特徴とする相互作用予測装置。

[請求項7] 記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置において実行される相互作用予測方法であって、

上記記憶部は、

化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、

タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、

を備え、

上記制御部において実行される、

上記化合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得ステップと、

上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構造情報取得ステップと、

上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得ステップにて取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記

候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定ステップと、

上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定ステップにて決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定ステップと、

を含むことを特徴とする相互作用予測方法。

[請求項8] 記憶部と制御部とを少なくとも備えた相互作用予測装置に実行させるためのプログラムであって、

上記記憶部は、

化合物の構造に関する化合物構造情報を記憶する化合物構造情報記憶手段と、

タンパク質の構造に関するタンパク質構造情報を記憶するタンパク質構造情報記憶手段と、

を備え、

上記制御部において、

上記化合物の上記化合物構造情報を上記化合物構造情報記憶手段から取得、または、上記化合物構造情報記憶手段に記憶されていない上記化合物構造情報を構造予測手法を用いて予測することにより取得する化合物構造情報取得ステップと、

上記化合物との相互作用の候補となる上記タンパク質である候補タンパク質の上記タンパク質構造情報である候補タンパク質構造情報を上記タンパク質構造情報記憶手段から取得、または、上記タンパク質構造情報記憶手段に記憶されていない上記候補タンパク質構造情報を上記構造予測手法を用いて予測することにより取得するタンパク質構

造情報取得ステップと、

上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記タンパク質構造情報取得ステップにて取得された上記候補タンパク質構造情報に基づき、ドッキングシミュレーション手法を用いて上記候補タンパク質と上記化合物との結合強度を算出し、学習手法、および／または、メタ推定手法を用いて当該結合強度の総合評価を行うことにより最終的に予測される上記結合強度である予測結合強度を決定し、上記化合物と相互作用することが予測される上記候補タンパク質である予測タンパク質を決定する予測タンパク質決定ステップと、

上記化合物構造情報取得ステップにて取得された上記化合物構造情報、および、上記予測タンパク質決定ステップにて決定された上記予測タンパク質の上記タンパク質構造情報に基づき、結合強度シミュレーション手法を用いて相互作用強度を算出し、上記学習手法、および／または、上記メタ推定手法を用いて当該相互作用強度の上記総合評価を行うことにより最終的に予測される上記相互作用強度である予測相互作用強度を決定する相互作用強度決定ステップと、

を実行させるためのプログラム。