

## 機械学習と実証実験による新規ホヤペプチドの受容体の決定

PNAS に掲載

(平成 31 年 4 月 23 日)

当財団の白石慧研究員（筆頭著者）および佐竹炎主幹研究員（責任著者）らは、京都大学および沖縄科学技術大学院大学との共同研究により、さまざまな生物種でペプチドと受容体の相互作用が予測可能な手法、PD-incorporated SVM（図 1）を開発し、ホヤでこれまでに受容体が全く分かっていなかったペプチドと受容体の組合せ 12 種類を世界で初めて同定しました（図 2）。この結果は、「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」に2019 年4月16日に出版されました。

### 【発表論文】

“Repertoires of G protein-coupled receptors for *Ciona*-specific neuropeptides.”

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019, 116(16), 7847-7856. doi: 10.1073/pnas.1816640116.

<https://www.pnas.org/content/116/16/7847>

白石 慧<sup>1</sup>、奥田 利美<sup>1</sup>、宮坂 奈津子<sup>1</sup>、大杉 知裕<sup>1</sup>、奥野 恭史<sup>2</sup>、  
井上 潤<sup>3</sup>、佐竹 炎<sup>1</sup>

- 1 公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所
- 2 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
- 3 沖縄科学技術大学院大学, マリンゲノミクスユニット,

### 【研究の背景】

カタユウレイボヤ (*Ciona intestinalis* Type A) は、脊椎動物と共通の先祖生物から派生したため、人間などの脊椎動物と共通する特徴を保存しているとともに、独自に獲得した形質も存在すると考えられます。生物の体は神経系や内分泌系で制御されており、そこでは、神経ペプチドやペプチドホルモンがシグナル分子としてそれぞれに特異的な受容体に作用することで、様々な役割を果たしています。これまで、私たちはホヤに存在する神経ペプチドやペプチドホルモンを発見し、それらは、脊椎動物の同族体、および、ホヤに特異的なペプチドに分類されることがわかりました。前者に属するペプチドの受容体はすでにほとんどが決定されていますが、後者に属するペプチドの受容体はペプチドや受容体のアミノ酸配列の相同性から想定できないような新規のものと考えられ、従来の方法で決定することが困難でした。

### 【研究の内容】

さまざまな生物種のペプチドホルモンと受容体の相互作用情報を文献から収集し、相互作用の背後にある法則性をサポートベクトルマシン(SVM)と呼ばれる機械学習を用いて学習することで、さまざまな生物のペプチドの受容体を予測可能な予測手法を開発しました。(図1)相互作用の予測にSVMを用いるには、学習や予測に用いる受容体やペプチドホルモンのアミノ酸配列をそれぞれの性質を反映した数値列(記述子)に変換する必要がありますが、これまでに相互作用情報に含まれる神経ペプチ

ドを記述子に変換するのに適切な手法がなかったため、ペプチドの記述子も同時に開発したことから、今回開発した手法をPD-incorporated SVMと命名しました。

また、PD-incorporated SVMを用いて受容体が知られていないホヤの神経ペプチドの受容体を予測し、実験検証を行ったところ、11種類の従来の方法で決定するのが困難であったホヤに特異的なペプチドの相互作用を含む、12種類でペプチドホルモンによる受容体の活性化を確認することができました(図2)。これにより、さまざまな生物のペプチドと受容体の相互作用を予測する手法を開発すると共にホヤ独自のペプチドの受容体を世界で初めて明らかにすることができました。

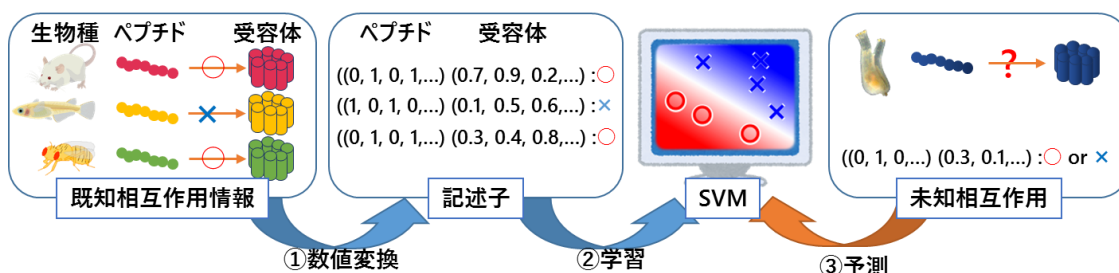


図1. PD-incorporated SVMによる未知ペプチド-受容体相互作用の予測

今回開発したPD-incorporated SVMでは、さまざまな生物種におけるペプチドホルモンと受容体が相互作用するか否か(図中の○か×か)に関する情報を収集し、①そこに含まれるペプチドと受容体のアミノ酸配列の特徴を数値ベクトル(記述子)に変換し、②SVMを用いて学習することで、予測モデルを構築しています。構築した予測モデルは、③相互作用の分かっていないさまざまな生物のペプチドと受容体の組合せを入力することで、その相互作用の有無を予測することが可能です。

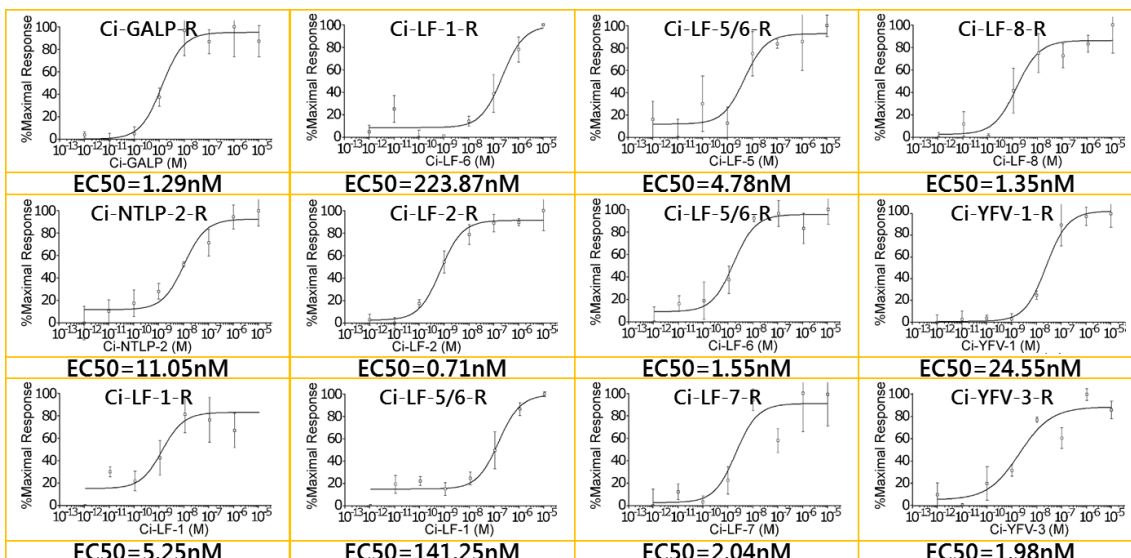


図2. 検証実験により、検出した12種類の新規相互作用の濃度依存曲線

PD-incorporate SVMを用い、受容体が不明であったホヤのペプチドの受容体を予測したところ、29種類のペプチド-受容体ペアが予測されました。それらのペアの活性を培養細胞を用いて実験的に検証したところ、12ペアで濃度依存的な活性が認められました。このことから、PD-incorporate SVMを用いた新規受容体探索では40%以上のヒット率で新規相互作用を検出することが可能であることが実証できました。今回予測の候補となったホヤの受容体は100種類以上あったことから、何の予測もなく実験する場合と比較して40倍以上の確率で新規相互作用を検出できるようになったと言えます。

### 【今後の展望】

本研究成果により、これまで全く不明だったホヤ特異的な神経ペプチドやペプチドホルモンの生物学的な役割を解明することや、神経系や内分泌系がどのように進化・多様化をしてきたのかという、生命の本質に迫る研究に展開できることが期待できます。さらに、本研究で開発したPD-incorporated SVMを活用することで、ヒトをはじめとする他の生物に存在する神経ペプチドやペプチドホルモンの受容体を高い確率で予測することや、これまで知られていなかったペプチド - 受容体の相互作用の法則やその成り立ちを解明することに大きく貢献すると考えられます。

以上