



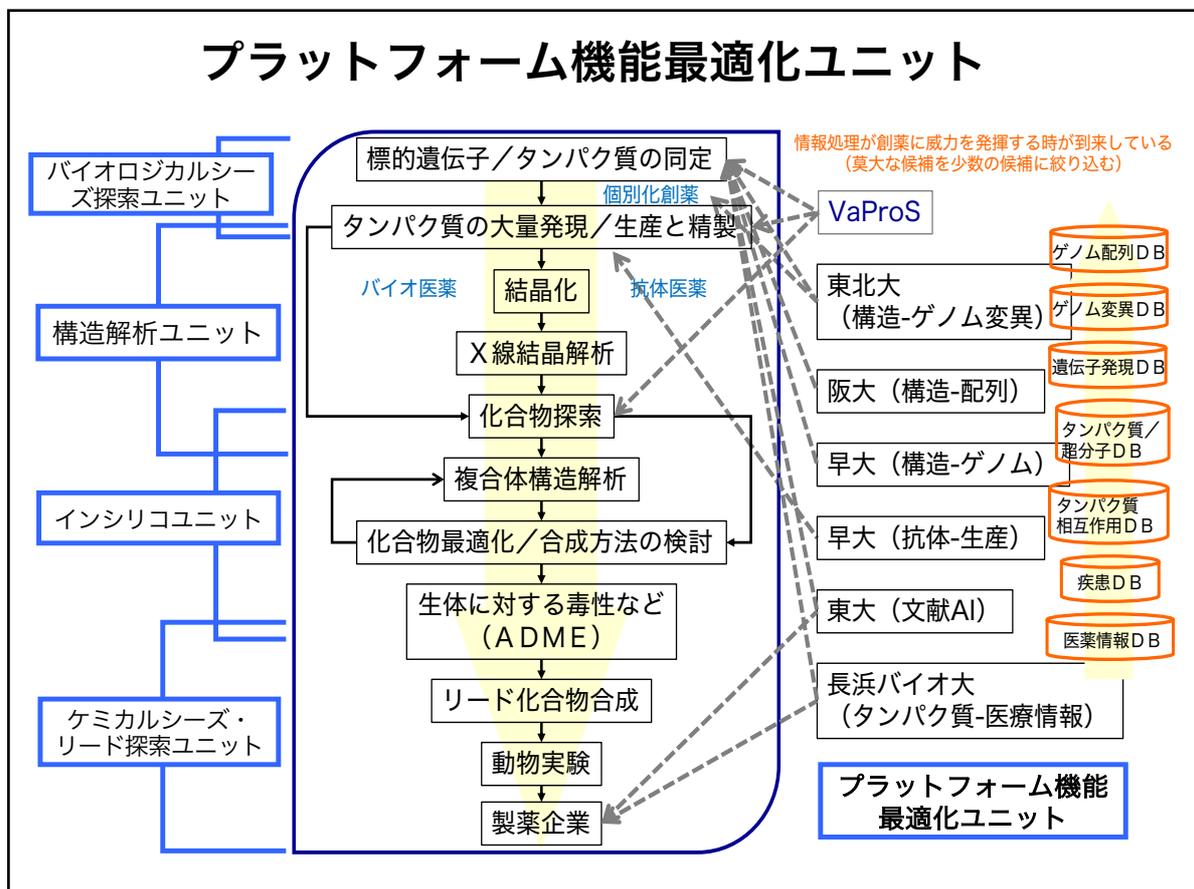
Drug Target Excavator (DTX)による 創薬ターゲット探索

土方敦司、白井 剛

BINDS最適化ユニット・長浜バイオ大

1

プラットフォーム機能最適化ユニット



2

データクラウドVaProS (Variation effect on PROtein Structure and function)

- 最適化ユニットが開発したものを、20種程度のDBを接続し横断検索できる

<http://pford.info/vapro/>

VaProS: VARIATION effect on PROtein Structure and function. VaProS, Variation effect on PROtein Structure and function, is to lead the collaboration among fields in Structural Biology and the Genetics. VaProS has been developed as the Integrated Structural 3000 Project, Targeted Proteins Research Program, Genome Network.

Query

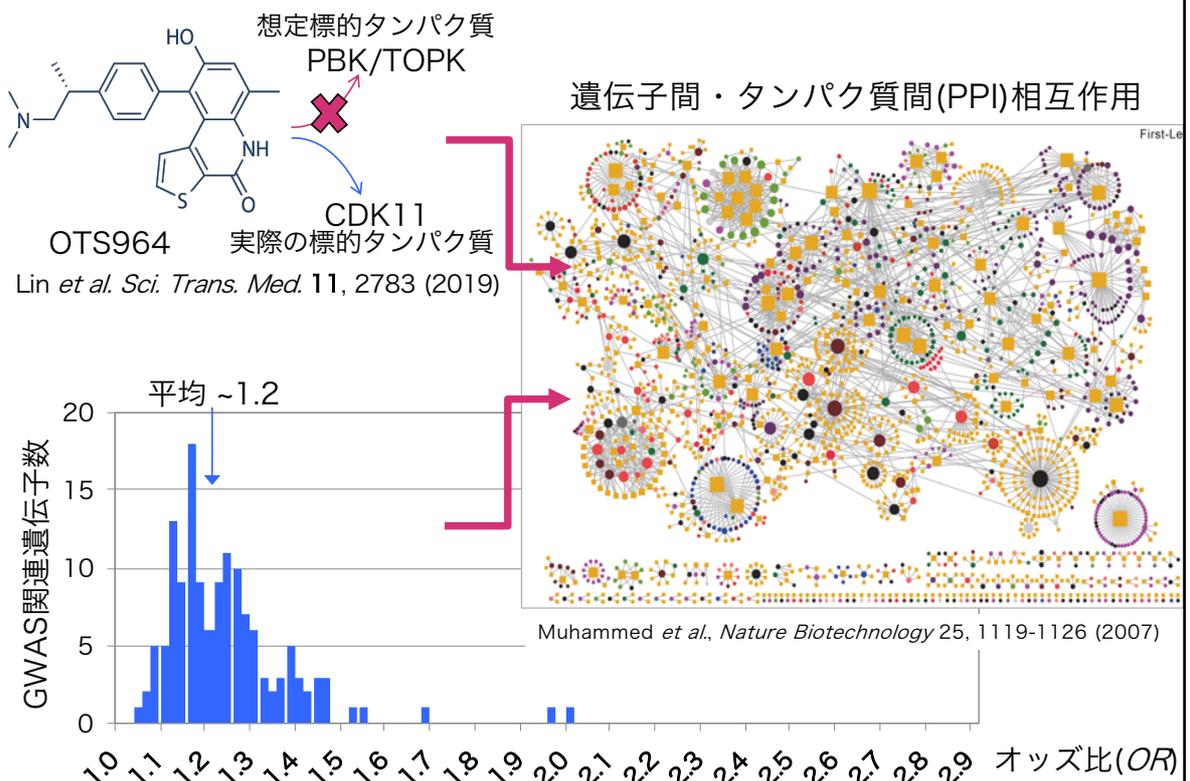
欠けた情報を繋ぐorユーザが繋げる

Output (result)

阪大(構造-配列) 早大(構造-ゲノム・抗体) 長浜バイオ大(タンパク質-医療情報)
東大(文献AI) 東北大(構造-ゲノム変異)

3

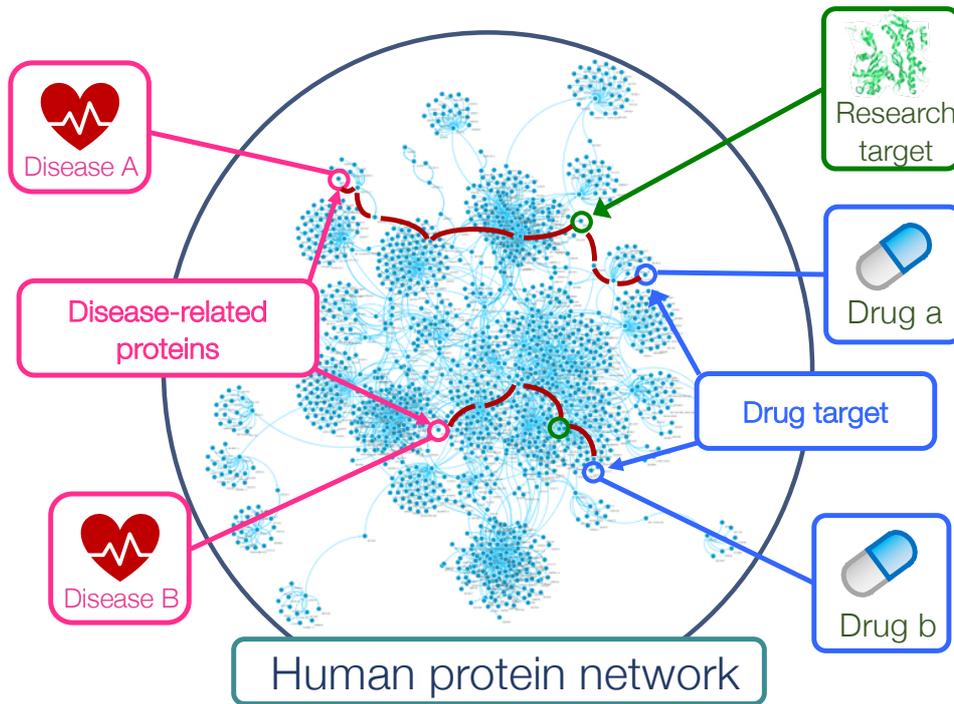
ゲノム創薬・ターゲット創薬からネットワーク創薬へ



4

疾患-医薬品(ドラッグ)をネットワークで解析する

- ヒトタンパク質ネットワークに疾患とドラッグを接続し、疾患 → ドラッグの経路をデータ解析する。



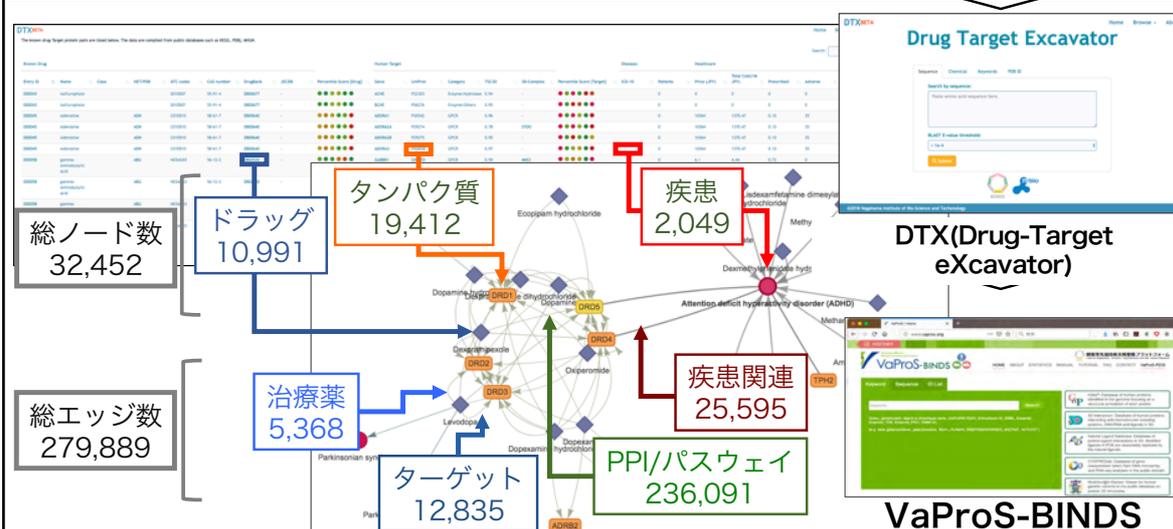
5

DTX(Drug-Target eXcavator)

- VaProSに医薬情報(レセプト・副作用報告)・疾患-疾患関連タンパク質の関係をリンクし、ドラッグ構造・ターゲット配列などで検索しグラフで閲覧できる <http://harrier.nagahama-i-bio.ac.jp/dtx/>



JADER	NDB	JECDB	KEGG	DrugBank	GWAS Catalog	IntAct	PDB	KNAPSAcK
副作用報告数	薬価・処方数量	毒性	ドラッグ・パスウェイ	ドラッグ・ターゲット	疾患遺伝子	PPI	立体構造	天然ドラッグ

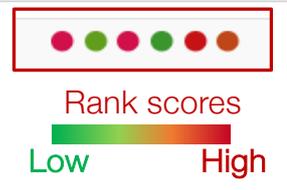


6

DTXの検索:ドラッグ-ターゲットペア

- ドラッグやターゲットは機能や構造の稀少度などでスコアリングされている

Drug	Target(Human protein)
1. Drug target uniqueness	1. Known drug target similarity
2. Efficacy uniqueness	2. 3D structure novelty
3. Target 3D structure novelty	3. Functional annotation degree
4. Total costs in Japan	4. PPI centrality
5. Adverse reports degree	5. Disease annotation degree
6. Average of above 5 scores	6. GWAS annotation degree



- ドラッグ：ターゲット・効能が希少、医療費が高額・副作用報告が多い…
- ターゲット：既知ターゲットへの類似性が低い、立体構造が未解明、疾患関連性が高い…

7

DTX:タンパク質 - 疾患最短パスの検索

最短パスリスト

No.	Start node	Edge 1	Node 2	Edge 2	End node
1	A1BG	ppi	CDKN1A	causal	2C77
2	A1BG	ppi	CDKN1A	gwas	2E65
3	A1BG	ppi	SETD7	gwas	6D80
4	A1BG	ppi	SNCA	causal	8A00
5	A1BG	ppi	SNCA	gwas	8A07
6	A1BG	ppi	SNCA	gwas	8A20

疾患 (ICD11)

最短パスグラフ

- 研究対象のタンパク質はどの疾患に(最短で)結びつくか、簡単に調査できる。
- タンパク質-ドラッグ、疾患-ドラッグの組み合わせでも検索可能。

8

DTX簡易マニュアル

The screenshot shows the DTXBETA website interface. At the top, there is a navigation bar with "DTXBETA" on the left and "Home", "Browse", "API", and "About" on the right. The main heading is "Drug Target Excavator". Below this, there is a search form with tabs for "Sequence", "Chemical", "Keyword", "PDB ID", "PathX One-end", and "PathX Two-ends". The "Sequence" tab is selected. The form includes a text input field for "Search by amino acid sequence:", a "BLAST E-value threshold:" dropdown menu set to "< 1e-4", and a "Submit" button. At the bottom, there are logos for BINDS and i-bio, and a footer with "© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology".

11

DTXメインメニュー

This screenshot is similar to the previous one but includes several annotations in blue boxes with arrows pointing to specific parts of the interface:

- A box at the top says "タブメニューから検索方法(1~6)を選択" (Select search method (1~6) from the tab menu).
- Three boxes point to the "Chemical", "Keyword", and "PDB ID" tabs:
 - (1) アミノ酸配列によるターゲットタンパク質の検索 (Search for target proteins by amino acid sequence)
 - (2) SDFファイル等によるドラッグの検索 (Search for drugs by SDF files, etc.)
 - (3) キーワードによるターゲットタンパク質・ドラッグの検索 (Search for target proteins and drugs by keyword)
- Three boxes point to the "PathX One-end" and "PathX Two-ends" tabs:
 - (4) PDB IDによるターゲットタンパク質の検索 (Search for target proteins by PDB ID) - This box has a red "UNDER DEVELOPMENT" label below it.
 - (5) 起点(One-end)を指定した最短パスの検索 (Search for the shortest path with the starting point (One-end) specified)
 - (6) 起点+終点(Two-ends)を指定した最短パスの検索 (Search for the shortest path with the starting and ending points (Two-ends) specified)

12

(1)アミノ酸配列によるターゲットタンパク質の検索

The screenshot shows the Drug Target Excavator website interface. At the top, there is a navigation bar with the DTXBETA logo and links for Home, Browse, API, and About. The main heading is "Drug Target Excavator". Below this, there are tabs for different search methods: Sequence, Chemical, Keyword, PDB ID, PathX One-end, and PathX Two-ends. The "Sequence" tab is selected. Under "Search by amino acid sequence:", there is a text input field with the placeholder "Paste amino acid sequence here." and a "Submit" button. A callout box labeled "(1-1)アミノ酸配列をペースト" points to the input field. Below the input field is a "BLAST E-value threshold:" dropdown menu set to "< 1e-4". A callout box labeled "(1-2)検索を実行" points to the "Submit" button. At the bottom, there are logos for BINDS and i-bio, and a footer with the text "© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology".

13

(2)SDFファイル等によるドラッグの検索

The screenshot shows the Drug Target Excavator website interface for searching by chemical compound. The navigation bar and main heading are the same as in the previous screenshot. The "Chemical" tab is selected. Under "Search by chemical compound:", there is a file upload area with a "File Format:" dropdown menu set to "SDF". A callout box labeled "(2-1)分子構造ファイルをupload" points to the file upload area. Another callout box labeled "(2-2)ファイル形式(SDF, PDF, CIFまたはMOL)を指定" points to the "File Format:" dropdown. Below the file upload area is an "Advanced options" dropdown menu and a "Submit" button. A callout box labeled "(2-3)検索を実行" points to the "Submit" button. At the bottom, there are logos for BINDS and i-bio, and a footer with the text "© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology".

14

(3)キーワードによるターゲットタンパク質・ドラッグの検索

The screenshot shows the 'Drug Target Excavator' website with the 'Keyword' search tab selected. The search form includes a text input field with the placeholder 'Search for...' and a 'Submit' button. A callout box labeled '(3-1)検索キーワードを入力' points to the input field, and another callout box labeled '(3-2)検索を実行' points to the 'Submit' button. Below the search form are the logos for BINDS and i-bio. The footer contains the text '© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology'.

15

(4)PDB IDによるターゲットタンパク質の検索

The screenshot shows the 'Drug Target Excavator' website with the 'PDB ID' search tab selected. The search form includes a text input field with the placeholder 'Input PDB ID here.' and a 'Submit' button. The text 'Under development' is displayed above the search form. Below the search form are the logos for BINDS and i-bio. The footer contains the text '© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology'.

16

検索結果(1)~(4)の例 ヒットしたターゲットドロッグー疾患ペアの例

DTXmeta
Result of "Dopamine receptor 2"

Target Drug Disease

Gene	UniProt	Name	Category	TSC30	Target Novelty Score	Drug ID	Drug Name	HET/PDB	ATC	CAS	DrugBank	JECDB	Target Drug 3D	ICD-11	Patients	Price (JPY)	Total Cost (1M JPY)	Prescribed	Adverse	Generic
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Chlorpromazine	D2	N05AA01	50-10-3	DRD207			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	11.0	11.0	482.20	2704710	84	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Risperidone	D4	N05AD08	16026-90-2	DRD214			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	349.0	1228.24	14780141	325	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Perphenazine	F17	N05BA01	50-10-8	DRD203			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	143.37	1432825	79	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Haloperidol	A02	N05BA02	76710-20-8	DRD201		S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bromocriptine	D01	N02BA01, D02BA01	29144-01-3	DRD208			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	33.0	443.47	1089135	8	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Amphetamine	F02	N02BA01	61-00-7	DRD210			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bupropion	L07	N02BA01	51-10-6	DRD206			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	799.0	1791.24	214020	40	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Prasoprine	F02	N02BA01	50-10-3	DRD205			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Tiludopamine	T19	N02BA02	117-89-3	DRD201			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Haloperidol	D4	N05BA01	50-10-8	DRD201			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bromocriptine	D01	N02BA01, D02BA01	29144-01-3	DRD208			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	112.0	202.74	172822	22	No

Showing 10 of 107 entries

Column	Description	Column	Description	Column	Description
Gene	Gene symbol	Drug ID	KEGG DRUG ID	ICD-11	ICD-11 codes of diseases of which the drug efficacy
UniProt	Uniprot accession	Name	Drug name	Patients	The number of patients roughly estimated from Patient Statistics in MHLW
Name	Protein name	Class	Drug class, i.e. antibody	Price (JPY)	Drug price
Category	Target category, i.e. GPCR, Ion channel.	HET/PDB	HET or PDB codes if available	Total Cost	Total cost for the drug in 2015 based on NDB data
TSC30	Tertiary Structure Coverage score by homologs with sequence identity of >30%	ATC	ATC codes	Prescribed	Total number of prescription in 2015 based on NDB data
		CAS	CAS registry number	Adverse	The number of adverse reports in JADER database
		DrugBank	DrugBank accession	Generic	A generic drug availability
		JECDB	Drug toxicity reports in JECDB if available		
		Target-Drug 3D	The PDB entry of which the target and drug complex structure if available.		

181 Target-Drug
CSV Excel
CSV/Excelで検索結果の表をダウンロード

17

検索結果(1)~(4)の例 ターゲットとドラッグのランクスコア

DTXmeta
Result of "Dopamine receptor 2"

Target Drug Disease

Gene	UniProt	Name	Category	TSC30	Target Novelty Score	Drug ID	Drug Name	HET/PDB	ATC	CAS	DrugBank	JECDB	Target Drug 3D	Drug Novelty Score	ICD-11	Patients	Price (JPY)	Total Cost (1M JPY)	Prescribed	Adverse	Generic
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Chlorpromazine	D2	N05AA01	50-10-3	DRD207			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	11.0	11.0	482.20	2704710	84	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Risperidone	D4	N05AD08	16026-90-2	DRD214			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	349.0	1228.24	14780141	325	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Perphenazine	F17	N05BA01	50-10-8	DRD203			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	143.37	1432825	79	No		
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Haloperidol	A02	N05BA02	76710-20-8	DRD201		S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No		
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bromocriptine	D01	N02BA01, D02BA01	29144-01-3	DRD208			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	33.0	443.47	1089135	8	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Amphetamine	F02	N02BA01	61-00-7	DRD210			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bupropion	L07	N02BA01	51-10-6	DRD206			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	799.0	1791.24	214020	40	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Prasoprine	F02	N02BA01	50-10-3	DRD205			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Tiludopamine	T19	N02BA02	117-89-3	DRD201			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Haloperidol	D4	N05BA01	50-10-8	DRD201			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	1.0	1.0	1.0	1	No	
DRD2	P18881	Dopamine receptor D2	GPCR	0.94	5	DRD2	Bromocriptine	D01	N02BA01, D02BA01	29144-01-3	DRD208			S02.01.0A02, S02.01.0A03, S02.01.0A04, S02.01.0A05	1.0	112.0	202.74	172822	22	No	

Showing 10 of 107 entries

Target (Human protein)		Drug	
1. Drug target novelty	既知ターゲットとの非類似度	1. Drug target uniqueness	ターゲット希少度
2. 3D structure novelty	立体構造の未解明度	2. Efficacy uniqueness	効能の希少度
3. Functional annotation degree	機能の未解明程度	3. Target 3D structure novelty	ターゲット構造の未解明程度
4. PPI centrality	相互作用の頻度	4. Total cost in Japan	医療費
5. Disease annotation degree	疾患関連性の解明程度	5. Adverse reports degree	副作用報告頻度
6. GWAS annotation degree	形質関連性の解明程度	6. Average of above 5 scores	スコア平均

Rank scores
Low High

18

ターゲットの詳細ページ (例)

(検索結果の表の"Gene"欄の遺伝子名をクリックすると表示される)

DTX BETA Home Browse - About

Target Information

Target: **Dopamine receptor D1**

Identifiers

UniProt	P21728
NCBI Gene	DRD1
HGNC	HGNC:3020
Ensembl	ENSG00000184845
RefSeq	NP_000785.1
GWAScatalog	DRD1

タンパク質・遺伝子の情報

ランクスコア

Target Percentile Scores	
Similarity to known target	97.3
3D structure novelty	45.8
PPI centrality	44.0
Functional annotation	98.6
Disease annotation	39.5
GWAS annotation	55.4

ドラッグリスト

アミノ酸配列

Drug-Target

Mutation@A Glanceへのリンク

ターゲットの周辺ネットワーク

疾患

タンパク質

ドラッグ

ネットワークに出現するノード (タンパク質、疾患、ドラッグ、代謝物) の個数とリスト

© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

19

ドラッグの詳細ページ (例)

(検索結果の表の"Drug ID"欄のドラッグをクリックすると表示される)

DTX BETA Home Browse - About

Drug

Drug Information

Approved Drug

Levodopa

Identifiers

KEGG DRUG	D00059
CAS	59-92-7
ATC	ND4BA01
HET/PDB	DAH
DrugBank	DB01235

ドラッグの立体構造 (ある場合)

3D structure

医療情報

Medical data in Japan	
Total medical cost	121528972 JPY
Price	114 JPY
# of prescriptions	1641645
Adverse reports	11
Generic available	No

ランクスコア

Drug Percentile scores	
Target uniqueness	33.3
Efficacy uniqueness	62.3
Target's 3D novelty	47.5
Total cost in Japan	86.2
Adverse reports degree	88.9
Total score	63.65

Drug-Target-Disease Relation Network

ドラッグの周辺ネットワーク

疾患

タンパク質

ドラッグ

ネットワークに出現するノードのリスト

20

ネットワークビューの使い方 (1)

①

クリックで表示・非表示の切替

The screenshot shows a web interface for network visualization. At the top, there are filters for 'Nodes' (58), 'Protein/Gene' (19), 'Disease' (10), 'Drug' (5), and 'Metabolite' (0). Below these are buttons for 'CSV' and 'Excel'. A 'ノードリスト' (Node List) table is displayed with columns for ID, Group, and Name. The table lists various diseases and their IDs. A search bar is located on the right. A callout box (3) points to the node list, stating 'リストの一つをクリックすると、選択されたノードに自動フォーカス' (Clicking one item in the list automatically focuses on the selected node). Another callout box (4) points to a detailed network graph, stating 'ドラッグの詳細ページへ' (To the detailed page of the drug). The network graph shows a central node 'BA00' connected to many other nodes, with labels like 'therapeutic', 'target', and 'D00059'.

ID	Group	Name
BA41	disease	Acute myocardial infarction
8C20	disease	Hereditary motor or sensory neuropathy
8C21	disease	Hereditary sensory or autonomic neuropathy
2E65	disease	Carcinoma in situ of breast
8A00	disease	Parkinsonism
DC32	disease	Chronic pancreatitis
DC33	disease	Autoimmune pancreatitis
2B50	disease	Chondrosarcoma, primary site

Showing 1 to 8 of 58 entries

21

ネットワークビューの使い方 (2)

ターゲット詳細ページ、ドラッグ詳細ページでは、対象ノードからの長さを変更して再描画できる (デフォルトはパス長=2)

The screenshot shows a zoomed-in view of a network graph. A callout box (1) points to a '虫眼鏡ボタンをクリック' (Click the magnifying glass button) icon. Another callout box (2) points to a 'Max-path (default=2):' input field, stating 'パス長を変更して再描画' (Change the path length and redraw). Below the input field are 'Redraw' and 'Hide' buttons. A third callout box (3) points to a '再描画されたネットワーク図' (Redrawn network graph) showing a smaller, simplified version of the network graph. The main network graph shows a central node 'BA00' connected to many other nodes, with labels like 'therapeutic', 'target', and 'D00059'.

22

(5) 起点(One-end)を指定した最短パスの検索

DTXBETA Home Browse - API About

Drug Target Excavator

Sequence Chemical Keyword PDB ID PathX One-end PathX Both-ends

Search for paths from a given node through the others of a given target group in the relation network.

From

Target Node-group

Advanced options

(5-1) 起点のタンパク質、ドラッグ、疾患名を入力すると、候補が現れるので、その中から一つを選択する

(5-2) 終点となるタンパク質、ドラッグ、疾患のいずれかを選択する

(5-3) 検索を実行

BINDS n-bio

© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

23

(6) 起点+終点(Two-ends)を指定した最短パスの検索

DTXBETA Home Browse - API About

Drug Target Excavator

Sequence Chemical Keyword PDB ID PathX One-end PathX Two-ends

Input two nodes to find paths connected them in the DTX relation network.

From

To

Advanced options

(6-1) 起点のタンパク質、ドラッグ、疾患名を入力。途中まで入力すると、候補が現れるので、その中から一つを選択する

(6-2) 終点のタンパク質、ドラッグ、疾患名を入力。途中まで入力すると、候補が現れるので、その中から一つを選択する

(6-3) 検索を実行

BINDS n-bio

© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

24

(5),(6)の検索の結果 (例) (起点と終点の種類は検索によって異なる)

DTXBETA
Result
Search for the shortest paths from ABCC8 to Disease within length of 2.

起点のタンパク質・遺伝子名

パスを仲介するタンパク質

終点の疾患 (ICD11コード)

接続形式 : ppi (タンパク質相互作用)、transcription (転写制御)、causal (疾患原因)、gwas (GWASによる疾患関連)、target (ドラッグターゲット)

タンパク質

疾患

© Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

25

実習 (自身のPCを使って)

1. ABCC8をターゲットとする医薬品、その関連する疾患にはどのようなものがあるか調べてみましょう。
手順1) (3)キーワード検索で、“ABCC8”と入力して検索
手順2) 検索結果の表から“ABCC8”をクリックする。
2. 2型糖尿病と最短パスでつながるタンパク質、医薬品にはどのようなものがあるか調べてみましょう。
手順1) (5)One-end検索で、“Type 2 diabetes”と入力し、出てきた“5A11”を選択して検索
手順2) 表示されたネットワーク左上の“Node List”ボタンをクリックからドラッグリストを表示
3. 自身が興味のあるタンパク質、疾患、ドラッグ等をクエリにして、(1)~(6)の検索をしてみましょう。

26