

## 内分泌かく乱作用解析のためのパスウェイとネットワーク

中田琴子<sup>1</sup>、中野達也<sup>1</sup>、福澤薫<sup>2</sup>、湯川真澄<sup>3</sup>、小宮山直美<sup>3</sup>、神沼二真<sup>4</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>富士総合研究所、<sup>3</sup>情報計算法学化学会、<sup>4</sup>バイオダイナミクス

我々はこれまで、内分泌かく乱物質のための結合親和性データベース(BADB)、受容体データベース(RDB)、細胞内信号伝達系データベース(CSNDB)、チトクローム P450 関連代謝データベース(CYP)等を開発し、タンパク質の構造や機能等に関する公開データベース(PIR、SwissProt、PDB、GDB、TRANSFAC、KEGG)と連携することにより、医薬品や毒性研究の基盤を構築してきた。この基盤は内分泌かく乱化学物質が体内の受容体等と結合することにより引き起こされる反応を調べ、細胞内の信号の流れをたどり、それによって惹起される疾病や発生における異常等について解析するために役立つものである。マイクロアレイ実験により精製されるデータの解析も含めることも一部試みている。また内分泌かく乱物質等リガンドと受容体の結合親和性について生物実験結果の考察の他に、非経験的フラグメント分子軌道法を用いた *in silico* のドッキング計算を行い、タモキシフェンやラロキシフェン等のリガンドがエストロゲン受容体に結合する際の作動的／拮抗的に作用することによるパスウェイについて解析した。近年問題となっているダイオキシンと糖尿病の関連についても述べる。

[URL]

BADB <http://moldb.nihs.go.jp/eddb/afdb>  
 RDB <http://impact.nihs.go.jp/RDB.html>  
 CSNDB <http://geo.nihs.go.jp/csndb>  
 CYP <http://moldb.nihs.go.jp/p450/p450db.html>

### Pathways and Networks for Analyzing Endocrine Disruption.

Kotoko Nakata<sup>1</sup>, Tatsuya Nakano<sup>1</sup>, Kaori Fukuzawa<sup>2</sup>, Masumi Yukawa<sup>3</sup>, Naomi Komiyama<sup>3</sup>, Tsuguchika Kaminuma<sup>4</sup>;

<sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, <sup>2</sup>Fuji Research Institute Co., <sup>3</sup>Chem-Bio informatics Society, <sup>4</sup>Biodynamics Co. Ltd.

We have developed a series of platform databases for pharmacogenomics and toxicogenomics. These include our in-house databases, such as a binding affinity database for endocrine disruptors (BADB), Receptor Database (RDB), a cell signaling networks database (CSNDB) and a drug metabolism database for cytochrome P450 (CYP) and well-known public databases, PIR, SwissProt, PDB, GDB, TRANSFAC, and KEGG. We tried to combine these databases into an integrated knowledge base that can be used to analyze pharmacogenomics and toxicogenomics. The knowledge base contains not only molecular structure data of drug and toxic substance target, but also networks triggered by binding these ligands to their target. We tried to analyse the endocrine disruption using this knowledge base, associating with microarray experiments and a theoretical approach using *ab initio* fragment molecular orbital calculation. The pathway difference in the agonist / antagonist binding to the same receptor and the relation between dioxin and diabetes are included.