

トピックス

構造ゲノム科学

宮野 雅司

理研・播磨研究所/SPring-8*

Structural Genomics

Masashi MIYANO

RIKEN Harima Institute at SPring-8

In the post-genomic era, many new approaches to clarify the function of genome sequencing results are emerging, and the structural genomics, a genomic based structural studies on biological macromolecules, proteins, is one of the major fields. The international structural genomics organization (ISGO) is now under constructing based on Airlie agreement of April 2001 in Virginia.

1. はじめに

21世紀を迎えた今、ライフサイエンスの分野は単に新世紀を迎えたというにとどまらない変革の時代となっている。ヒトゲノムの概略決定をはじめとして、多くの微生物に加え、植物、昆虫を含む何十という全ゲノム配列がすでに知られている。ヒトゲノムで一番の驚くべき結果はそのコードする遺伝子の数がたかだか30,000程度と予測されたことである¹⁾。全ゲノム決定が特別のことでなくなり、果てのしれない冒険航海から世界一周成功後の有用資源を求めた大航海のように有限なゲノム空間探検する時代を迎えるとともに、ゲノム配列を探索するだけでは生命科学の本質は見えないだろうという感慨を生むポストゲノム時代を迎えた。

ポストゲノム時代といわれる中で、生物内での‘はたらき’の主体であるタンパク質研究の重要性が再認識されるとともに、放射光の効果的利用によりリボゾームの原子構造までも明らかにされ、30を越す膜タンパク質の結晶構造が解かれるにいたって、タンパク質結晶構造解析を中心とする構造生物が大きく変わろうとしている。

2. 放射光結晶構造解析の進展

世界の多くの放射光施設でその中心的利用分野のひとつとなっているタンパク質 X 線結晶構造解析は放射光の利用が当たり前なものになった²⁾。タンパク質結晶構造解析

にとり放射光利用の普及は、放射光の X 線ビームの細さ、強さばかりでなく波長のチューナビリティをうまく生かした多波長異常分散法 (multi-wavelength anomalous diffraction method, MAD 法) による実験位相決定の確立と MAD 法利用の拡大・普及を促進した遺伝子組み替え技術による重原子誘導体作成による。

タンパク質結晶構造解析においては、その分子量の大きさと、結晶の質の限界から、有機小分子の X 線結晶構造解析で位相決定の常法となっている直接法 (direct method) の利用は原子分解能 (1 Å 程度、あるいはそれより高分解能) での回折能を持った結晶を得ることの困難さおよび計算能力の限界からまだまだきわめて限定的成功しかない。このため、タンパク質の結晶解析により類似構造の知られていない新規構造タンパク質の立体構造解析には実験的に位相決定をしなければならない。この位相の実験的決定において、タンパク質結晶構造解析の黎明期からの標準的位相決定法であった多重重原子同型置換法 (multi-heavy atom isomorphous replacement, MIR 法) が複数の同型の重原子誘導体調整を強いられるのに比べ、標準となるネイティブ結晶さえも必要としないで、ただ一つの重原子誘導体のみを使ってその重原子の吸収端による異常分散効果を最大にする 3 波長を選択して位相決定をする MAD 法の利用は、波長可変性という放射光の特長を生かした大きな革新といえる。実験位相決定のためにネイティ

* 理化学研究所 播磨研究所 構造生物物理研究室/ハイスルーブットファクトリー 〒679-5198 兵庫県佐用郡三日月町光都 1-1-1
TEL: 0791-58-2815 FAX: 0791-58-2816 E-mail: miyano@spring8.or.jp

ブ結晶を何らかの重原子による化学的修飾によって、結晶解析における結晶の質である回折能を維持した複数の重原子誘導体を調製することは、しばしば最初から結晶成長させるに匹敵するほど、時にはそれ以上の手間のかかる実験である。違った条件で調製する複数の重原子誘導体が互いに‘同型’（結晶中での分子充填が変化しないこと）であることはさらに困難である。ところがMAD法は多波長異常分散法というおとり、複数の重原子誘導体の代わりに波長の違いによる異常分散項の違いを位相決定に使うという波長選択ができる放射光により初めて標準的に使える手法である。さらにMAD法の教祖的存在であるW. Hendricksonが開発したメチオニンの代わりに‘同型である’セレノメチオニンを導入したタンパク質の生産、また、水銀が容易に誘導できるようにシステイン残基を導入した変異体タンパク質を使うなどにいくつかの方法が遺伝子組替技術を利用して、すでに成功裏に使われてきており、MAD法の有効性がますます強化されてきている。もちろん、もともと補欠分子族として活性中心などで鉄、亜鉛イオンなどを含むタンパク質はこうした金属が、そしてもちろん従来から使われてきた水銀、プラチナなどの重金属は異常分散項の寄与が大きくふつうの浸漬法などにより調製したこれらの重原子誘導体も現在でも重要な手段である。特に、解析が困難な十分よい結晶が得られない構造解析では、より小さな寄与を正確に測定する必要があるMAD法にとって、比較的原子番号の若いセレン原子だけでは十分な異常分散項の測定が得られないことがあり、このようなときには従来法による重原子誘導体の調製は必須になる。

3. 構造ゲノム科学とエアリー合意³⁻⁵⁾

構造ゲノム科学はプロテオミクスなどととも、ポストゲノム科学の新しい分野であり、その具体的アプローチについて多岐にわたる意見があり、現在でも必ずしも学問的位置づけなりその具体的目的設定について一致しているとは言いきれない。ただし、この春にバージニアのエアリーで開かれた国際構造ゲノム科学会議で一つの大きな方向性がでてきている⁴⁾。一致している点は少なくとも3点がある。

- (1) ゲノム配列決定を基盤にしたタンパク質立体構造研究であること。
- (2) その実用的展開の可能性に対する大きな期待。
- (3) 構造生物の非専門家にも気軽に立体構造情報を使えるものとする。

そして、(3)を実現するための技術が現在はまだないので、これから基本的方法論をもとに必要な技術の確立を目指して集中的に研究・開発し、多岐にわたる開発技術を一貫したシステムとして統合していくことで初めて達成できるというのが一致した基本認識である。ただし、DNA配列決定がシステム化され工場化されたようにはタンパク質の

多様性から考えてもストレートにはいかないだろうということ、奇跡的な王道も奇策も存在しないだろうということがおおかたの見方であり、これまでのタンパク質研究、構造生物研究同様、多くのボトルネックとなっている部分に対して一つひとつのアイデア、工夫を地道に積み上げてより一般化できる結晶解析技術全般を確立してハイスループット化を図っていく以外にないというのがこの分野の専門家の見方である。そのアウトプットが産業応用上有用であり得ることに加えて、こうした困難を克服するためにも莫大な資源投下が必要と見込まれるので積極的な継続的公的支援に加えて産業界との積極的な連携と協力を勧めている。この産業界からの支援を現実的にするためにタンパク質の知的財産権、特許権については保障するフレームとすることが合意された。ただし、ゲノムにおける単なる塩基配列だけのよう、産業有用性を明示していない単純なタンパク質の原子座標が特許化されることには懸念を表明したというのが今回のエアリー合意のもう一つの柱である。このため、3週間以内の原子座標の公表を求めていたドラフトは、最終的に現在アメリカ合衆国での“先発明主義”と日欧での“先願主義”の違いを考慮して決定された原子座標は立体構造決定直後にPDBに寄託して電子ジャーナルなどに論文を公表後タイムリーに寄託した座標の公開する。さらに重要なタンパク質立体構造については追加実験など必要な検討を行って従前と同様な論文発表、特許の確保をした上で6ヶ月以内に公表することを診とめることになった。

4. 構造ゲノム科学における課題

構造ゲノム科学を進める上でタンパク質結晶構造解析における基本的なボトルネックは^{3,6,7)}

- i) タンパク質の発現精製。
- ii) 精製したタンパク質の結晶化
- iii) 得られた結晶での確実で精度の高い回折データ測定。迅速、効率
- iv) より精度の高い実験位相決定。
- v) モデル構築。
- vi) モデルの精密化
- vii) モデルの検証
- viii) これらすべての統合化・一貫化

これらすべてのステップがこの10年間で飛躍的に改善されたものの、現時点では構造ゲノム科学的タンパク質構造決定のための十分な技術的裏付けのあるステップはまだ存在しない。

4.1 タンパク質の発現精製

タンパク質の発現精製については遺伝子組み替え技術の利用により、まさにタンパク質立体構造決定に革命的進歩をもたらした。ヘテロホストとして大腸菌、酵母、昆虫細胞さらにはヒトなどの動物培養細胞などが使われている。と

はいえ、その扱い易さ、コストから今でも、構造解析の大半は大腸菌の転換体による発現が主流である。新しい期待されている技術としては、A. S. Spirin によってはじめられた無細胞系タンパク質発現システムを使ったものであり、多くの研究者によって注目されている。特に日本での地道な蓄積により、横山茂之グループの木川隆則らによって大腸菌を使った無細胞タンパク質発現法は NMR での構造解析に必要なラベル体が、スケールの劇的縮小と生き物を使わないことでかなり自在に高い置換率で得られる。発現チェックにそのスケールの小ささを生かして96穴プレートを使って大規模にできることも実証されている。すでに NMR ばかりでなく X 線結晶解析にも成功しており、簡単にいろいろなファクター・試薬などを添加できるのでまだまだ工夫の余地があり得るし、生き物ではないのでセレノメチオニンのような生き物にとり毒物でも関係なく利用できることである。さらに、毒タンパク質の研究をしてきた遠藤弥重太は小麦胚芽を使った無細胞系の開発を進めている。無細胞発現システムはすでに商品として売られているが、まだ、構造解析用発現に使えるほどではない。こうした技術は構造ゲノム科学コミュニティーから最初の大きなボトルネックであるタンパク質発現精製をブレイクスルーする有望な基本技術として熱い視線を浴びている。

4.2 結晶化

結晶化技術についての最大の進歩は、結晶化条件の標準化である。よく結晶の得られる結晶化条件を集めたパラエティのある数十から100種類程度の沈殿剤セットを決めて使う方法である。Hampton Research の Crystal Screen はまさにこのアプローチを成功に導いたものである。そして、その結晶化のスケールを微小化することでタンパク質発現・精製のスケールを小さくできるので、“より多くのサンプルをより早く”というハイスループット化には欠かせない方向である。ある一定以下のスケールではもはやマニュアルで結晶化することは不可能であるので、それを自動的に行うロボットが不可欠である。Ray Stevens たちは開発した微小自動結晶化装置を使って40 nI での結晶化を報告している。商用のシステムも一番使われている懸垂蒸気拡散（ハンギング・ドロップ）法を使うもの、オイル中にバッチ法でセットアップする自動化ロボットがかなり前からある。こうした努力は世界の各地で行われているのでこの2,3年のうちには大規模な自動結晶化ロボットの開発完了のニュースが流れると思われる。それよりなにより困難なことは、結晶化をセットアップした結晶化プレートで結晶ができたかどうかを観察して判定することがより困難な次の課題である。結晶化セットアップの自動判定を可能にするための研究開発には、より幅広いアイデアと技術の投入が必須であろう。

4.3 回折データ測定

構造決定は極めて多くの実験的観測データに対する統計的科学的分野である以上、信頼性と精度のより高い構造解析にはより高い定量性のある測定の改良による実験位相決定の精度向上と、より測定データ数を増やす分解能向上など実験的改良が位相計算の改良などととも重要である。この目的達成のため、細く強い放射光はより小さい結晶使っても、より高分解能まで測定できること、つまった回折点の分離など解析可能な対象結晶の拡大に大きな寄与をしており、またこうした強力な X 線源を生かすための位置分解能が高く、感度のよい高速な X 線検知器の開発と利用は実験技術の中でも特に重要な位置を占めてきた。高速読み出しにふさわしい CCD を使った X 線検知器の大画面化、そして大画面が比較点簡便でダイナミックレンジの広いイメージングプレートを使った高速読みだしが可能な X 線検知器の開発努力がされ、放射光ではかなり前から標準的に使われている。一方、強力 X 線による結晶のダメージを軽減するための液体窒素気流による極低温測定は放射光では必須の技術となっている。また、高価な放射光ビームタイムをより効率的に、かつ昼夜を問わず運転するための結晶の自動マウンティングと結晶のビームへの自動位置決めなどのロボティクス開発が進められている。こうした技術は、マニュアルでは困難なほどの微小結晶を扱うことができるようにすることで、系全体のミニチュアライズさせることが可能となり、コスト低減とハイスループット化に寄与しうる。こうした方向では、X 線ビームの集光・微細化、結晶を載せるゴニオメーター類の一段と高い精度と位置決め高速化などより高性能化を必要とするので、一連の開発をバランスよく進める必要がある。

現在 X 線結晶構造解析は、放射光施設においてもっとも大量の生データを回折イメージのセットとして生成する実験である。通常一波長でのイメージデータ全容量は数 GB になるので、常にそのイメージの転送と保存への考慮は必須である。回折イメージデータを収集し続ければ一日24時間の実験で容易に数十 GB に達する。さらにこのまま200日間の稼働すれば一年間で100TB にも達することになる。現在そういったことが問題になっていないのは、各ユーザーが測定した直後に責任を持ってバックアップすることを前提とし運用されているうえ、実際の実験において回折イメージの測定するための結晶選択に時間が必要とされており、回折イメージを収集したとしてもさらなる解析計算に適さないものが多々あり、このイメージの容量計算値とはかけ離れた利用効率しか達成できていないからである。ただし、一部の困難な結晶については放射光ビームラインでしか結晶の検定ができないのでこの過程は必須であることが少なくないし、ごくふつうの結晶でも、よりよい回折データを収集する努力はビームラインでの回折イメージ収集した事後評価によらざるを得ないことがほとんどである。とはいえ、回折イメージの膨大さはすでに現実的問

題となっており、実際にタンパク質結晶解析用ビームラインのコンピューターではユーザーの回折測定イメージによるディスクのオーバーフローは日常的に起きている。コンピューターの飛躍的發展により、こうしたデータの処理も標準的となりつつある先端のデジタル技術を用いて対応可能になりつつあるが、ネットワークでの転送速度など技術的發展の限界との競争になっている。

4.4 結晶構造解析計算と原子モデル構築と精密化・構造検証

現在の放射光結晶構造解析において、もっとも手間のかかるところは今でも結晶構造解析計算である⁶⁾。一貫した結晶解析計算ができるパッケージがいくつかあり、コンピューターインターフェースとして普通になった GUI による対話的処理インターフェースを備えたものが入手可能である。10年ほど前には大型コンピューターかスーパーコンピューターでなければ不可能であった分子モデルの精密化計算まで、すべての解析がパソコンで可能な時代になった。さらに、グラフィックス技術の進歩で実験位相計算後の電子密の解釈と原子構造モデル構築はパソコンレベルでも D. McRee による XtalView のようにステレオめがねを使ったモデル構築用システムがすでにある。そして、T. A. Jones による 'O' プログラムのように、これまでの解析結果からのモデル構築を支援してくれる部分構造データベースを備えていることが普通となってきている。そして、良好な実験位相がある高分解能での解析では、このモデル構築も A. Parrakis による ARP/wARP などによりほぼ自動的にできるようになりつつある。しかし、中分解能以下でのこうした計算はまだまだ経験に依存している部分が多い。こうした分解能での改良がひとつの中心的挑戦の分野となっている。そしてこれらの一連の計算、モデル構築を、J. Holton による 'ELVIS' のような統合したエキスパートシステムにより自動化する試みも行われている。とはいえ、まだ 3.0 Å 程度前後の原子モデル構築の限界に近い分解能での解析、モデル構築・精密化は、結晶構造解析に対する深い理解に裏打ちされた経験と、繰り返しの試行錯誤が必要な職人的技術がまだ必要である。そして、決定された構造の正確さについての十分な定量的な評価方法はまだない。これまでのところ、経験的に分解能ごとの構造信頼性因子 (R ファクター) と精密化から除外した回折データ (通常 5 から 10%) の構造信頼性因子、フリー R ファクターがある。そして、現在用いられているモデル精密化の計算の精密化パラメーターとなっていないタンパク質ペプチド結合バックボーンの 2 面角の 2 次元分布であるラムチャンドラン・プロットでの評価があるが、これらは必ずしも自動的評価には向いていないので、より定量的な評価方法の研究が進められている。特に、放射光結晶構造解析のもう一つの展開である原子分解能でのタンパク質結晶構造決定の集積により、精密化の時に使われる '理

想構造' モデルによるバイアスのないタンパク質の立体構造パラメーターの統計的解析からより正しい構造プロフィールが見えてくるかもしれない。

こうした必要とされる技術を展望してみると、まだ大きく欠けていることは、精製タンパク質の質、結晶の質、回折の質、位相・電子密度図の質、構造の質とそれぞれの "質の評価" である。これまでのそれぞれの専門家の知恵をプロトコル化してエキスパートシステムを構築することがハイスループット化にとってひとつの道である。質の判断が手順化できてはじめて自動化の第一歩になる。構造ゲノム科学のエアリー合意のひとつは、'構造解析では解析したタンパク質の数を重視するよりその解析結果の質を落とすにはいけない' となっていることから特に最終的タンパク質立体構造の質の評価法の確立は構造が持つ影響力の大きさからことさらに重要である。

5. 理研・播磨研究所での構造ゲノム科学プロジェクト

すでに構造ゲノム科学プロジェクトは世界的な広がりではじまっている (Table 1)⁸⁾。プロジェクトは、アメリカ合衆国では Tom Terwilliger をプロジェクトリーダーとする結核菌プロジェクトなどそれぞれ特徴のある NIGMS/NIH による 7 つのパイロットプロジェクトが昨年の 9 月からはじまっている。この、アメリカ合衆国の構造ゲノム科学プロジェクトは、すでにハーワード・ヒューズ医学研究所による 10 年以上の全アメリカの主要構造生物研究室への大規模の予算配分とエネルギー省による放射光施設への巨額の予算配分によりすでにこの分野での圧倒的基盤の強さの上に今回の NIGMS/NIH による「Protein Structural Initiative」の開始という長期的国家戦略のなかで進んでいる。それ以外にはカナダのオンタリオ・ガン研究所の Structure 2 Function Project やドイツの Udo Heinemann をリーダーとする Protein Structure Factory プロジェクトなどがはじまっており、日本では横山茂之のタンパク質エンサイクロペディアプロジェクトや倉光成紀による高度好熱菌を使った '丸ごと一匹' プロジェクトの構造部分である「ストラクチュローム」が世界に先行してはじまっており、これらをベースとして 13 年度から「理研・構造ゲノム/プロテオミクス推進研究 (RSGI)」が横浜 GSC タンパク質グループと播磨研究所「ハイスループット・ファクトリー」を軸としてはじまった。

大型放射光施設 SPring-8 で「理研・構造ゲノム/プロテオミクス推進研究」の X 線結晶構造解析部門として「ハイスループット・ファクトリー」がはじまったので簡単に紹介する。ハイスループットファクトリーは、放射光構造ゲノム科学を推進する中心として位置づけられており、すでに BL26B1/B2 の 2 本の構造ゲノムビームライン建設が石川哲也を中心にして、ハッチ周りの自動化開発を山本雅貴などが担当してはじまっている。これまでに開発され

Table 1. Structural Genomics Projects in the World <<http://pdb.protein.osaka-u.ac.jp/pdb/strucgen.html>>

アメリカ合衆国 U.S.A.	<p>NIGMS/NIH <http://www.nigms.nih.gov/funding/psi.html></p> <ol style="list-style-type: none"> Berkeley Structural Genomics Center X線結晶構造解析のスピードアップ。 ターゲット：ゲノムサイズのもっとも小さいバクテリア。 <i>Mycoplasma genitalium</i> と病原性の <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, PI: S.-H. Kim (Lawrence Berkeley National Laboratory) The Joint Center for Structural Genomics X線結晶構造解析のハイスループット技術の確立。 ターゲット：線虫, <i>Caenorhabditis elegans</i> と信号伝達に関わるヒトタンパク質およびすべての生物のなかでもっともたくさんのファミリーメンバーを持つタンパク質 PI: I. Wilson (The Scripps Research Institute) The Midwest Center for Structural Genomics タンパク質構造決定にかかるコストを1タンパク質あたり \$100,000から \$20,000にする。 ターゲット：真核, 古細菌, 真正細菌 (Eukarya, Archaea, and Bacteria) のうちで新規フォールドあるいは病原関連を持つタンパク質。 PI: A. Joachimiak (Argonne National Laboratory) New York Structural Genomics Research Consortium 構造ゲノム科学に関わるすべての技術開発。 ターゲット：ヒトおよびそのモデル生物から700のタンパク質構造決定。 PI: S. K. Burley (The Rockefeller University) Northeast Structural Genomics Consortium X線とNMRを使ってショウジョウバエ, 酵母, 線虫を含むモデル生物からの様々なタンパク質構造を決定する。 PI: G. Montelione (Rutgers University) The Southeast Collaboratory for Structural Genomics 結晶構造解析とNMR技術の自動化に注力。 ターゲット：ヒトタンパク質の一部と線虫と原始的な微生物 <i>Pyrococcus furiosus</i> のすべてのタンパク質。 PI: Bi-Cheng Wang (University of Georgia) TB Structural Genomics Consortium ハイスループット構造解析のための技術の最適化と管理するための下支えと結核治療薬開発のための構造と機能のためのデータベース開発。 ターゲット：結核菌 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) の400以上のタンパク質。 PI: T. Terwilliger (Los Alamos National Laboratory)
ドイツ German	<p>Protein Structure Factory タンパク質構造解析のハイスループット技術開発。 ターゲット：ヒトタンパク質, 新規フォールドタンパク質。 PI: Udo Heinemann <http://userpage.chemie.fu-berlin.de/tildepsf/></p>
フランス France	<p>Paris-Sud Yeast Structural Genomics ターゲット：酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) タンパク質の発現と構造決定。 <http://genomics.eu.org/></p>
日本 Japan	<ol style="list-style-type: none"> 理研構造ゲノム/プロテオミクス研究, RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative (RSGI) ターゲット：高度好熱菌 (<i>Thermus thermophilus</i> HB8), マウス, 植物 (<i>Arabidopsis thaliana</i>), ヒト <http://www.rsgi.riken.go.jp/> 生物情報解析センター, Biological Information Research Center (BIRC) ターゲット：膜タンパク質。

つあるフロントエンド・光学系システムをベースにハッチ内のゴニオなどそしてX線検知器には開発中の21 cm × 21 cmの画角を持つCCDシステム(ジュピター), 40 cm × 40 cmの画角を持つ高速大型IPシステムRAXIS Vを採用することが決まっている。ハッチ内での自動化を図るた

めの自動結晶マウントロボットの開発など, 回折測定がビームラインとラボでのX線回折計とで統合した環境により効率的に進められるシステム開発を目指している。膨大な結晶写真/回折イメージの収集を可能とするマス・ストレージについても視野に入れた, 放射光結晶構造解析機能

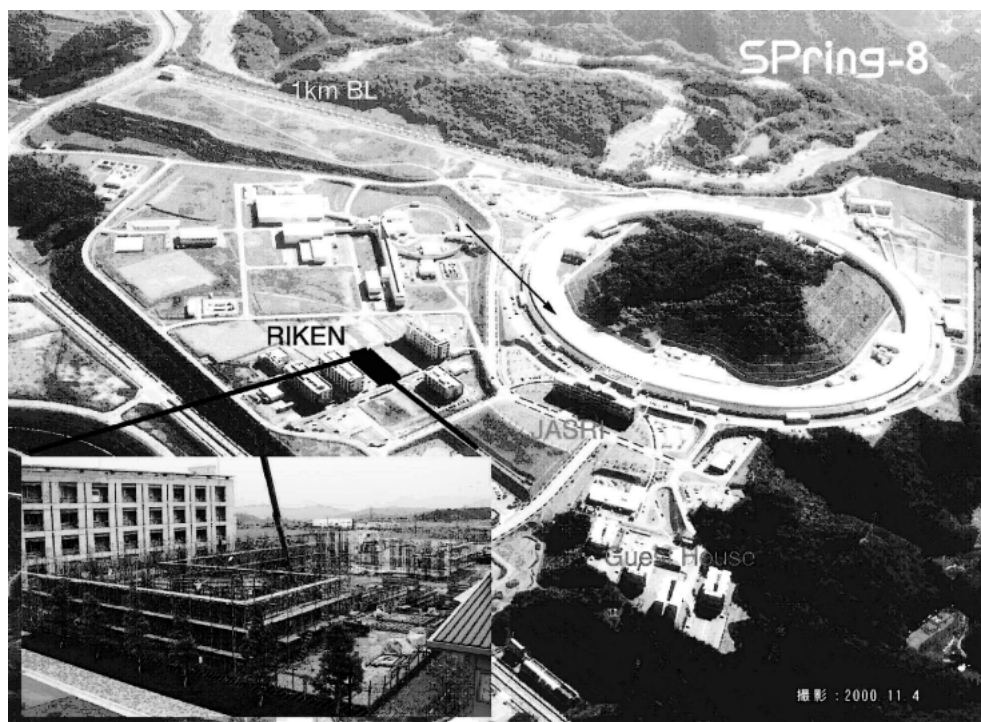


Figure 1. Birdview of SPring-8 campus. Inset photo: High throughput Factory Facility Building under construction on July 9, 2001

がタンパク質生産から結晶構造解析まで完全自動化技術開発を含めて一貫した研究開発体制として運用されるハイスループット棟の建設工事が年内完成を目指して急ピッチに進んでいる。こうした建設ばかりでなく、「発現精製チーム」、「結晶化チーム」、「結晶解析チーム1・2」と「構造情報チーム」の5チーム体制でスタートした。すでにふれた「ストラクチュローム」での成果を移転継承・発展させた高度好熱菌タンパク質発現精製によるタンパク質供給を基礎として、商用結晶化ロボットを利用した結晶化プロトコルの検討とその成果をベースにした自動結晶化・観察ロボットシステムの検討開発なども進めている。これらの進捗管理、実験データ管理のための一貫したデータベースはもちろん、自動結晶解析に向けたシステム開発のための共同研究も含めた体制づくりを進めつつある。

参考文献

- 1) 榊 佳之:「ヒトゲノム・解読から応用・人間理解へ」(岩波書店(新書), 2001).
- 2) W. A. Hendrickson: *TiBS* **25**, 637 (2000).
- 3) 横山茂之企画・編集「特集:ポストシーケンス時代を担う構造ゲノム科学入門:タンパク質の構造・機能解析から創薬応用まで」, *実験医学* **6月号**, **19-8**, 930 (2001).
- 4) 宮野雅司, 熊坂 崇: SPring-8利用者情報, **6-4**, 287 (2001).
- 5) <http://www.nigms.nih.gov/funding/psi.html> (エアリー合意文書などの関連の情報が入手可能)
- 6) 宮野雅司: *放射光* **14-1**, 74 (2001).
- 7) T. Smith ed.: *Nature Struct. Biol.*, *Struct. Genomics Suppl* **7**, 927 (2000).
- 8) <http://pdb.protein.osaka-u.ac.jp/pdb/strucgen.html> (現在の構造ゲノム科学のプロジェクト, 関連ベンチャーなどの情報が入手できる)