インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
池口　満徳（横浜市立大学生命医科学研究科・教授）

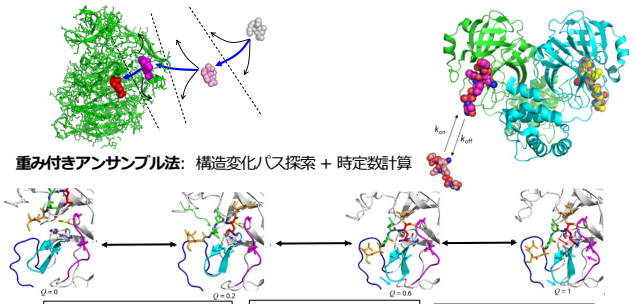
構造生物学データを活用しAIと連携した分子動力学シミュレーション研究

補助事業分担者（所属・職名）
木寺　詔紀（横浜市立大学生命医科学研究科・特任教授）、寺山　慧（横浜市立大学生命医科学研究科・准教授/研究教授）、井上　雅郎（横浜市立大学生命医科学研究科・助教）、森次　圭（大阪公立大学創薬科学研究科・教授）、浴本　亨（大阪公立大学創薬科学研究科・講師）

高度化の主な成果

重み付きアンサンブル法によるプロテアーゼへの基質結合・解離シミュレーション

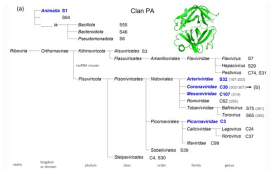
J Chem Inf Model **63**, 240 (2023)



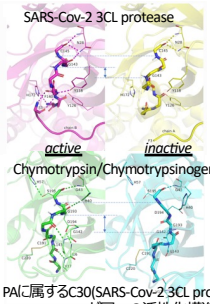
SARS-Cov-2 3CL proteaseのインフォマティクス解析

Biophys Rev **14**, 1473 (2022)

Crystal Structure Ensembleの方法をSARS-CoV-2 3CL proteaseの機能理解に適用した。構造的特徴であるchymotrypsin foldを持つ多様なウィルスのprotease（MEROPS: clan PA）の立体構造を網羅的に調べ、それらproteaseの機能発現機構の共通性、特異性を明らかにした。



Clan PAに属するproteaseの系統関係。SARS-Cov-2 3CL proteaseはC30(コロナウイルス）に属する。青で書かれたものを論文で詳細に議論した

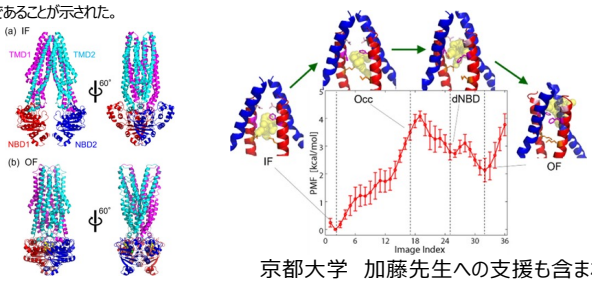


Clan PAに属するC30(SARS-Cov-2 3CL protease)とS1(Chymo- trypsin)が同一の活性化構造変化をするそれぞれ、活性化はS1量化によるN末端の電荷、zymogen activationによるIle16のN末端電荷とのイオン結合によって起こる

ストリング法によるCmABCB1の薬剤輸送過程の解析

J Chem Theory Comput **21**, 9935 (2025)

多剤排出トランスポーターCmABCB1の薬剤輸送と共役した大規模構造変化について、内向型から外向型構造をtargeted MDでつないだパスを初期値として、**string法によってそれを最適化し最小自由エネルギーパスとその自由エネルギー地形**を求めた。さらにRhodamine 6Gを内向型構造にドッキングした構造について同様にstring法を適用し、輸送過程を解析した。その結果、2つのドメイン（TMD/NBD）が閉じたOccluded状態ではなく、薬剤が入り込む疎水性のAHN領域が2量体間のNBD結合に伴い壊れることが、非特異的な薬剤輸送の律速段階であることが示された。

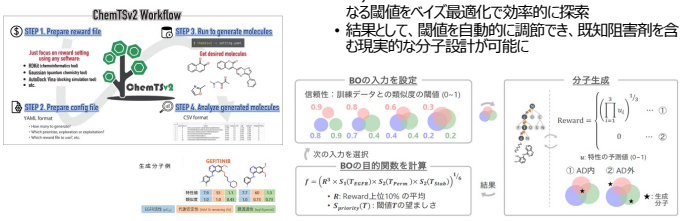


京都大学　加藤先生への支援も含まれる

分子生成手法ChemTSの高度化と予測信頼度を考慮した多目的最適化

WIREs Comput. Mol. Sci. e1680 (2023)
Nature Comm **16**, 2405 (2025)

- ChemTSv2の高度化
  - ChemTSを整備・高性能化 公開
- 改善点
  - 高速化(昨年度より4倍程度)・大規模並列可能
  - ファーマコフォアによる評価関数等の新規実装
- 予測信頼度を考慮した多目的最適化
  - 予測モデルによる活性・物性値予測は適用範囲が限定
  - 特に複数項目の場合は、適用範囲の設定が困難
- 提案手法
  - 各予測モデルごとに信頼度(適用範囲)をパラメタ化(閾値)し、全ての項目で適用範囲内かつ予測値自体も高くなる閾値をベイズ最適化で効率的に探索
  - 結果として、閾値を自動的に調節でき、既知阻害剤を含む現実的な分子設計が可能に

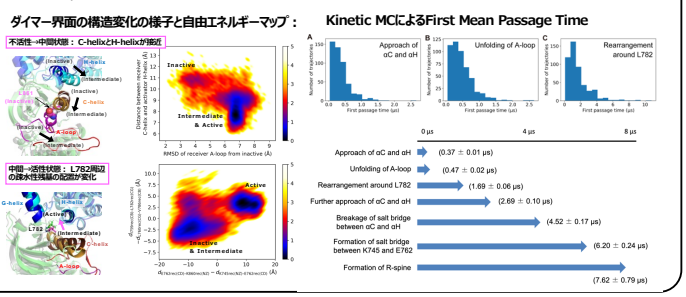


マルコフ状態遷移モデルを用いた上皮成長因子受容体キナーゼの活性化メカニズムの研究

J Chem Inf Model **64**, 3884 (2024)

上皮成長因子受容体(EGFR)キナーゼがダイマーを形成してレシーバー側のキナーゼが活性状態へと構造変化するメカニズムをMD計算と**マルコフ状態遷移モデル(MSM)**を用いて調べた。

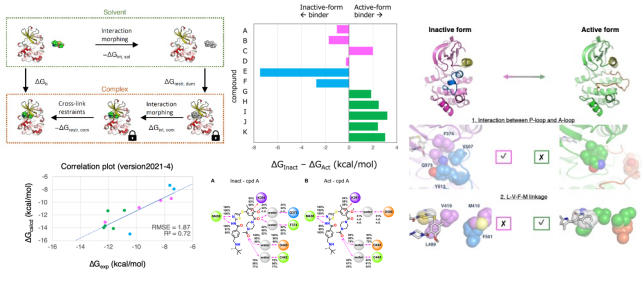
MD計算は**「富岳」**にて実施。活性化過程の最小自由エネルギー経路をストリング法で決定し、その経路を中心に計134.4 μsのMDトラジェクトリをサンプリングしてMSMを構築した。



ITK阻害剤の構造選択性の分子動力学解析

J Chem Inf Model 63, 7860, (2023)

Interleukin-2-inducible T-cell kinase(ITK)は細胞受容体の下流で作用するキナーゼで、自己免疫疾患、癌、炎症などの創薬標的である。活性型に結合する阻害剤より、不活性型に結合する阻害剤のほうが、kinaseの選択性に優れていることが知られており、阻害剤の構造選択性の解明が重要である。**絶対結合自由エネルギー計算**とMD計算により、阻害剤の構造選択性を予測し、その分子メカニズムを解明した。



今後の発展

- シミュレーション手法とAI技術の連携をさらに進め、生体分子の機能解明と創薬研究に役立つ計算基盤の構築を目指す。
- 実験データとの連携・検証を通じて解析手法の信頼性を高め、適用できる標的や課題の幅を広げていく。
- 学内外の研究グループとの共同研究を推進し、成果の社会実装につなげる。