インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
河野　秀俊（QST量子生命科学研究所・副所長）

ウェットデータとドライデータの統合解析による分子モデリング支援

補助事業参画者（所属・職名）
櫻庭　俊（QST量子生命科学研究所・チームリーダー）、松本　淳（QST量子生命科学研究所・主幹研究員）、石田　恒（QST量子生命科学研究所・上席研究員）
Amarjeet Kumar（ QST量子生命科学研究所・研究員）、Chan Wai Soon（QST量子生命科学研究所・研究員）

概要

実験（ウェット）データと計算（ドライ）データを統合した分子モデリングにより、タンパク質複合体、抗体、核酸との相互作用解析、アミロイド線維形成機構などを対象に、分子動力学（MD）シミュレーション、統合的構造モデリング（Integrative structural modeling）、自由エネルギー計算を組み合わせた支援を行っている。これまでの支援成果は、JACS、Science Signaling、ACS Nano、Cell Chem Biolなどの国際誌に発表している。

並行して、融合タンパク質の設計プロトコル確立、実験データを取り込んだ超分子複合体モデリングの高度化、自由エネルギー計算ツール「FEP-suite」の開発・公開など、支援手法自体の高度化にも取り組んでいる。具体的には、

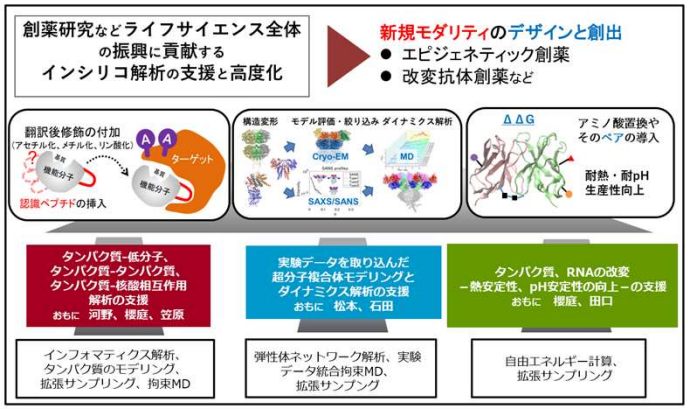
(1) 複合体構造探索プロトコル　高温構造探索（アニーリング法）＋短時間MDによる複合体構造探索プロトコルを確立し、支援課題に適用（JACS誌）　触媒反応に必須な非天然アミノ酸含有ペプチドの力場を整備

(2) 構造モデルの信頼度評価・探索効率化　SAXS・SANSデータからベイズ推定でモデル構造の信頼度を評価する手法を開発、効率的コンフォメーション探索法GEPSと高速静電計算ZMMの併用可能性を検証し、併用条件とZMM固有の適用限界（長距離静電反発の過小評価）を解明（J. Comp. Chem.誌）、Boltz-2（AlphaFold2/3クローン）にテンプレート情報埋め込み機能を追加し、実験協調型モデリングを実現

(3) FEP-suite開発・展開　自由エネルギー計算ツール「FEP-suite」を2022年度末にGitHub公開、東京大学・筑波大学・名古屋大学・京都大学・九州大学・JCAHPC・北海道大学・大阪大学の各スーパーコンピュータへ移植完了、国内外の大学・研究機関からstar・forkを獲得、企業からの問い合わせ・実利用例あり、資源割付付きbandit問題手法（successive halving）導入により、良好な変異体探索の計算時間を約1/10に短縮し、抗ジベレリン抗体の安定化支援に応用し、実際に安定性向上を達成

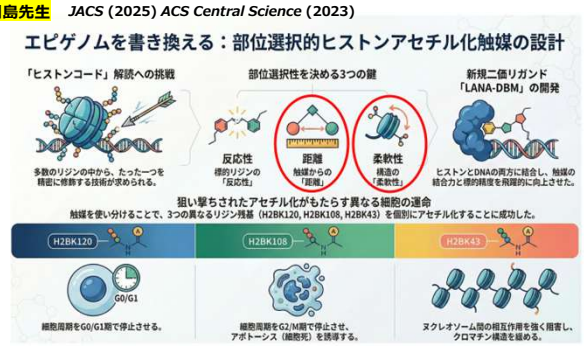


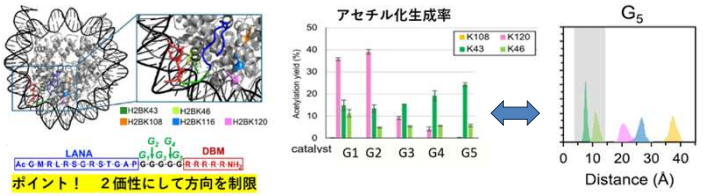
支援の内容



ヌクレオソームとリガンドの相互作用解析

東大、川島先生　*JACS* (2025) *ACS Central Science* (2023)

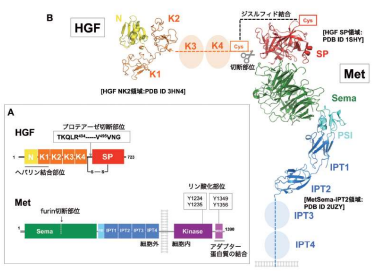


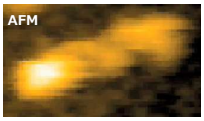


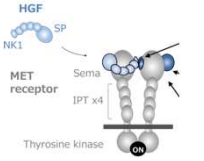
MET receptor ダイマー構造のモデリング

金沢大　松本先生　*ACS Nano 2025, http://doi.org/10.1021/acsnano.4c17358*

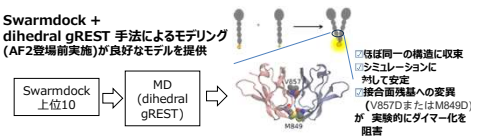
HGF(肝細胞増殖因子)- Met (細胞膜貫通型受容体チロシンキナーゼ)シグナル伝達経路
キナーゼの異常活性化 → がんの進展阻害剤の開発



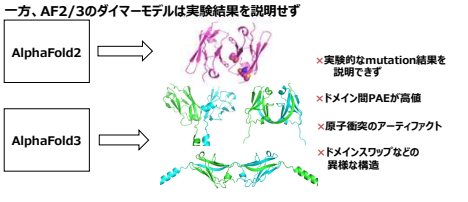


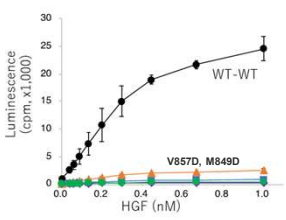


Swarmdock + dihedral gREST 手法によるモデリング
(AF2登場前実施)が良好なモデルを提供



一方、AF2/3のダイマーモデルは実験結果を説明せず





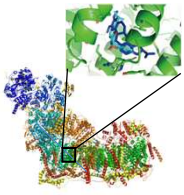
リガンド候補-分子複合体との結合構造の予測

がん研、斎藤先生　*Science Signaling*　(2024)

グリセオリンIがミトコンドリア阻害を起こし、**トリプルネガティブ乳がん**（他の乳がんに比べて**増殖が速い、転移しやすい、再発リスクが高い**）に対して有効であるが、実際にミトコンドリア呼吸器系複合体Ⅰに結合しうるのか、モデリングで検証した。

- 羊のタンパク質（ミトコンドリア、呼吸器系複合体Ⅰ）の構造をもとに、構造未知のヒトのタンパク質をモデリング
- 複数のリガンドのドッキング解析
- リガンド（グリセオリン）の結合位置の候補を提案
- 結合位置から考えられる複合体の阻害機構を議論

ミトコンドリア阻害剤（グリセオリン）とPARP（ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ）阻害剤の併用は、トリプルネガティブ乳がんに効果的で、新しい治療法となる可能性



抗ヘルペスウイルス薬が働く仕組みを原子レベルで解明

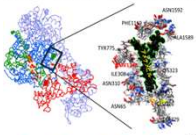
横市大、仙石先生　*Cell Chem Biol*　(2026)

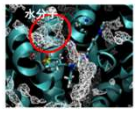
ヒト感染ウイルス特有の**ヘリカーゼ-阻害剤の電顕構造**にもとづくヘリケース機能の発現・阻害**機構**の解明

2つの阻害剤アメナメビルとプリテリビルの結合様式の違いは、配意する水分子によることがシミュレーションにより明らかになった

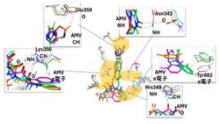
実験と計算を組み合わせ、次世代抗ウイルス薬開発への道を開く

MDによる阻害剤結合部位周辺の構造クラスター解析と水和構造解析

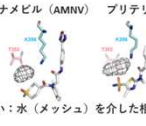




FMOによる相互作用解析
（インシリココラボ連携、福澤先生）



アメナメビル（AMNV）　プリテリビル（PTV）



違い：水（メッシュ）を介した相互作用

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。