# インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
関嶋　政和（東京科学大学情報理工学院・准教授）

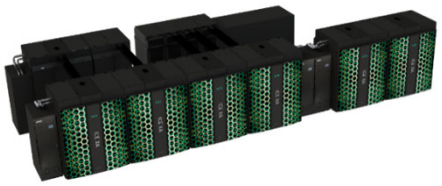
# スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションとAIに基づく創薬・生命科学の支援

補助事業分担者（所属・職名）
石田　貴士（東京科学大学情報理工学院・教授）、大上　雅史（東京科学大学情報理工学院・准教授）、安尾　信明（東京科学大学物質理工学院・特任講師）
柳澤 渓甫（東京科学大学情報理工学院・准教授）、遠藤　敏夫（東京科学大学情報理工学院・教授）

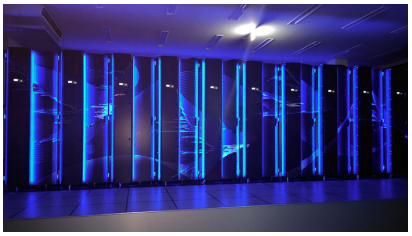
## 概要

### 東京科学大TSUBAMEスパコンの創薬支援分野における利活用支援

スーパーコンピュータTSUBAMEを管理・運営する学術国際情報センターと連携して、TSUBAME3及びTSUBAME3の計算資源とソフトウェア資源の提供を行っている。TSUBAME 3においては、利用するソフトウェアに関係する環境設定を簡易化するmoduleコマンドの採用により、一般の利用者にとってスーパーコンピュータの利用が簡便になっている。TSUBAME 3では、分子シミュレーションや機械学習に必要な計算機資源、および各種ソフトウェア（量子化学計算プログラム：Gaussian, GAMESS, 分子動力学計算プログラム：Amber,　NAMD, GROMACS、さらにディープラーニングライブラリのCaffe, Chainer, TensorFlow）の提供が行ってきた。
TSUBAME4においても、本課題でもAmber, Gromacs, GAUSSIAN, AlphaFold3など創薬・生命科学領域に重要なプログラムの導入とアップデートへの対応している。また、年々厳しくなる外為法の規制の中で外国籍研究者の利用について、学内の国際コンプライアンス支援室国際連携推進アドバイザーに説明を行い、一定の整理を行った。引き続き外国籍研究者については丁寧な対応を行っていきたいと考えている。



TSUBAME3



TSUBAME4

## 支援の内容

**インシリコスクリーニングおよび相互作用様式決定**
インシリコスクリーニングおよびタンパク質と低分子化合物との相互作用様式の推定を支援する。タンパク質-リガンドドッキング構造を畳込みニューラルネットワークで学習し活性予測を行うVisINet（特開2020-123189）などの独自ツールを有し、製薬企業との共同研究でも活用している。また、MDシミュレーションに基づくSARS-CoV-2 Main proteaseのファーマコフォア解析（Yoshino et al. Sci Rep, 2020）の実績を有する。当年度は、標的タンパク質に対するバーチャルスクリーニングと相互作用様式決定を支援するとともに、拡散モデルを用いた、標的ポケットとの相互作用を保持する分子生成技術も導入する。製薬企業との共同研究等でヒット化合物を同定した経験を活かし、実用性の高い支援を提供する。

**中分子モダリティに関する創薬支援**
ペプチドに代表される中分子モダリティは、PPIなど低分子では標的化が難しい創薬標的への展開が期待される一方、細胞膜透過性の低さが課題である。大規模拡張サンプリングMDにより100件超のペプチドの膜透過性予測を実現し（Sugita et al. JCIM, 2021; 特許7057003）、膜透過性を考慮した設計技術を確立している。また、CycPeptMPDB（Li et al. JCIM, 2023）に基づく深層学習法CycPeptMP（Li et al. Brief Bioinform, 2024）により、高速な膜透過性予測が可能である。当年度はこれらを活用して膜透過性評価を支援するとともに、深層学習による血漿タンパク質結合率予測CycPeptPPB（Li et al. Bioinformatics, 2022）を用いたADME特性評価も提供する。

**立体構造予測に基づく天然変性領域予測と複合体モデリング**
立体構造をはじめとするタンパク質予測技術は、構造ベース創薬において重要である。当年度は、最新の立体構造予測、天然変性領域予測、タンパク質間相互作用（PPI）予測、複合体構造予測を支援する。MEGADOCK、PrDOS-CNF、P3CMQA、AlphaFold2、AlphaFold3などを活用し、ウェブサーバによる予測に加えて、AlphaFoldの大量実行など要望に応じた解析を提供する。さらに、高度化研究で開発した高精度PPI予測技術SpatialPPI（Hu and Ohue, Comput Struct Biotechnol J, 2024）およびSpatialPPIv2（Hu and Ohue, Comput Struct Biotechnol J, 2025）を活用した支援も行う。

## 支援の成果

京都大学・牟安峰助教らによる遺伝性骨髄不全症候群（ファンコニ貧血およびADDS）に対する治療標的探索について、複製ストレス応答因子SLFN11を標的としたバーチャルスクリーニングの支援を開始した。SLFN11はRNA/ssDNA結合を介して停止複製フォークの分解に関与することから、本支援ではRNA結合サイトを標的領域として設定した。既報のSLFN11構造（PDB ID: 9GMW, 9GMX, 7ZES）を参照構造として用い、Fpocketにより核酸結合面上の結合ポケットを抽出した。化合物ライブラリにはAMED BINDS経由で利用可能な東京大学創薬機構ライブラリ（約21.4万化合物）を用い、Schrödinger Glide-SPによるドッキングスクリーニングを実施している。上位化合物については、Cresset Flare AFEPを用いた絶対結合自由エネルギー（ΔG）計算による再評価を行う計画であり、1化合物あたり約100 GPU時間を要するため、当面は50化合物程度を対象とする。in vitro評価で活性が確認されたヒット化合物については、分子生成AIによる誘導体展開を行い、ドッキングおよびΔG計算を反復することで最適化を進める予定である。

**演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。**