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）

高度化における研究背景・目的

Convolutional Neural Networkで実装されている画像認識技術を用いたインシリコスクリーニング手法(特開2020-123189(P2020-123189A))を最新のVision Transformerで構築しなおすことで、さらなる高精度化を目指す。また、拡散モデルを用いることで、タンパク質の立体構造と、ポケットとリガンド間の相互作用を再現する化合物生成モデルの開発を目指す。さらに、タンパク質―リガンド間相互作用を明示的に制約条件として扱うことで、重要な相互作用を維持したまま三次元分子構造を生成可能な拡散モデルDiffPharmaを開発した。本手法では、水素結合や疎水性相互作用を「interaction particle」として三次元空間上に表現し、E(3)-equivariant graph neural networkを基盤とした条件付き拡散モデルにより、相互作用情報を保持した分子生成を可能とすることで、構造ベース創薬における新たなファーマコフォアモデリング基盤の構築を目指す。

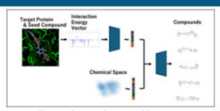
高度化の成果

Mothra（強化学習）



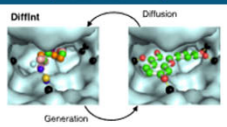
薬効・毒性・合成容易性を同時最適化する多目的分子生成モデル (*JCIM* 2024)

IEV2Mol（VAE）



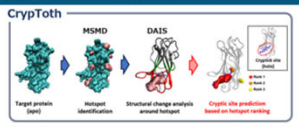
ドッキング由来の相互作用エネルギー相互作用エネルギーベクトル（IEV）を学習し、標的に適した分子を生成 (*JCIM* 2024)

DiffInt（拡散モデル）



水素結合ネットワークとポケット形状を考慮した分子生成モデル (*JCIM* 2024)

CrypToth（共溶媒MD）



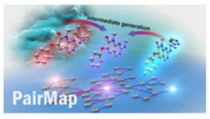
隠された結合部位(クリプティックサイト)を推定し新規標的を発掘 (*JCIM* 2025)

ALLM-Ab（抗体設計AI）



言語モデルと能動学習により、抗体の親和性・安定性を同時最適化 (*JCIM* 2025)

PairMap（自由エネルギー計算）

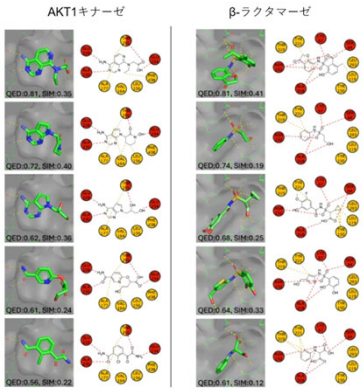


中間構造の自動挿入により自由エネルギー摂動計算を高精度化 (*JCIM* 2025)

タンパク質との相互作用を保持した3次元分子生成AI「DiffPharma」

構造ベース創薬では、薬候補分子が標的タンパク質の結合ポケットに適合するだけでなく、水素結合や疎水性相互作用などの重要な分子間相互作用を形成することが重要である。
近年、生成AIを用いたde novo分子設計が盛んに研究されているが、既存手法ではタンパク質との結合様式を十分に保持した分子生成が困難であった。

タンパク質との重要な分子間相互作用を制約として利用し、結合様式を保持したまま新規化学構造を3次元空間上で生成するAI「DiffPharma」を開発



DiffPharma
DiffPharmaは、タンパク質の結合ポケット内で拡散モデルにより直接3次元分子を生成する。
水素結合や疎水性相互作用を「相互作用粒子」として空間上に配置し、それらを条件として分子生成を行うことで、
•結合ポケットへの形状適合
•重要な分子間相互作用の形成
を同時に満たす分子設計を可能とした。
さらに、タンパク質―リガンド、水素結合、疎水性相互作用をそれぞれ学習する複数のニューラルネットワークを統合し、複数の相互作用条件を考慮した分子生成を実現した。

今後の展開
•π−π相互作用など、より多様な分子間相互作用への拡張
•ADME・物性を含む多目的最適化との統合
•実験評価と組み合わせたヒット・リード創出への応用

今後の発展

スーパーコンピュータによる大規模シミュレーションとAIを統合し、タンパク質構造・動態、分子間相互作用、結合自由エネルギー、ADME・物性を横断的に扱う創薬基盤へ発展させる。分子生成から評価・選抜までを一体化するとともに、実験検証との反復により、実用的なヒット・リード創出の加速を目指す。