

令和4年度高性能汎用計算機高度利用事業
「富岳」成果創出加速プログラム
「プレシジョンメディスンを加速する創薬ビッグデータ統合
システムの推進」
成果報告書

令和5年5月30日
国立研究開発法人理化学研究所

奥野 恭史

目次

1. 補助事業の目的.....	- 1 -
2. 令和4年度（報告年度）の実施内容.....	- 1 -
2-1. 当該年度（令和4年度）の事業実施計画.....	- 1 -
2-2. 実施内容（成果）.....	- 3 -
2-3. 活動（研究会の活動等）.....	- 41 -
2-4. 実施体制.....	- 42 -
別添1 学会等発表実績.....	-43-

補助事業の名称

「富岳」成果創出加速プログラム

プレジジョンメディシンを加速する創薬ビッグデータ統合システムの推進

1. 補助事業の目的

重点課題1で「富岳」のために開発してきた GENESIS、創薬ビッグデータ統合システムを用いることで、患者由来の遺伝子多型・変異が、タンパク質の構造やダイナミクスに与える影響を分子シミュレーションにより明らかにする。これによって得られる分子レベルでの病態解明・薬剤反応性・薬剤設計に関する知見を臨床現場、創薬現場に提供することで、プレジジョンメディシンの加速を目指す。

2. 令和4年度（報告年度）の実施内容

2-1. 当該年度（令和4年度）の事業実施計画

(1) 分子病態解析

①動的構造機能解析（横浜市大・池口）

本研究課題では、キナーゼやその他の希少疾患関連タンパク質を対象として、変異導入による立体構造変化、構造ダイナミクスの変化を研究する。令和4年度は、希少疾患関連タンパク質2種類の大規模分子動力学計算から構築したMSMから、大規模構造ダイナミクスの解析を完了する。また、200種類の変異体MDを完了し、変異導入に伴う構造変化ダイナミクスおよび活性化過程への影響を推定する。

②タンパク質活性予測（京大理・林）

ハイブリッドQM/MM自由エネルギー法であるQM/MMRWFE-SCF法を適用し、キナーゼのリン酸化反応解析、及び共有結合型阻害剤の反応性に関する計算を行う。令和4年度には、キナーゼのリン酸化反応に関しては、キナーゼ-基質ペプチド複数ペア、また共有結合型阻害剤の反応性計算に関しては、キナーゼ変異体-阻害剤複数ペアのプロダクト計算を行う。

(2) 薬剤反応性推定

①結合自由エネルギー計算（京大医・奥野）

Virtual ligand法、MP-CAFEE法やMutationFEP法を適用し、がんゲノムで観測された各種変異に対して、キナーゼタンパク質と非共有結合型阻害剤やATPとの結合自由エネルギーを推定することで、各種変異型キナーゼと薬剤との反応性を見積もり、各種変異に対して最適な薬剤選択を可能にする。令和4年度も前年度に引き、「富岳」によるプロダクトランを実施し、キナーゼ-変異体-薬剤/ATP数百ペアについて結合自由エネルギーの計算を完了する。

②結合経路・ポーズ推定（理研BDR・杉田）

本課題では、重点課題1で開発したgREST/REUS法を適用し、がんに関連するキナーゼと阻害剤の結合に対して、X線結晶構造などで観測しうる最安定な結合ポーズだけでなく、準安定的・過渡的なポーズを含めた複数の結合ポーズと、それらに至る結合経路を自由エネルギー地形に基づいて特定する。さらに、阻害剤との結合だけでなく、基質タンパク質（ペプチド）の結合ポーズを特定して、特異性の高い阻害剤の創出を目指す。令和4年度には、キナーゼ-基質ペプチド複数ペアの計算を行い、結合ポーズと結合経路を特定することを目標とする。

③結合速度論解析（東工大・北尾）

PaCS-MD/MSM法を用いて、キナーゼと阻害剤などの結合や解離の過程を詳しく調べ、結合のメカニズムを明らかにする。令和4年度は、「富岳」によるキナーゼ-基質ペプチド複数ペアについて計算を実行する。

(3) 薬剤分子設計

①低分子デザイン (筑波大・広川)

重点課題1で構築した、MD計算と標的タンパク質モデリングおよびドッキング計算法を融合したSBDD技術とChemTSによるデノボデザインを可能にする「創薬ビッグデータ統合システム」を用いて、薬剤耐性キナーゼを回避する低分子デザインおよび希少疾患関連タンパク質を標的とした低分子探索とデザインを行う。令和4年度も前年度に引き続き、「富岳」によるプロダクトランを実施し、希少疾患関連タンパク質変異体数百種について低分子設計を完了する。

②抗体医薬デザイン (東大先端研・山下)

これまで「京」コンピュータを活用して構築した大規模MDシミュレーション技術を駆使して、タンパク質抗原が変異することによる抗体医薬品薬効への影響の予測を可能にしていく。さらに、抗原-抗体相互作用が低下する抗原変異に対して、抗体改良によって再び抗原との相互作用が回復できないかをMDシミュレーションに基づき推定する。令和4年度も、前年度に引き続き、「富岳」によるプロダクトランを実施し、抗原-抗体二重変異体計算を数十種の計算を行う事で、抗原-抗体相互作用解析を実施する。

(4) AI・データサイエンス・社会実装基盤

①疾患ゲノム構造機能データベース (京大医・鎌田)

本研究は、京都大学大学院医学研究科で開発している日本人の疾患関連ゲノム情報(遺伝子多型・変異)を集積するデータベースMGeND (Medical Genomics Japan Variant Database)において、明確な疾患との関連が同定されていないゲノム情報を標的タンパク質の探索に活用することを目的としている。令和4年度には、他の研究チームが「富岳」でプロダクトランを行った計算結果(タンパク質安定性、薬剤結合定数、解離速度定数など)をデータベースとして公開することで、世界中の臨床家や研究者に情報提供し、Precision Medicineの発展に資する。

②AI・シミュレーション融合 (横浜市大・寺山)

(3) ①低分子デザインと連携し、これまで開発してきたChemTS等のAIを用いた新規分子生成手法を用いてターゲットタンパク質に対する分子設計を実施する。令和4年度は、他チームと連携して複数のターゲットタンパク質を設定し、より実現可能性の高い化合物設計のために多目的最適化などを取り入れつつ、一千万化合物規模の分子設計を実施する。

③創薬ビッグデータ統合システム (理研・本間)

神戸医療産業都市推進機構の分子シミュレーションGUIであるK4や京都大学と理研のAI構築インターフェイスKnime-GCNに基づいて、計算時間のかかるシミュレーションやAIのハイパーパラメータ最適化について「富岳」と連携できるプラットフォームを構築する。構築しつつあるプラットフォームについては、ライフインテリジェンスコンソーシアム、FMO創薬コンソーシアムの製薬企業10社以上と連携して予備的な利用を行い、フィードバックを行う。令和4年度は、FMO法によるタンパク質構造のエネルギー最適化計算のアルゴリズムの効率化を行い、「富岳」を利用した量子化学的に妥当な構造の発生を行うシステムを構築する。引き続き、「富岳」を使ったAI用のFMOデータセット構築を効率的に行うことで、シミュレーションデータに基づいたAI構築を推進する。

(5) プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくための会議を適宜、開催する。プロジェクト内の研究の進捗状況および成果の発表のためのワークショップ等を開催する。

最終年度となる令和4年度は、上期の成果を発表する「成果創出ワークショップ」(9月頃)、3年間の成果を発表する「富岳成果創出創薬活用ワークショップ」(3月頃)開催する。新型コロナウイルスの状況によりオンライン開催、可能であればオンサイトで開催する。

プロジェクトで得られた成果については学会発表等により、積極的に公表する。また、他のプロジェクトとの連携などにより、効率的・効果的な研究の推進を行う。

2-2. 実施内容（成果）

(1) 分子病態解析

① 動的構造機能解析（横浜市立大学生命医科学研究科 池口 満徳）

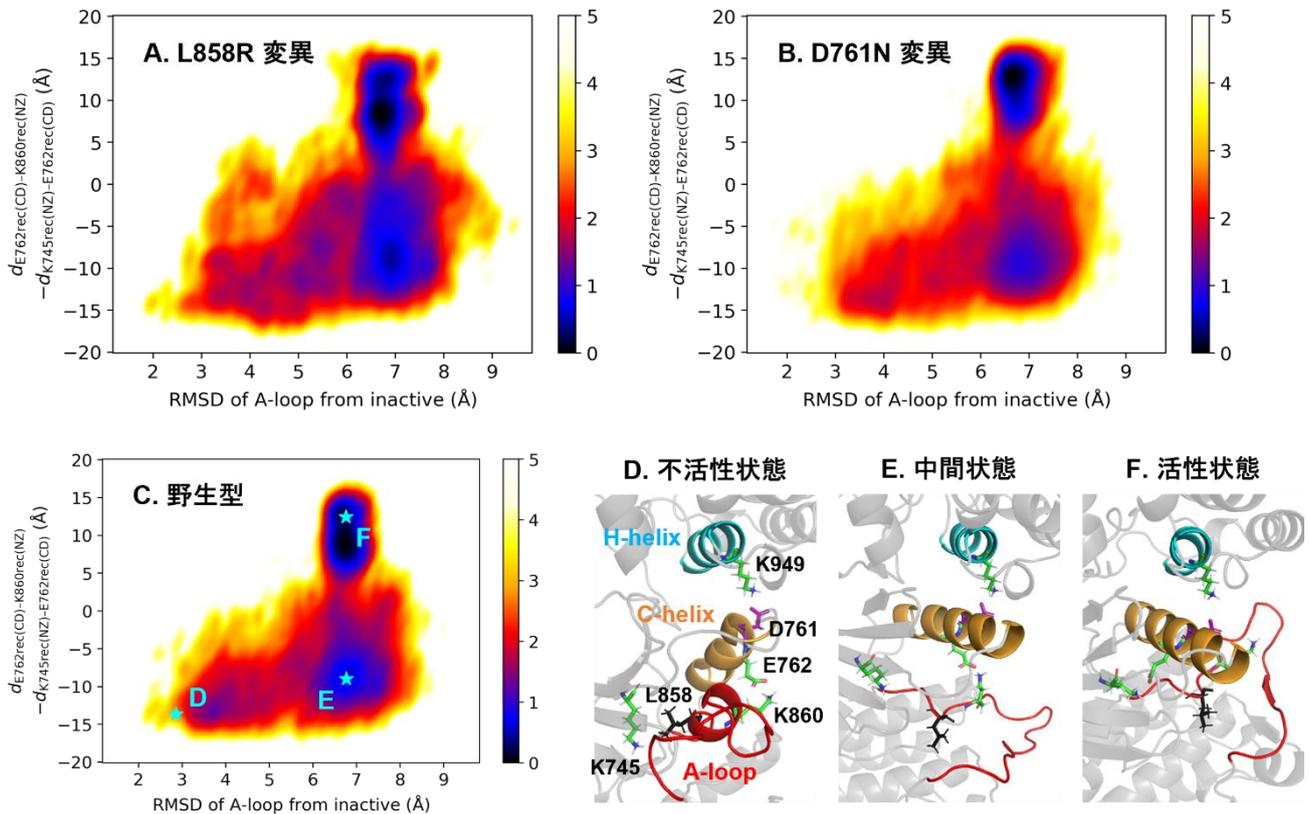
令和4年度は、スーパーコンピュータ「富岳」にて、肺がん等複数のがんと関連性が報告されている上皮成長因子受容体(EGFR)キナーゼ変異体の大規模分子動力学(MD)計算およびそれら結果の解析を完了した。具体的には、病原性との報告があるEGFRキナーゼドメインの変異体2種類(L858RとD761N)について、大規模構造サンプリングMDからマルコフ状態遷移モデル(MSM)を構築し、それらの構造ダイナミクスを解析した。また、臨床で報告されたEGFRキナーゼドメインの変異体120種類と膜外ドメインの変異体100種類の計220種類の変異体についてMD計算を完了した。更に、これら変異体のMDトラジェクトリと野生型のMDトラジェクトリを比較・解析することで、変異導入による構造変化ダイナミクスおよび活性化過程への影響を推定した。これら研究内容および成果の詳細を以下に記載する。

(i) MSMを用いたEGFRキナーゼドメイン変異体の構造ダイナミクス解析

EGFRの活性化では、細胞内のキナーゼドメインがアシンメトリックダイマーを形成し、レシーバー側のキナーゼが活性化する。このキナーゼが活性化する際にはactivation loop(A-loop)とC-helixと呼ばれる部位の構造・配置が大きく変化する。また、不活性状態ではGlu762とLys860の間で塩橋が形成されるのに対して、活性状態ではLys745とGlu762の間の塩橋に切り替わる。本研究課題では令和3年度までに、MSMを用いたEGFRキナーゼ野生型の構造ダイナミクス解析から、EGFRキナーゼ活性化過程では、A-loopの構造変化に続いてC-helixの配置の変化および塩橋の切り替えが起こり、不活性状態と活性状態の間にはA-loopの構造のみが活性状態へと遷移した、準安定の中間状態が存在することを明らかにした。そこで、病原性との報告があるL858RとD761Nの2種類の変異を導入したEGFRキナーゼのアシンメトリックダイマー構造に対して野生型と同様の構造ダイナミクス解析を行い、これら変異の導入による構造ダイナミクスへの影響を明らかにした。

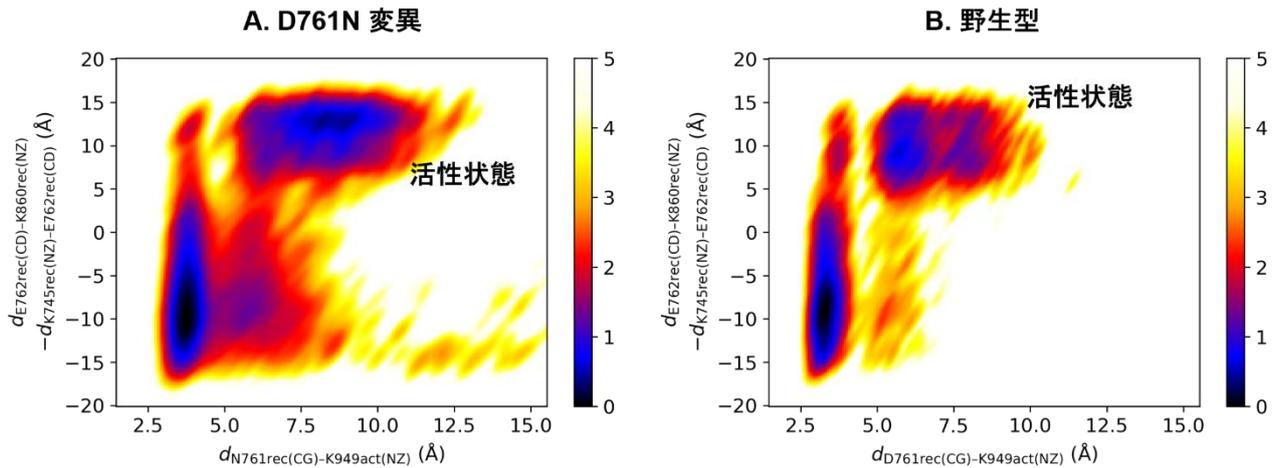
令和3年度に実施した構造変化経路探索MD(String法)から得られたEGFRキナーゼ野生型の不活性構造と活性構造を繋ぐ最小自由エネルギー経路に基づいて、変異体2種類のMSM構築に必要な大量のMDトラジェクトリをサンプリングした。具体的には、L858R変異体については、最小自由エネルギー経路上の32構造にL858R変異を導入し、各構造について長さ420 nsのMD計算を10回ずつ実施して計134.4 μsのトラジェクトリを取得した。D761N変異体についても同様の手順で計134.4 μsのトラジェクトリを取得した。これらのMD計算は、MD計算ソフトGENESISを用いて実施した。2種類の変異について、取得したトラジェクトリ群からMSM解析を実施すると、L858R変異は1,998個のマイクロ状態から、D761N変異は1,995個のマイクロ状態からMSMを構築できた。

各マイクロ状態の自由エネルギーを計算し、マイクロ状態を構成するキナーゼ構造の特徴量について自由エネルギー平面をプロットした(図(1)-1)。この図では、比較対象の野生型の自由エネルギー平面(C)および不活性・中間・活性状態の代表的な構造(D, E, F)も示している。これらの自由エネルギー平面全てにおいて、活性状態(図(1)-1Cでは点F近傍)が自由エネルギー最安定となっており、不活性状態(点D近傍)からの活性化では、A-loopの構造変化(X軸正方向への遷移)によって中間状態(点E近傍)へと構造変化した後、塩橋が切り替わって(Y軸正方向への遷移)活性状態へと至ることが示されている。図(1)-1に



図(1)-1: MSM 解析から得た自由エネルギー平面(A, B, C)と三状態の代表構造(D, E, F)。A: L858R 変異体の自由エネルギー平面。X 軸は不活性状態を基準とした A-loop の平均二乗偏差(RMSD)。Y 軸は活性化で切り替わる塩橋を形成する残基間距離の差(活性状態では正となる)。自由エネルギーの数値を示すカラーバーの単位は kcal/mol。B: D761N 変異体の自由エネルギー平面。C: 比較対象である野生型の自由エネルギー平面。また、野生型の自由エネルギー平面上の三点(D, E, F)の構造をそれぞれ不活性、中間、活性状態の代表構造として示している。これらの構造図では、L858R の変異が入る Leu858 を黒色、D761N の変異が入る Asp761 を紫色のスティックで表示している。図中の H-helix と Lys949 残基はアクティベーター側の EGFR キナーゼのものである。

において、L858R 変異(A)と野生型(C)を比較すると、L858R 変異では野生型と比べて中間状態が安定化しており、野生型の場合に見られる不活性状態(点D近傍)の自由エネルギー極小領域が消失している。L858R が A-loop の変異であることを考慮すると、この変異は不活性状態の A-loop 構造を不安定化させ、中間状態への遷移を促進させることを MSM 解析から明らかにできた。同様に D761N 変異(図(1)-1B)と野生型(C)の自由エネルギー平面を比較すると、D761N 変異では不活性・中間状態の両方が野生型と比べて不安定化、すなわち活性状態が安定化している。D761N 変異による影響をより詳細に解析するために、別の特徴量について自由エネルギー平面をプロットした(図(1)-2)。これらの自由エネルギー平面では、X 軸は D761N 変異が入るレシーバーキナーゼの 761 番目の残基とアクティベーターキナーゼの Lys949 の側鎖間距離、Y 軸は図(1)-1 と同じである。野生型の自由エネルギー平面(図(1)-2B)から、自由エネルギー安定な活性状態では Asp761 と Lys949 の側鎖間距離(X 軸の数値)が大きくなっていることが分かる。一方の D761N 変異(図(1)-2A)では、活性状態でなくても Asn761 と Lys949 の側鎖間距離が大きい構造が安定化している。図(1)-1B も考慮すると、野生型では Asp761 と Lys949 の間の塩橋が不活性・中間状態の安定性



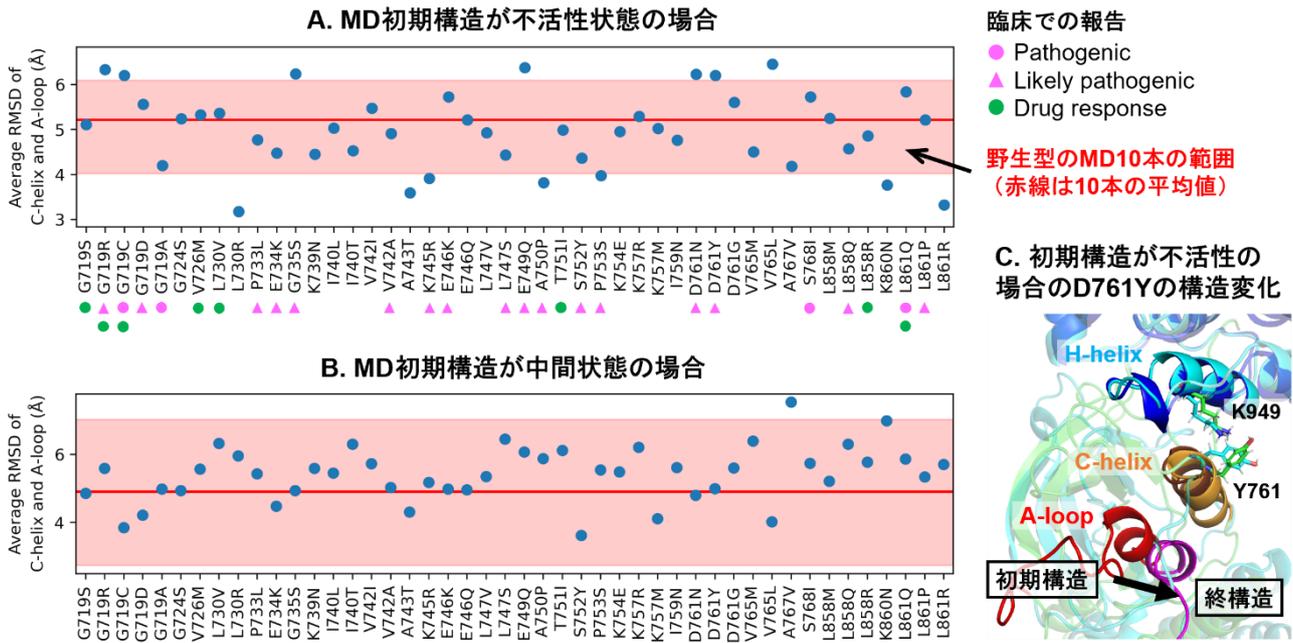
図(1)-2: D761N 変異の導入による影響が顕著な自由エネルギー平面。A: D761N 変異体の自由エネルギー平面。B: 野生型の自由エネルギー平面。これらの平面では、X 軸はレシーバーキナーゼの 761 番残基とアクティベーターキナーゼの Lys949 の側鎖間距離、Y 軸は図(1)-1 と同じである。野生型ではこれら二つの残基はダイマー間で塩橋を形成する(図(1)-1D を参照)。

に寄与していたものの、D761N 変異の導入によってこの塩橋を形成できなくなり、不活性・中間状態が不安定化、すなわち活性状態が更に安定化して活性化が促進されると考えられる。以上のように、病原性との報告がある L858R と D761N の 2 種類の変異について、MSM による構造ダイナミクス解析から、これら変異の導入によって EGFR キナーゼダイマーの活性化が促進されることを推定できた。

(ii) 変異体 220 種類の MD 計算および変異導入による影響の推定

臨床では現在までに数百種類に及ぶ EGFR の変異体が確認されており、それらの中には、立体構造からだけでは理解が困難な、意義不明変異も含まれている。これらのうち 220 種類の変異体について MD 計算を実施した。具体的に、キナーゼドメインの変異体 120 種類については、(i) の MSM 解析による研究でも用いた EGFR キナーゼ野生型ダイマーの活性化の最小自由エネルギー経路上の不活性・中間・活性状態に該当する三つの構造に変異を導入し、これら三つの初期構造に対してそれぞれ 400 ns の MD を実施して変異体 1 種類あたり計 1.2 μ s のトラジェクトリを取得した。更に、EGFR の膜外ドメインの変異体 100 種類について、膜外ドメインの野生型ダイマー結晶構造(PDB ID: 3NJP)に変異を導入し、各変異体に対してそれぞれ 500 ns の MD を実施した。また、変異による影響を推定するための比較対象として、キナーゼドメインについては不活性・中間・活性状態の三つの野生型構造を初期構造とした 400 ns の MD を 10 回ずつ実施し、膜外ドメインについては 3NJP の結晶構造を初期構造とした 500 ns の MD を 10 回実施して野生型の MD トラジェクトリも取得した。これらの MD 計算は GROMACS を用いて実施した。

野生型および変異体の MD トラジェクトリの初期構造からの平均二乗偏差(RMSD)を時系列で求め、それらの平均値を比較して変異による影響を推定した。キナーゼドメインの変異体 120 種類については、活性化で構造・配置が変化する C-helix と A-loop の RMSD を計算した。この時、各 MD トラジェクトリの後半 300 ns の範囲で RMSD の平均値を求めた。図(1)-3 では、解析結果の一部である変異体 46 種類の平均 RMSD の値を野生型と比較してプロットしている。初期構造が不活性状態の場合の結果では、平均 RMSD の値が野生型で見られた最大値を上回った変異体が 11 種類存在した(図(1)-3A では 7 種類掲載)。特に、病



図(1)-3: EGFR キナーゼドメイン変異体 46 種類の平均 RMSD 計算結果。A: MD 初期構造が不活性状態のトラジェクトリの C-helix と A-loop の平均 RMSD 計算結果。赤色の領域は 10 本の野生型 MD の平均 RMSD の範囲(赤線はそれら 10 本の平均値)。B: MD 初期構造が中間状態の場合の結果。C: MD 初期構造が不活性状態の場合の D761Y 変異体 MD の様子。MD の初期構造と終構造を、アクティベーターキナーゼの H-helix 周辺残基を基準にフィッティングして重ねて表示している。初期構造から終構造で、A-loop は赤色からマゼンタの位置に変化、C-helix は橙色から茶色の位置へと変化する。

原性との報告がある D761Y 変異体の MD トラジェクトリでは、変異残基の向きが変化し、A-loop が活性構造へと向かう様子が見られた(図(1)-3C 参照)。平均 RMSD が大きい 11 種類の変異体のうち、7 種類は臨床で病原性あるいは薬剤耐性との報告もされているため、これらは不活性状態からの構造変化を促進する可能性があるかと推定した。一方、初期構造が中間状態の場合の結果では、平均 RMSD の値が野生型の最大値を上回った変異体が 4 種類存在した(図(1)-3B では 1 種類掲載)。これら 4 種類の変異体は、前述した 11 種類の変異体とは全て異なるもので、臨床では全て意義不明と報告されている。図(1)-3A と B を比較すると、野生型と比較した際の変異体 MD の平均 RMSD の大小は、MD を不活性状態から始めた場合と中間状態から始めた場合で大きく変化することがあることが分かった。このように、変異の影響は、タンパク質の状態の違いにより異なる可能性があることが分かった。EGFR の膜外ドメインについては、活性化の際に 3NJP の結晶構造のようなシンメトリックダイマーを形成した後、膜近傍部位の配置が変化することが電子顕微鏡による実験で観測されている(Y. Huang et al., eLife 2021, 10, e73218)。そこで、膜外ドメインの変異体 100 種類に対し、この膜近傍部位の RMSD を計算し、各 MD トラジェクトリの後半 400 ns の範囲で RMSD の平均値を求めた。その結果、平均 RMSD の値が野生型で見られた最大値を上回った変異体が 8 種類存在した。この中には病原性との報告がある変異体が 1 種類、良性との報告がある変異体が 3 種類含まれていた。以上のように、変異体の MD 計算により、アミノ酸変異導入がタンパク質の構造ダイナミクスに影響する可能性があることが分かった。

② タンパク質活性予測（京都大学大学院理学研究科 林 重彦）

本課題では、ハイブリッド QM/MM 自由エネルギー法である QM/MM RWFE-SCF 法を適用し、キナーゼのリン酸化反応解析、及び共有結合型阻害剤の反応性に関する計算を行う。令和 4 年度は上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ、及び SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (M^{pro}) に作用する共有結合型阻害剤の反応性に関する研究を行った。共有結合型阻害剤は、標的タンパク質と強い共有結合を形成することにより、強力で持続的な薬効が期待される。しかし、その共有結合形成の化学反応は電子状態変化を含む複雑な過程であり、従来のドッキングや分子動力学 (MD) シミュレーションの適用は困難である。そこで QM/MM RWFE-SCF 法を用いて、共有結合形成過程を含む薬剤分子結合を解析する手法を開発することにより、その高い薬効の分子メカニズムの解明を目指す。特に、QM/MM RWFE-SCF 法は、薬剤分子結合によるタンパク質の構造変化を長時間 MD シミュレーションで考慮しながら、共有結合エネルギーの直接的な計算が可能であるため、非共有結合に対するタンパク質および基質分子の構造変化による結合エネルギー変化も同時に考慮することが可能である。従って、異なる共有結合部位を有する薬剤分子間の比較も可能となる。

EGFR チロシンキナーゼと osimertinib の結合 EGFR はがん薬物療法の標的タンパク質であり、そのチロシンキナーゼに対する様々な阻害剤分子が開発されてきた。その中でも、EGFR チロシンキナーゼの活性部位ポケット近傍のシステイン (Cys797) 側鎖とマイケル付加反応で共有結合を形成する共有結合型阻害剤が高い薬効を示している。本研究では、代表的な共有結合型阻害剤である osimertinib の共有結合形成過程を解析した。

分子シミュレーション系は、L858R/T790M/C797S mutant の X 線結晶構造 (PDB ID: 6LUD) と本プログラムのメンバーである奥野グループの MD シミュレーションのスナップショットを基に作成した。Osimertinib の分子力場は GAFF に基づき決定した。詳細は昨年度の報告書に記載している。全原子数は 93,844 である。QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー計算は、タンパク質環境の古典的分子力場 (MM) を用いた長時間 MD シミュレーション (1 サイクル 10 ns) と化学反応部位の非経験的 QM/MM 構造最適化計算のサイクルを繰り返すことにより、自由エネルギーを最適化する。QM/MM 計算は、GAMESS に本研究室で開発した QM/MM インターフェイスを組み込んだプログラムを用いた。QM 計算は ω B97X-D/6-31G** 法を用いて行った。また MM 領域の MD 計算は Amber16 プログラムパッケージを用いて行った。QM/MM 計算における QM 系は、昨年度の研究で決定した osimertinib + Cys797 + Asp800 + Arg841 (large 系 : 985 基底関数) を用いて行った。

図 1a に反応スキームと昨年度までの研究で得られた各反応ステップの自由エネルギー最適化構造を示す。この検討しているマイケル付加反応経路においては、まず、EI 状態から近傍の Asp800 が Cys797 のプロトンを引き抜き中間状態 Int1 が生成する。次に、Cys797 が osimertinib のマイケル受容基に求核攻撃をすることにより、共有結合形成したエノール型中間状態 Int2 が生成する。最後にエノール型中間状態 Int2 のプロトン移動により、最終付加体 E-I が生成する。

本年度は、共有結合形成の反応活性を解析するために、まず、Int1 と Int2 の間の反応経路を決定した。Int2 で共有結合している C-S 結合間の距離を反応座標にとり、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて反応座標に拘束を付して反応座標に沿って自由エネルギー最適化を行った。反応経路計算では、計 1.14 μ s

の MD 計算を行った。図 1b に反応経路に沿った線形応答近似に基づく自由エネルギープロファイルを示す。図 1c に反応障壁近傍の構造を示す。反応座標は C-S 共有結合の解離ではあるが、それに伴い Asp800 と osimertinib の間のプロトン移動が関連しており、反応障壁近傍ではそれらの間の酸素間距離が 2.47 Å と非常に短くなっている。

また、反応始状態 (EI) から Int1 状態へと至る Cys797 から Asp800 へのプロトン移動の自由エネルギー反応経路の計算を行った。反応座標は、移動に関わる O-H 結合距離と S-H 結合距離の差をとった。図 1d に反応経路の反応障壁近傍の自由エネルギー最適化構造を示す。反応障壁近傍で、反応に関わる osimertinib、Cys787、Asp800、及び Arg841 の大きな構造変化を見出した。

SARS-CoV-2 M^{pro} 阻害剤の共有結合形成 SARS-CoV-2 M^{pro} は COVID-19 の標的となるタンパク質であり、様々な阻害剤が開発されている。興味深いことに、それらの多くの阻害剤は共有結合型阻害剤である。本研究では、共有結合部位が異なる 3 種類の薬剤分子の SARS-CoV-2 M^{pro} への共有結合過程を解

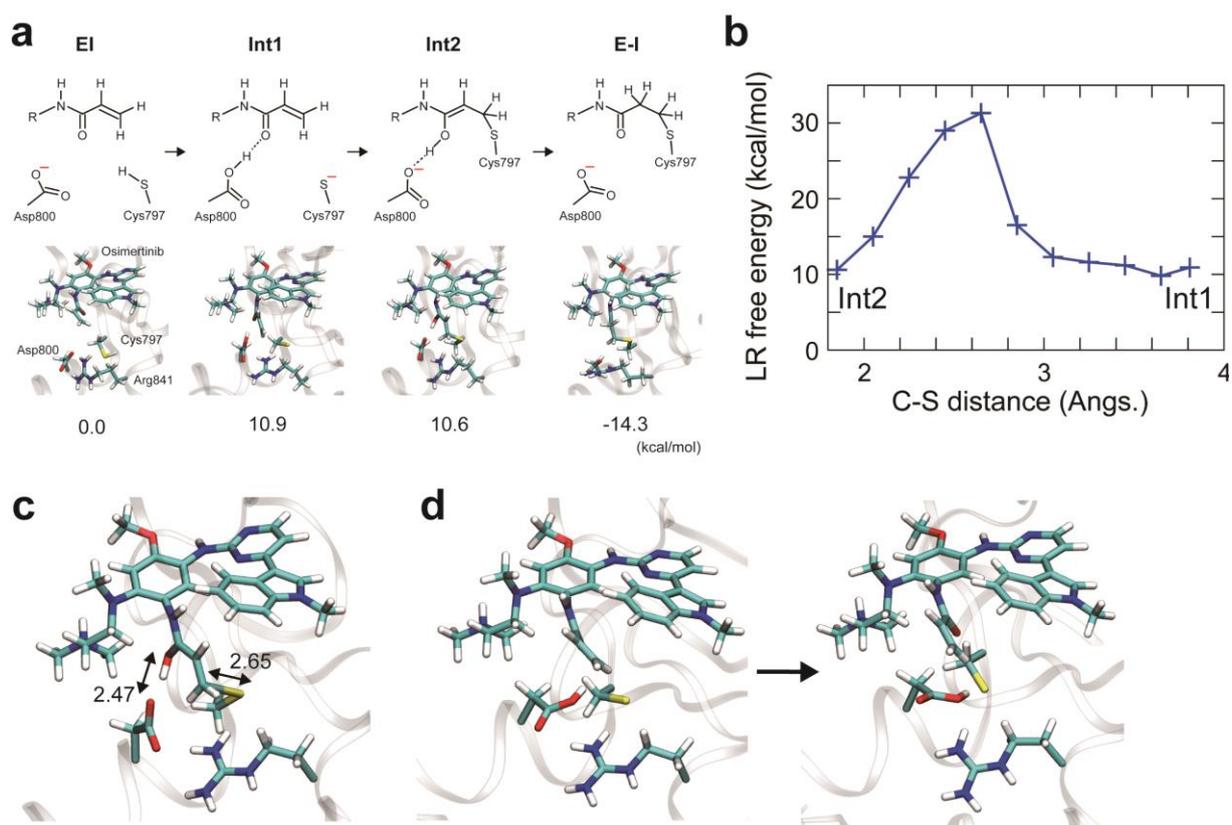


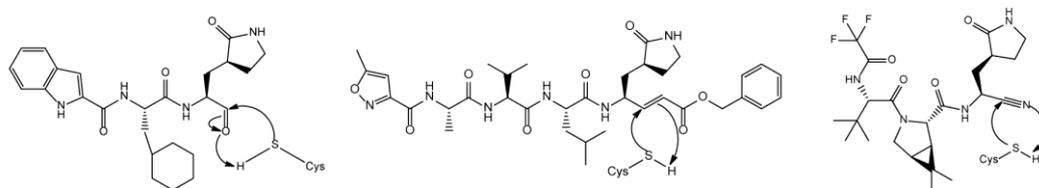
図 1: Osimertinib の EGFR への共有結合形成反応経路。a 共有結合形成反応の中間状態の自由エネルギー最適化構造。b Int1 中間状態から Int2 中間状態へ線形応答反応自由エネルギープロファイル。c Int1 中間状態から Int2 中間状態への反応経路の反応障壁近傍の自由エネルギー最適化構造。d EI 状態から Int1 中間状態への反応経路の反応障壁近傍の自由エネルギー最適化構造。

析することにより、その分子機構を明らかにする。

本研究で用いた阻害剤は、共有結合部位としてカルボニル 1,2 付加体 (Dai et al., Science (2020))、マイケル付加体 (Jin et al., Nature (2020))、および Pfizer 社が開発したニトリル付加体 (nirmatrelvir, Owen et al., Science (2021)) を解析した (図 2)。昨年度に自由エネルギー構造最適化で決定した EI 及び E-I 状態に対して、共有結合エネルギーを含んだ自由エネルギー差 $\Delta F = \Delta E_{\text{QM}} + \Delta F_{\text{QM-MM,MM}}$ を、BAR 法を用いて計算した。ここで ΔE_{QM} は QM 領域のエネルギー差であり、共有結合形成のエネルギーを含む。

また、 $\Delta F_{\text{QM-MM,MM}}$ は QM-MM 相互作用エネルギー及び MM 領域に起因する自由エネルギー差である。

その結果、すべての阻害剤分子において非常に大きな共有結合形成エネルギー差が得られており、不可逆結合となっていることが明らかになった。一方、その共有結合形成エネルギーの内訳は、それらの阻害剤分子で大きく異なる。共有結合形成阻害剤で良く用いられる Michael 受容基を共有結合形成部位に有する阻害剤の場合、QM 領域のエネルギー差が非常に大きく (-19.0 kcal/mol)、一方、QM-MM 相互作用エネルギーに起因する寄与が小さい (-15.9 kcal/mol)。従って、Michael 受容基の場合には、共有結合形成によるエネルギー安定化が相対的に大きい。一方、共有結合形成部位が nitrile の場合には、QM 領域のエネルギー差が小さな正の値 (1.1 kcal/mol) となっており、共有結合形成による安定化の寄与が無いことが明らかになった。



Warhead	Aldehyde	Michael acceptor	Nitrile
ΔF	-42.5	-34.9	-25.8
ΔE_{QM}	-6.2	-19.0	1.1
$\Delta F_{\text{QM-MM,MM}}$	-36.3	-15.9	-26.9

図 2 : SARS-CoV-2 M^{Pro} に対する共有結合阻害剤分子の共有結合形成に伴う自由エネルギー変化。単位は kcal/mol。

(2) 薬剤反応性推定

① 結合自由エネルギー計算 (京都大学大学院医学研究科 奥野 恭史)

令和4年度は、前年度に引き続き「富岳」によるプロダクトランを実施し、キナーゼ変異体-薬剤計800ペアについて結合自由エネルギー (ΔG) の計算を完了した。具体的には、EGFR変異体200種とEGFR阻害薬2種 (ゲフィチニブ、エルロチニブ)、RET変異体300種とRET阻害薬2種 (セルペルカチニブ、プラルセチニブ)、ALK変異体300種×ALK阻害薬3種 (クリゾチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ) の各々のペアについて、前年度に実施した平衡化MDシミュレーション (50ns×5本/変異体) に基づいてキナーゼ変異体-薬剤複合体の安定構造を抽出し、MP-CAFEE法によって薬剤の ΔG を算出した。更に、キナーゼ野生型-薬剤複合体構造を初期値として薬剤の ΔG に対するアミノ酸変異の影響を推定するMutationFEP法 (図1) を富岳に実装し、上記のキナーゼ変異体-薬剤計800ペアに適用した。また、補酵素として用いられるATPの ΔG に対するアミノ酸変異の影響も推定するために、キナーゼ変異体-ATP計800ペアについてもMutationFEP法を適用した。これらの計算結果に基づいて、計800種のキナーゼ遺伝子変異の中から薬剤感受性が低下する可能性のある薬剤耐性変異候補を推定した。

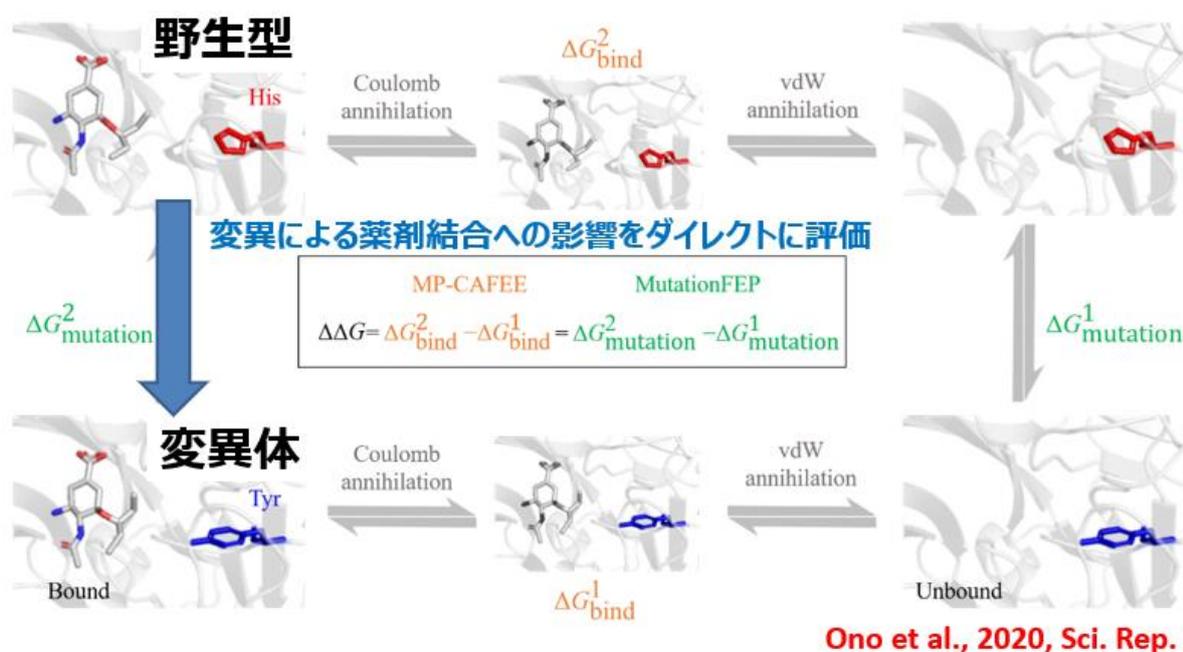


図1 MutationFEP 及びMP-CAFEE 法のアルゴリズム。MP-CAFEE では薬剤を摂動の対象とするため、野生型と変異体のそれぞれに対して ΔG を算出し (ΔG_{bind}^2 , ΔG_{bind}^1)、両者を差し引くことで、アミノ酸変異による ΔG の変化 ($\Delta\Delta G$) を算出する。一方、MutationFEP では、摂動の対象が変異アミノ酸であるため、変異による複合体の自由エネルギー変化 ($\Delta G_{\text{mutation}}^2$)、及びタンパク質単体の自由エネルギー変化 ($\Delta G_{\text{mutation}}^1$) をそれぞれ算出し、両者を差し引くことで、 $\Delta\Delta G$ を算出する。(Ono F et al, *Scientific Reports*, 2020; 10(1), p1-10 の Fig1 を改変)

更に、上述のテーマと関連した研究成果として、RET 細胞外ドメイン上の変異によるがん化の分子メカニズムを推定した。下記に詳細な研究内容を記載する。

近年、がん細胞に生じた遺伝子変異を見つけ出し、変異にマッチした抗がん薬を投与するがんゲノム医療が最先端医療の一つとして注目されている。しかしながら、患者のゲノム解析から検出される遺伝子変異の多くは、がん化への関与や薬効に対する影響が不明である意義不明変異 (VUS, variants of unknown significance) に位置付けられ、検出されても効果の見込まれる抗がん薬が見出せないため、がんゲノム医療における大きな課題となっている。本研究では、様々ながんで見られる変異が収集されている GENIE データベース (<https://www.aacr.org/professionals/research/aacr-project-genie/>) に登録されている 7 万個以上の遺伝子変異を対象に、インシリコ技術によりがんの進化の過程での正の選択やタンパク質の可動性への影響を推定したところ、RET 遺伝子上の意義不明変異群の中に、肺がん、大腸がん、乳がんなどで見られる D567N といった治療標的となる新たな変異群が存在することを発見した。RET 遺伝子の産物 (RET タンパク質) は、その細胞外ドメインが共受容体・リガンドとの複合体を介して二量体を形成することで、細胞内に位置する RET キナーゼドメインが活性化され、下流のタンパク質にシグナルを伝達する (図 2A)。567 番目のアミノ酸であるアスパラギン酸は、RET 細胞外ドメイン中の Ca イオン結合モチーフ (CaLM, カルモジュリン様モチーフ) における Ca イオンの配位子であるが (図 2A)、D567N 変異体を発現する細胞株では下流シグナルの活性化が認められた (図 2B)。そこで、RET 細胞外ドメインの立体構造における当該変異の影響を明らかにするために、Ca イオン結合モチーフが含まれるシステインリッチドメイン単体、及び RET 細胞外ドメイン全体/共受容体/リガンド複合体の分子動力学シミュレーションを行った。その結果、D567N 変異は RET タンパク質と Ca イオンの結合安定性を低下させることにより、システインリッチドメインの立体構造の歪みを引き起こし (図 2C)、更に、共受容体及びリガンドとで形成される複合体においてはシステインリッチドメインと共受容体の間の相互作用が強化されることが示唆された (図 2D)。以上のシミュレーション結果から、D567N 変異による RET 細胞外ドメイン/共受容体/リガンド複合体の安定化ががん化の 1 つの要因と推定された。 (*Cancer Research* 2022, 82(20), p3751-3762, 国立がん研究センター 河野博士との共同研究)

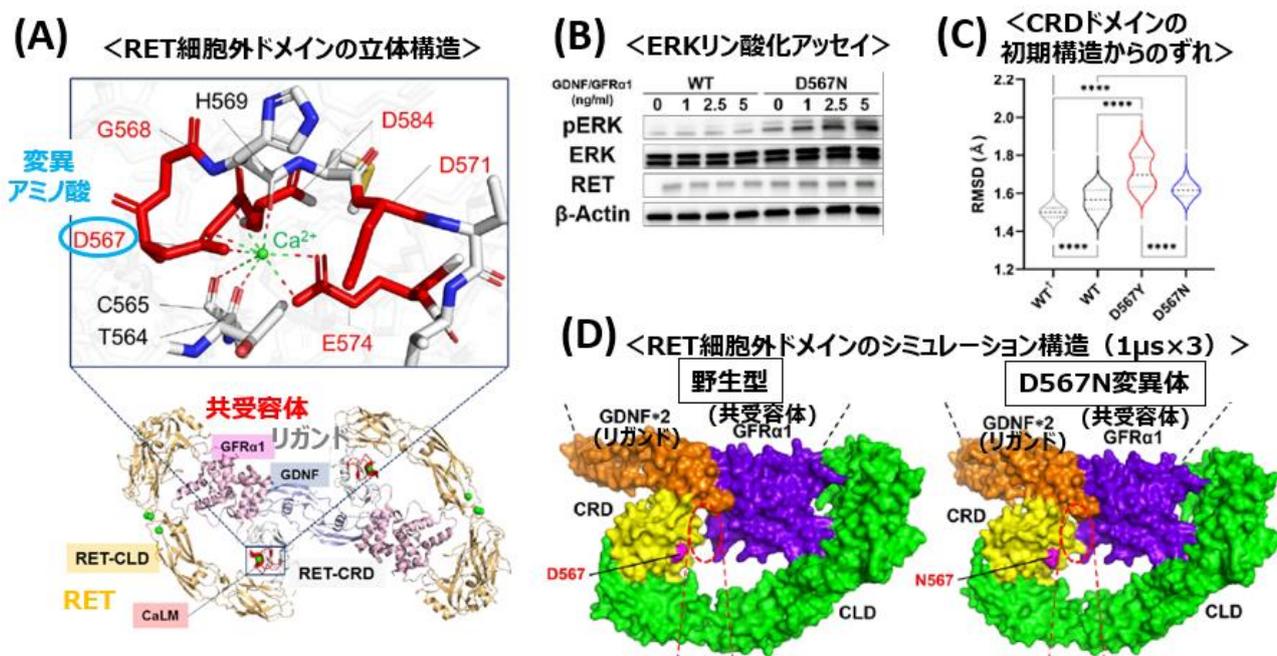


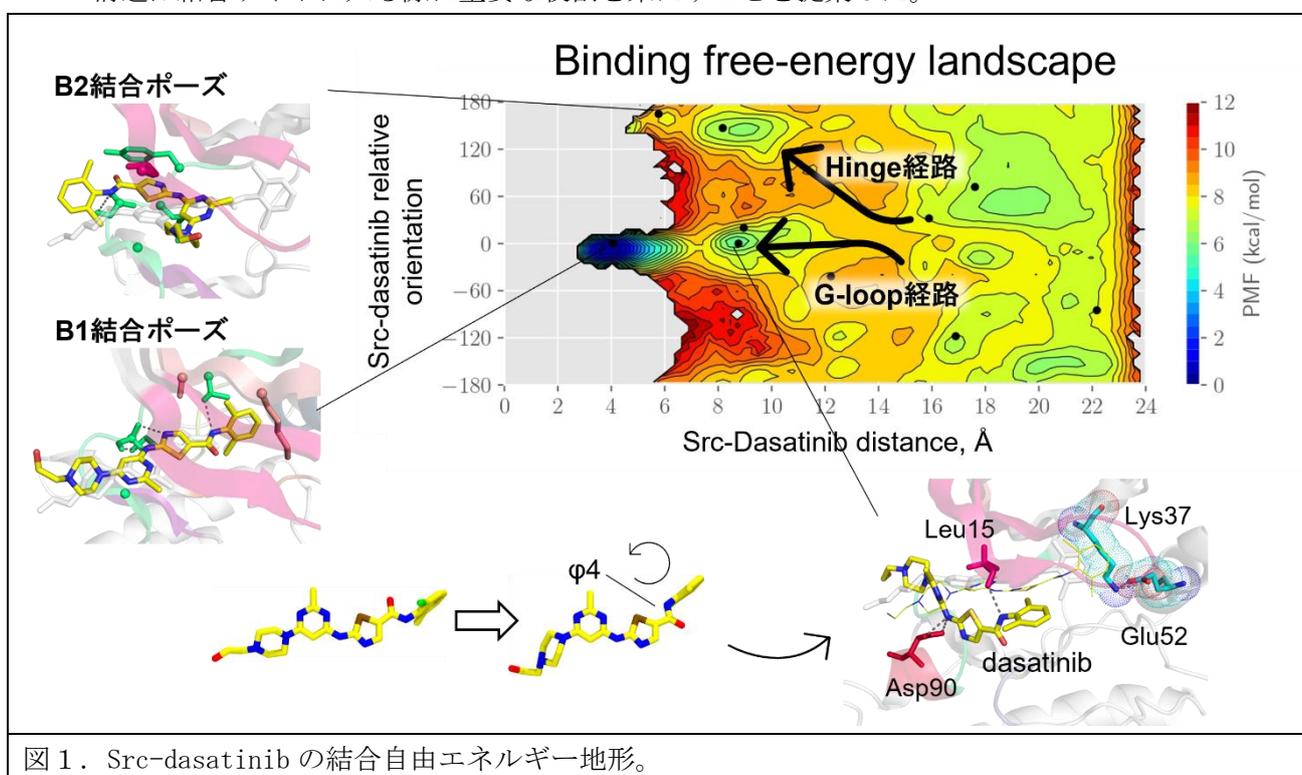
図 2 (A) RET 細胞外ドメイン/共受容体/リガンド複合体の二量体構造。変異アミノ酸である D567

周辺の構造の拡大図を上段に表示した。(B) RET 野生型及び D567N 変異体を発現させた HEK293H 細胞において、下流タンパク質である ERK2 のリン酸化レベルにおける共受容体・リガンド濃度依存性をイムノブロッティング法によって定量化した結果。(C) RET 細胞外ドメイン中のシステインリッチドメイン(CRD)の分子動力学シミュレーションによって、初期構造（電子顕微鏡構造）からの変位（ずれ具合）を定量化したプロット。(D) $1\mu\text{s}\times 3$ 本の分子動力学シミュレーションから得られた、RET 細胞外ドメイン/共受容体/リガンド複合体の平均構造。

② 結合経路・ポーズ推定 (理化学研究所生命機能科学研究センター 杉田 有治)

c-Src キナーゼと阻害剤の結合経路計算

令和4年度は、MD計算ソフトウェア「GENESIS」(Version 2.0_beta)に導入された generalized Replica Exchange with Solute Tempering (gREST) 法と Replica-Exchange Umbrella Sampling (REUS) 法を二次元的に組み合わせた gREST/REUS 法を標的タンパク質 c-Src キナーゼと2つの阻害剤(PP1 と dasatinib)との複合体に対して結合過程のシミュレーションを行った。各系に対して8個の溶質温度(310~700K)と30個のタンパク-阻害剤間距離(3~24Å)の組み合わせ、合計240個のレプリカを富岳の480ノードを利用して合計600 μ sのシミュレーションを実行し、構造サンプリングを行った。各系に対し結合自由エネルギー地形上(図1)で結合経路、実験結合ポーズ及び準安定中間体を得た。PP1とdasatinibはいずれも2つの結合ポーズ(実験で見られるB1ポーズと阻害剤が逆向きに入っているB2ポーズ)を持つが、B1ポーズを取るためにはG-loop経路を利用する必要があることを明らかにした。また、阻害剤分子の構造解析を行い、柔軟性の高いdasatinibはいくつかの曲がった構造を取ることを確認し、その中の一つの構造は結合サイトに入る際に重要な役割を果たすことを提案した。



Abl キナーゼの構造モチーフの解析

gREST法を用いてAblキナーゼのアポ型の構造モチーフダイナミクスを解明した。プロテインキナーゼは4つの構造モチーフ(G-loop, α c-helix, DFG, A-loop)の状態によって機能が制御されている(図2)。ImatinibはAblキナーゼに対して特異性が高い抗がん剤であり、Ablキナーゼの不活性型に結合することによって機能を果たす。また、NMR実験によってアポ型は3つの構造状態(Active, Inactive I1, Inactive I2)を取る事が知られている(Xie et al., Science 370, eabc2754 (2020))。

本課題では、アポ型の3つの構造状態に加えて、複合体構造から Imatinib を外した inactive “complex” 状態を用意し、それぞれに対して24個のレプリカ (297~1000K) を用いて 1 μ s の gREST シミュレーションを行った。4つの状態間で構造変化が起きていることが確認できた。4つの初期構造の中で “Active” が最も安定し、他

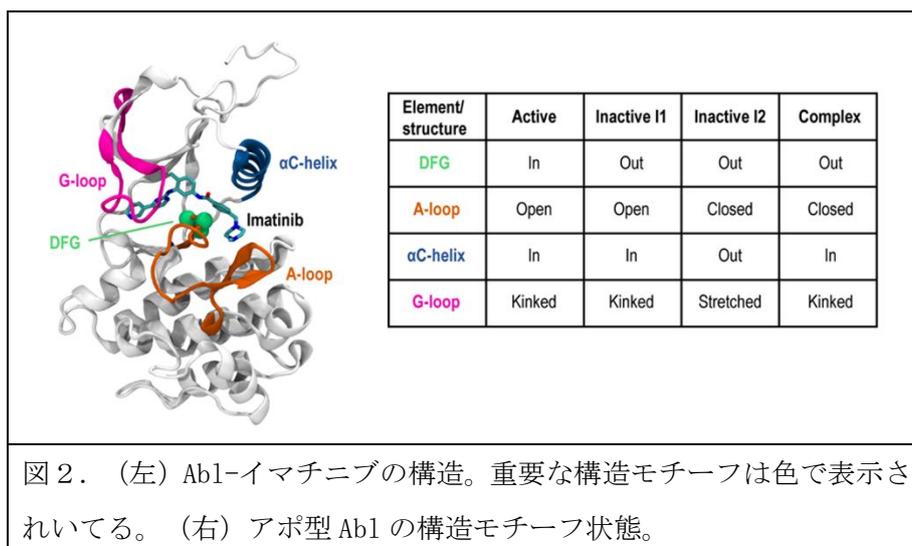


図2. (左) Abl-イマチニブの構造。重要な構造モチーフは色で表示されている。(右) アポ型 Abl の構造モチーフ状態。

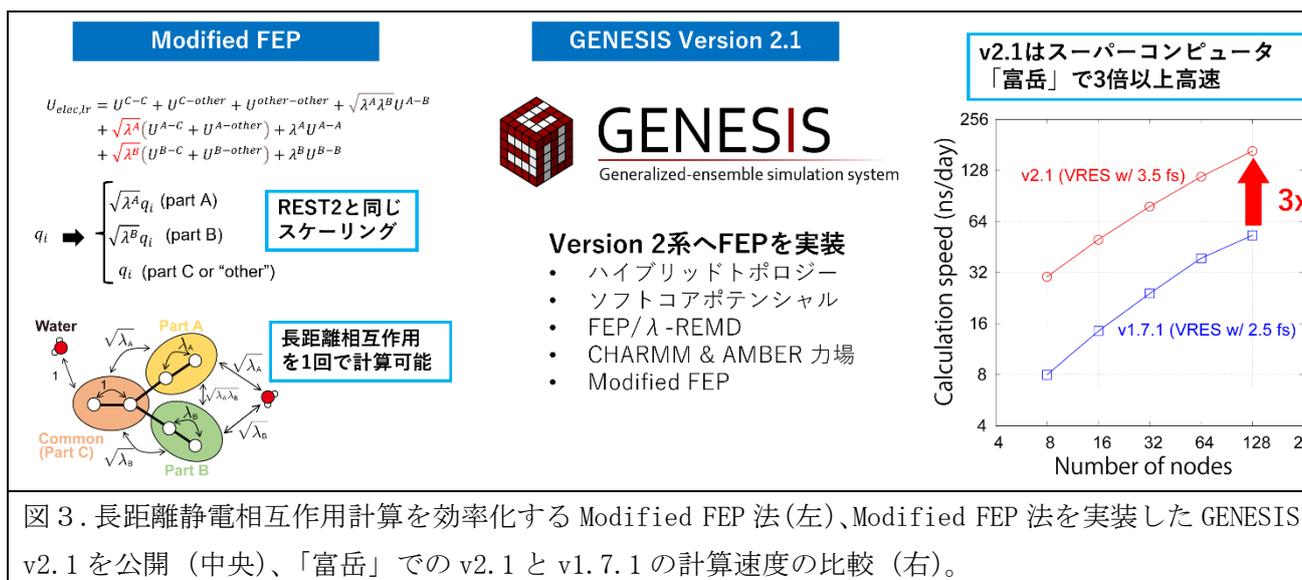
の構造にあまり変化しない。I1 初期構造では本来 α C-helix が “in” 状態を持つが、シミュレーション上では “out” 状態を持つ確率が高い。“Complex” 初期構造は4つの初期構造の中で最も構造変化を起こしやすく様々な構造モチーフの組み合わせの構造を持つ。構造モチーフを比較した結果 α C-helix, A-loop, DFG の順でモチーフが動きやすいことが分かった。

自由エネルギー摂動法の開発

GENESIS Version 1.7.1 (v1.7.1) には自由エネルギー摂動法 (Free-Energy Perturbation: FEP) が実装されているが、Version 2.0 (v2.0) には実装されていなかった。そのため v2.0 に実装されているマルチカーネル機能や 3.5 fs 時間刻み r-RESPA 等が FEP 計算では利用できなかった。特に v1.7.1 はスーパーコンピュータ「富岳」に最適化されておらず、「富岳」での FEP 計算は非効率的だった。令和4年度は、令和3年度に開発した Modified FEP 法を GENESIS v2.0 に実装し、FEP 計算の効率化を行った。

Modified FEP 法では、従来の FEP 法において摂動部 (リガンドや溶質等) とそれ以外の原子との相互作用を λ でスケールする代わりに、部分電荷にスケールを導入することでポテンシャルエネルギーに自然に λ を導入することができる (図3の左)。このスケールは Replica-Exchange with Solute Tempering 2 (REST2) 法で用いられているものと同等で、長距離静電相互作用計算における高速フーリエ変換 (FFT) の計算量を減らすことができる。

ハイブリッドトポロジーやソフトコアポテンシャル等の in-silico 創薬でのリガンドの相対結合自由エネルギー予測に必要な機能も実装し、GENESIS Version 2.1 (v2.1) として GENESIS ウェブサイトおよび Github (<https://github.com/genesis-release-r-ccs/genesis>) で公開した (図3の中央)。v2.1 の Modified FEP 法はマルチカーネル機能や 3.5 fs 時間刻み r-RESPA と組み合わせることができ、「富岳」において v1.7.1 より 3~4 倍高速になり (図3の右)、「富岳」での創薬計算の大幅な効率化に成功した。



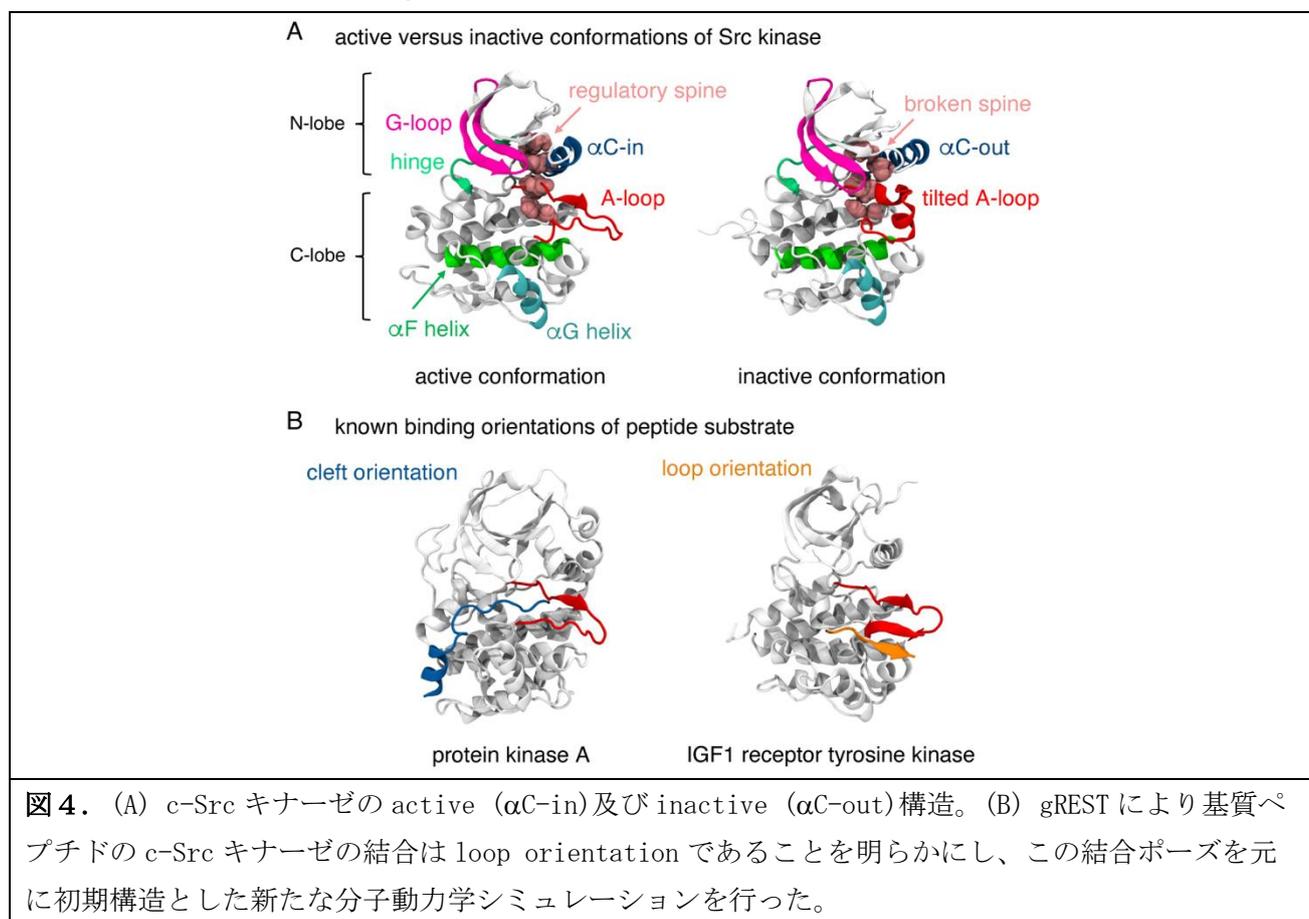
RET キナーゼの薬剤耐性予測

令和3年度に行った gREST+FEP 法を用いた活性状態の RET キナーゼの薬剤耐性予測に続いて、令和4年度は不活性状態における薬剤耐性予測を行った。RET キナーゼの不活性状態の X 線結晶構造は得られておらず、先行研究ではホモロジーモデリングによるタンパク質構造の予測とドッキングによる阻害剤の結合ポーズ予測を行っていたが、実験結果をうまく再現できていなかった。阻害剤-タンパク質複合体構造が最適ではない可能性があるため、本研究では gREST 法で結合サイトとリガンドの構造揺らぎ・運動性を向上させることで最適な複合体構造を探索した。不活性状態の RET キナーゼに結合する阻害剤として Foretinib、Cabozantinib、Lenvatinib を用いた。最安定な構造として初期構造 (ドッキングポーズ) から少し横にずれたポーズが得られた。また、Foretinib と Cabozantinib では阻害剤の原子が一部フリップした構造が安定となった。Mutation FEP 法を用いて、得られた複合体構造のアミノ酸変異による自由エネルギー変化を求め、そこから相対結合自由エネルギーを高精度に予測した。MP-CAFE 法を用いて絶対結合自由エネルギーを求めた先行研究と比較して、Mutation FEP 法では実験結果をよく再現できる傾向があることがわかった。

c-Src キナーゼと基質ペプチドの結合ポーズ予測

令和3年度は、gREST 法を適用することにより、c-Src キナーゼと基質ペプチドの結合ポーズの特定を行った。本年度はこの結合ポーズを初期構造とした分子動力学シミュレーションを行い、基質ペプチドとの結合が c-Src キナーゼの構造にどのような影響を与えるのかを調べた。その結果、基質ペプチドとの相互作用が c-Src キナーゼの活性型 (α C-in) から不活性型 (α C-out; 図4参照) への構造遷移を引き起こすことを明らかにした。これにより、c-Src キナーゼの上部 (N-lobe) と下部 (C-lobe) を結ぶ疎水コンタクトから成る catalytic spine が壊れ、キナーゼ全体の構造が影響を受ける。特に、ATP 結合部位にも影響が及び、c-Src キナーゼと ATP の結合を阻害する方向の構造変化が見られた。キナーゼの機能は ATP を利用してターゲット蛋白質 (ペプチド) をリン酸化することであることから、基質ペプチドの結合が ATP との結合を阻害することは一見すると不可解である。ところが、この結果 (negative cooperativity と呼ばれる) は最近の実験結果 (Nat. Commun. 5, 5939, 2016) とコンシステントであ

る。シミュレーション結果に対するさらなる詳細な構造解析を行ったところ、c-Src キナーゼの構造変化の背後にある、アミノ酸間の水素結合と疎水コンタクトからなるアロステリック・ネットワークの存在を明らかにすることができた。



③ 結合速度論解析 (東京工業大学生命理工科学院 北尾 彰朗)

令和4年度は、開発してきた PaCS-MD/MSM 法を用い、これまでに行ってきた蛋白質-蛋白質複合体である CDK2-CKSHS1 (図 1A) を対象として追加の計算を行うことで結合親和性の計算の精密化を行った。蛋白質-リガンド複合体である CDK2 と阻害リガンド (図 1B) からなる系に関しては、リガンドを追加して計算を行い、親和性の異なる 4 種類のリガンドを用いて計算の精密化を行った。また、新たに蛋白質-ペプチド複合体の対象としてチロシンキナーゼ FYN-ペプチド (図 1C) を対象とした計算を実行した。複合体の解離に用いている PaCS-MD 法は、①比較的短時間の分子動力学計算を同時並列で実行、②得られた構造からターゲットに近い構造を選択、③それらを初期構造として分子動力学計算を再度行う、というサイクルを繰り返す手法で、外力を与えることなしに蛋白質の構造変化や蛋白質複合体の結合・解離を効率よく誘起することができる手法である。解離シミュレーションでは、上記②の「ターゲットに近い構造」として複合体界面の界面間距離が大きい構造を選択することにより、効率よく複合体の解離を観測できる。蛋白質-蛋白質複合体および蛋白質-ペプチド複合体の場合は、界面間距離として複合体界面を形成するアミノ酸残基の重心間距離を用いた。蛋白質-リガンド複合体に関しては、複合体界面を形成するアミノ酸残基の重心とリガンド全体の重心間の距離を界面間距離として解離シミュレーションを行った。それぞれの系に関して、結合状態を初期状態として、界面間距離が 60 Å に到達するまで計算を行った。解離シミュレーションにより得られたトラジェクトリをマルコフ状態モデル (MSM) により解析し、結合親和性や速度定数の評価を行った。

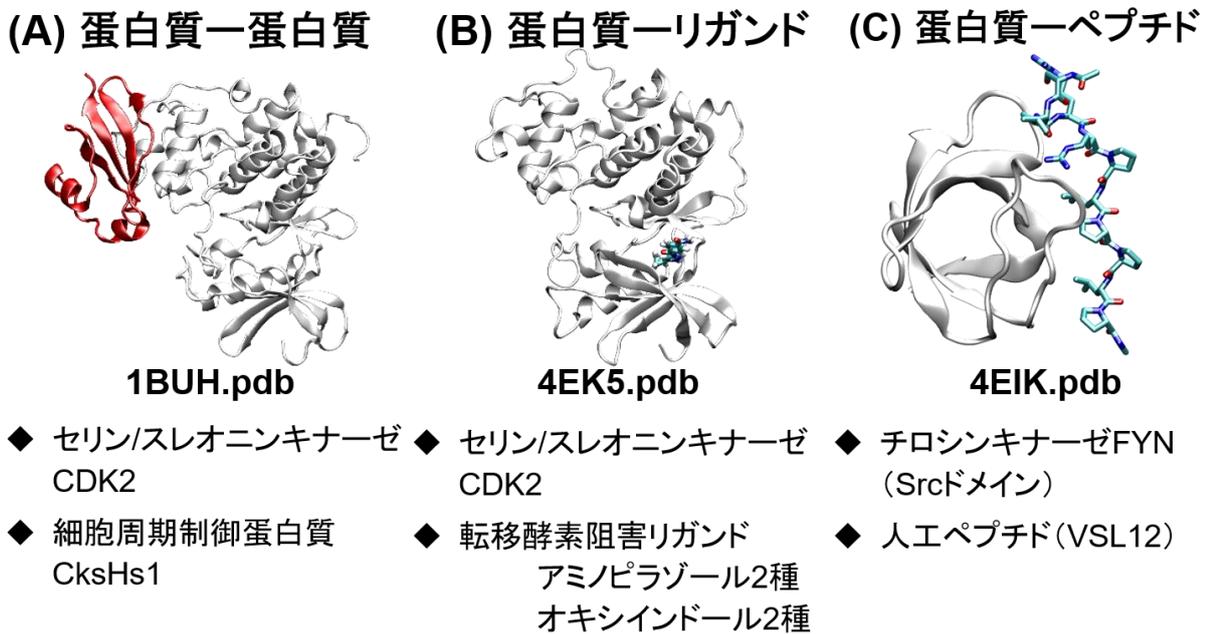


図 1 (A)蛋白質-蛋白質、(B)蛋白質-リガンド、(C)蛋白質-ペプチド複合体の構造

PaCS-MD 法における、1 サイクルの計算時間を 100 ps、同時並列数を 30、各サイクルで界面間距離が大きい構造を選択、界面間距離が 60 Å に到達するまで計算する条件で解離シミュレーションを 100 回実行した。図 2(A)に解離シミュレーションより得られたパスウェイを表示した。蛋白質-蛋白質複合体お

よび蛋白質-ペプチド複合体に関しては界面残基の重心を示している。蛋白質-リガンド複合体に関しては、4種類のリガンドのうちの一つ（アミノピラゾール、PDB ID:4EK5）の結果であり、リガンド全体の重心を表している。それぞれのパスウェイを得るために必要なサイクル数は、計算対象や試行ごとに異なり、図2(B)に示したように約40 - 80サイクル程度必要であった。同時実行するMDの数を30として計算したため、1回の解離に必要なシミュレーション時間は約120 - 240 ns（100 ps x 30 同時実行 x サイクル数）程度である。解離速度定数から予測される結合状態の滞留時間である0.003 - 400秒と比較すると遥かに短い時間で解離に成功しており、非常に計算効率が高いことが分かる。4種類の蛋白質-リガンド複合体（4EK5, 4EK4, 4FKG, 4FKP）に必要なサイクル数は結合親和性により大きく異なり、図2(C)に示したように結合親和性が大きい複合体ほど必要サイクル数が多い傾向がある。このように系に応じてある程度のサイクル数の増大は予想されるが、ここで示したように、蛋白質-蛋白質複合体、蛋白質-リガンド複合体、蛋白質-ペプチド複合体など様々な系に対して、PaCS-MDは解離シミュレーションに有効であることが分かった。

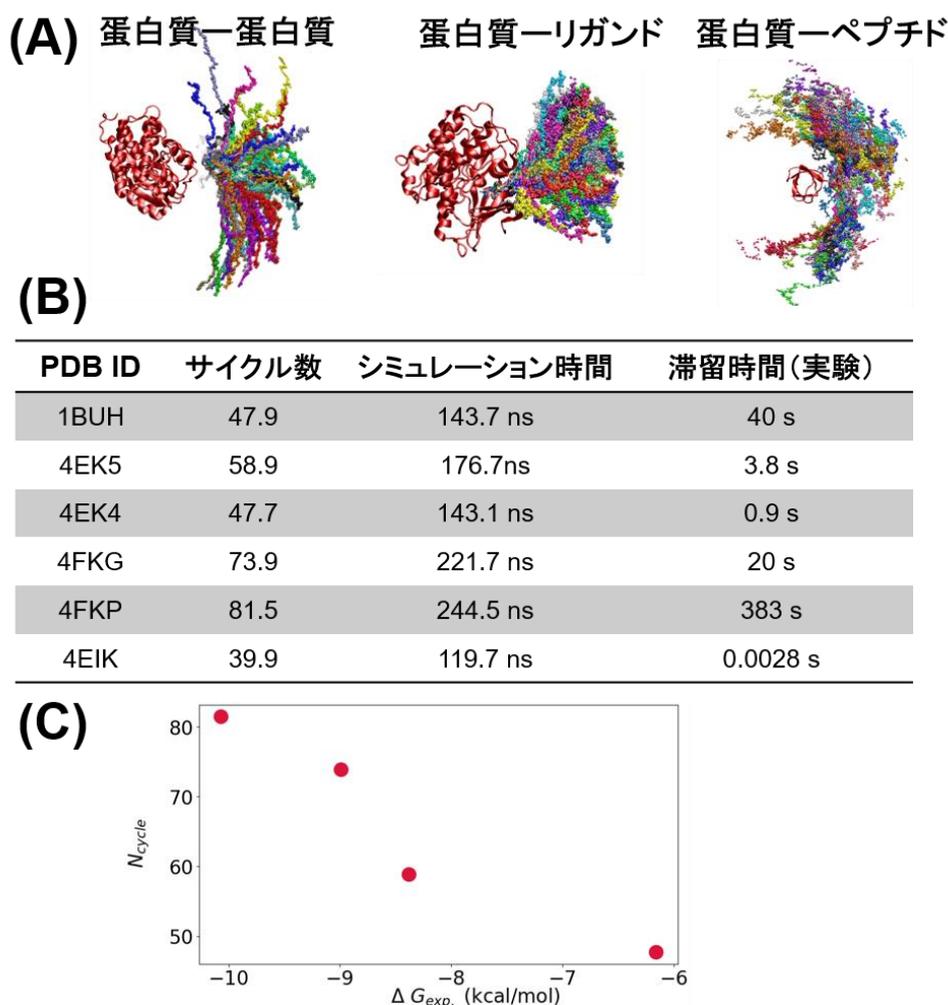


図2 (A) 各複合体の解離経路 (B)解離に必要な平均サイクル数とシミュレーション時間
(C)4種類のリガンドの必要サイクル数と結合自由エネルギー

PaCS-MDより得られるトラジェクトリは、各サイクルにおいて選択された解離方向だけでなく、選択

されなかった多くの結合方向のトラジェクトリを含んでいる。そのため、得られたトラジェクトリを MSM 解析することにより結合親和性および速度定数の評価を行うことが可能である。複合体界面の相対位置を反応座標に用いた MSM 解析 (3D-MSM) より得られるエネルギー地形の例および界面距離 30 Å 以上を非結合状態と定義して計算した標準結合自由エネルギーの比較を図 3 に示した。図 3(A)には例として、蛋白質-リガンド複合体 (アミノピラゾール, PDB ID: 4EK5) の結果を示しており、遠距離では 12 kcal/mol 程度で一定の値を示している。図 3(B)に示したように、得られた標準結合自由エネルギーは、いずれの複合体に関しても 1 kcal/mol 程度の誤差で実験値とよく一致しており、前述した計算効率も考えると、PaCS-MD/MSM 法は結合親和性の評価に非常に有用であることが分かる。

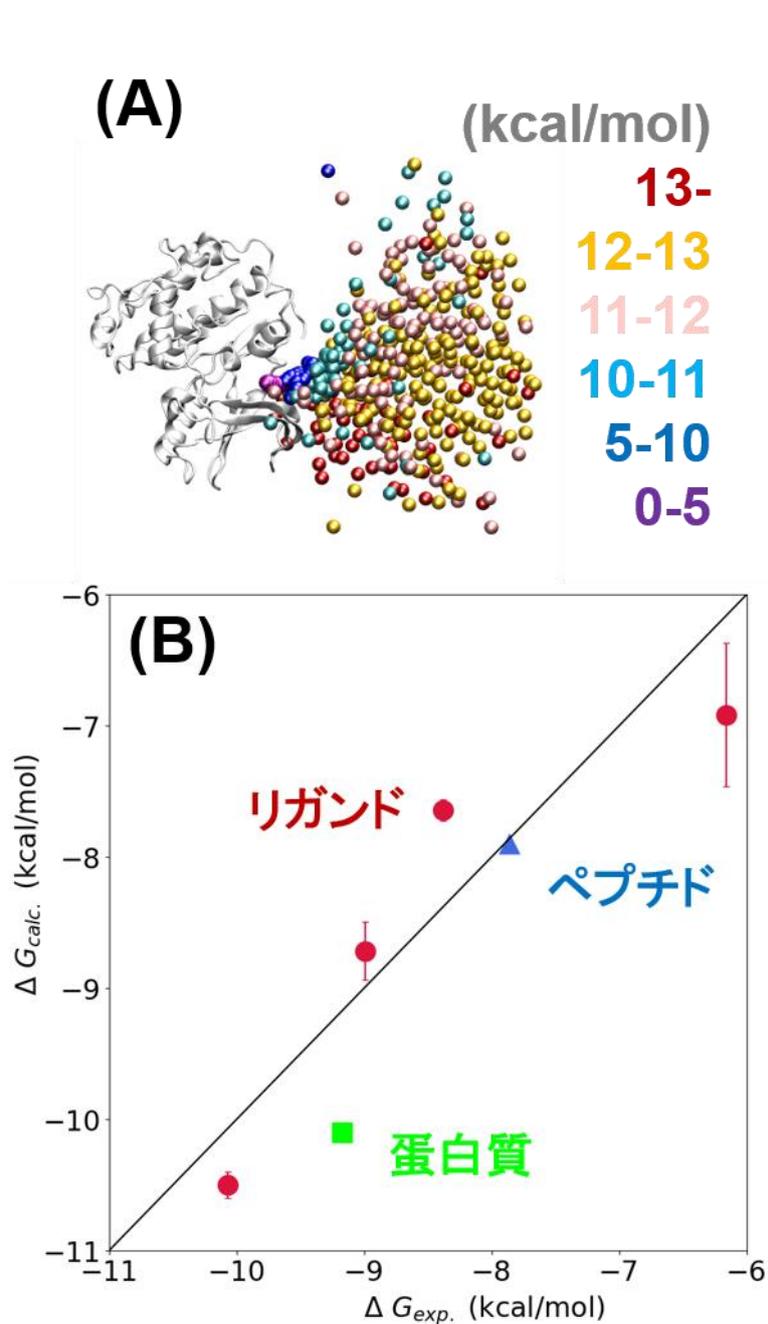


図 3 (A)3D-MSM より得られたエネルギー地形の例 (B)結合自由エネルギーの比較

3D-MSM を用いた解析では、標準結合自由エネルギーは実験値をよく再現できるのに対して、速度定数に関しては、一部を除いて実験値から大きく外れる結果が得られた。構造変化や相互作用などの詳細に対する分解能が十分でないことが原因として挙げられる。そこで界面の相互作用に着目し、ある程度構造変化も反映できる反応座標として界面を形成する原子間の距離を反応座標とした MSM 解析を導入した。図 4(A)に示したように蛋白質-蛋白質複合体、蛋白質-ペプチド複合体に関しては、結合状態において残基のペアを抽出し、その残基ペアの距離を用いた（それぞれ 36 ペア、29 ペア）。蛋白質-リガンド複合体に関しては、結合状態においてリガンドに接触している残基を抽出し、それぞれの残基とリガンド間の最近接原子ペアを選択し、そのペア間の距離を反応座標として用いた（リガンドに依存し 16-20 ペア）。導入した高次元の MSM を用いた結果、図 4(B)に示したように、様々な複合体に対してある程度の精度で解離速度定数の評価に成功した。

以上のように PaCS-MD/MSM 法は、蛋白質-蛋白質、蛋白質-リガンド、蛋白質-ペプチドと様々な複合体に関して、効率の良い解離パスウェイの生成、高精度の結合親和性評価、ある程度の精度での解離速度定数評価を行うことが可能である。同程度の結合親和性を持つ化合物の場合、結合後に解離しにくい化合物の方が薬剤として有効だと考えられていることも考慮すると、結合親和性、速度定数の評価が可能である PaCS-MD/MSM 法は、薬剤の評価に有効な手法である。

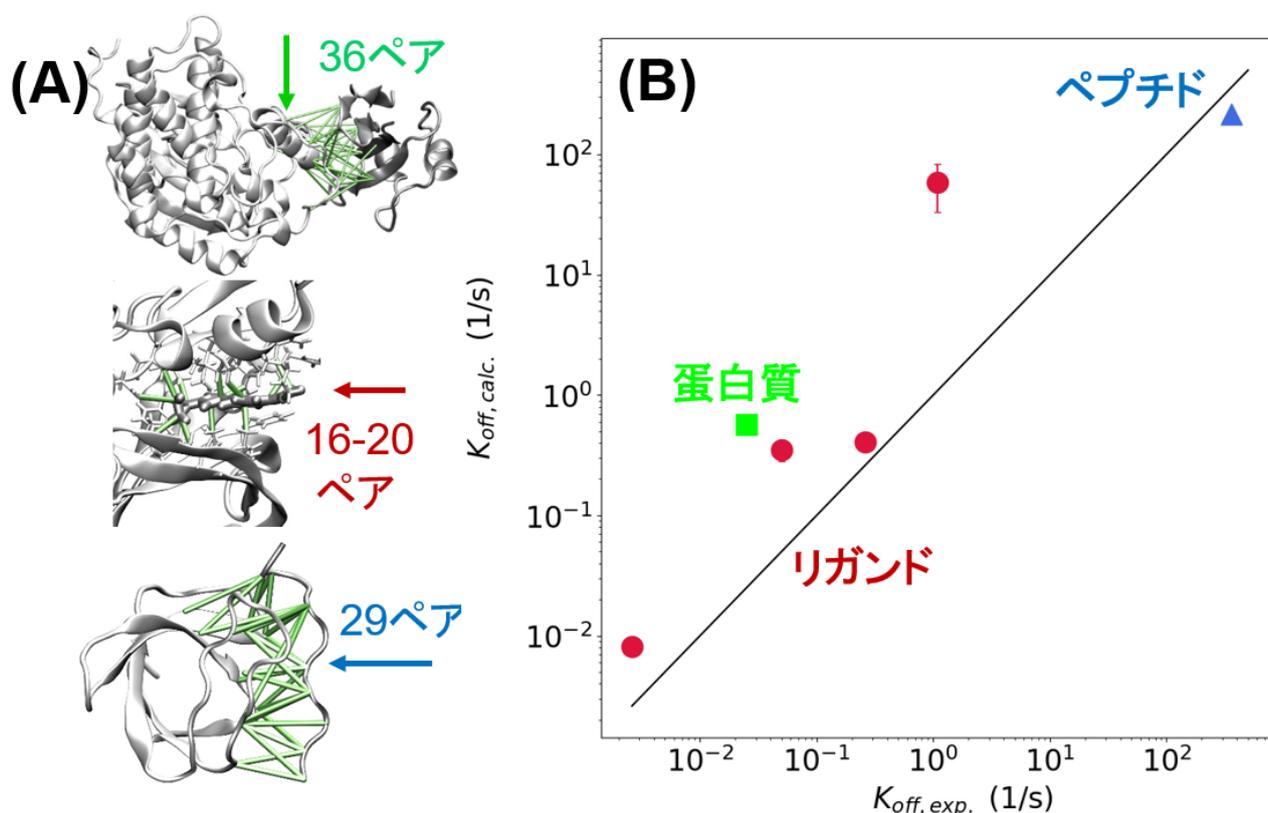


図 4 (A)残基間および原子間ペアの定義 (B) 解離速度定数の比較

(3) 薬剤分子設計

① 低分子デザイン (筑波大学医学医療系生命医科学域 広川 貴次)

重点課題1で構築した、MD計算と標的タンパク質モデリングおよびドッキング計算法を融合したSBDD技術とChemTSによるデノボデザインを可能にする「創薬ビッグデータ統合システム」を用いて、薬剤耐性キナーゼを回避する低分子デザインおよび希少疾患関連タンパク質を標的とした低分子探索とデザインを目指し、前年度まで141種のキナーゼ変異体についてモデリングを行い、リガンドの設計に活用できる構造の抽出と特性解析を行ってきた。最終年度である本年度は、これらを活用し、薬剤耐性変異モデルに対して、ドラッグライクコアライブラリ1000化合物のバーチャルスクリーニングを行い、各変異に対するヒット化合物の抽出と化合物間の比較解析およびデータベース化を行った。

【バーチャルスクリーニングのための代表モデルの選定】

モデリングでは、鋳型に用いた構造によってポケットの形状が異なるため、5つの鋳型とサンプリング数を200モデルに設定することで網羅的なモデリング構造を試みた。構築した各変異体モデルに対してfpocketの実行結果(前年度実施)をもとに、ATPポケット近傍で「druggability」スコアが最大の変異体モデル構造をバーチャルスクリーニングの代表構造として選定した(図1)。

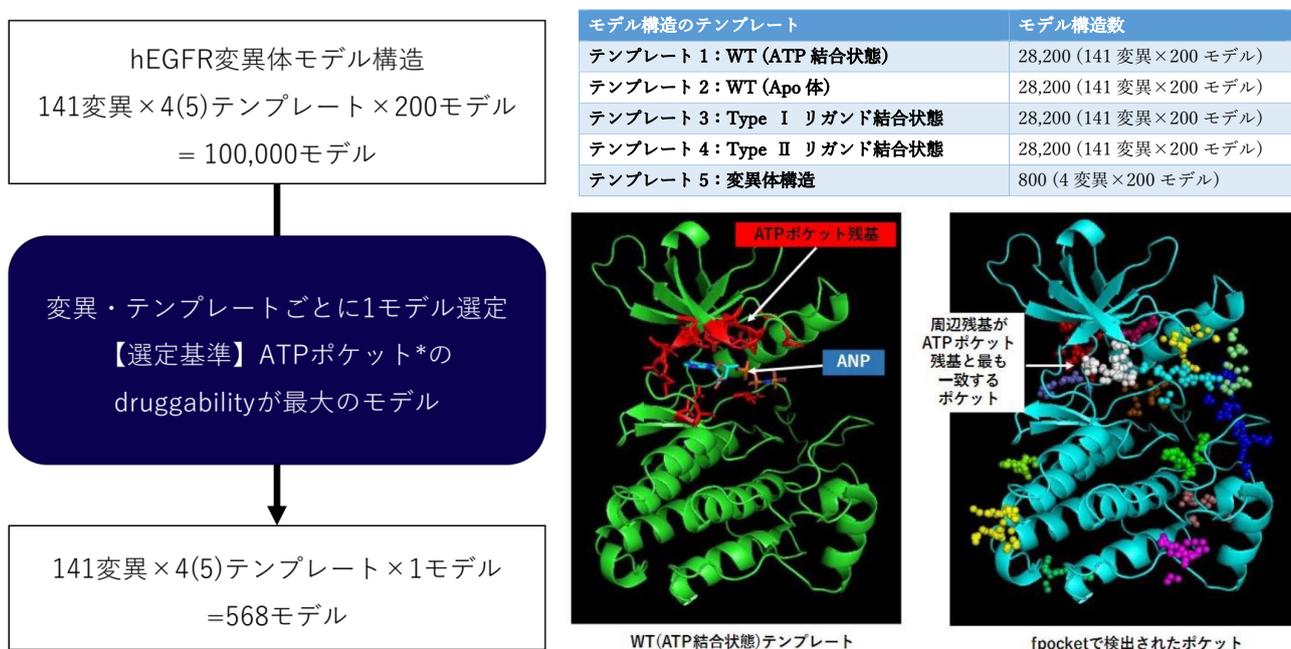


図 1 薬剤耐性変異モデルの構築およびバーチャルスクリーニング代表構造の選定

【ドッキングによるバーチャルスクリーニング】

選定された構造は、ドッキング用にAmberTools (Amber ff14SB) を用いて、水素付加、エネルギー最小化を実施した。化合物ライブラリには、MOE Lead-Like compound ライブラリから DiversitySubset モジュールにより、代表化合物としてコアライブラリ 1000 化合物を選定した。その後、化合物には、Python ライブラリ Meeko を使用し、化合物構造の部分電荷を付加した。

ドッキングのグリッドには AutoDockTools を用いて、以下の設定で各代表モデルについてグリッドファイルを作成した: グリッド幅: 0.375Å、グリッド数: 54 (約 20Åの立方体)、グリッド中心座標 (WT (ATP 結合状態) の ANP 周辺 (4, 5Å以内) 残基と対応したモデル構造の残基の中心座標)。ドッキングには AutoDock Vina (AutoDock4 力場) を用いてドッキングを行った。

もあるため、比較対象となる他のキナーゼとのドッキング結果を考慮して検討する必要がある。

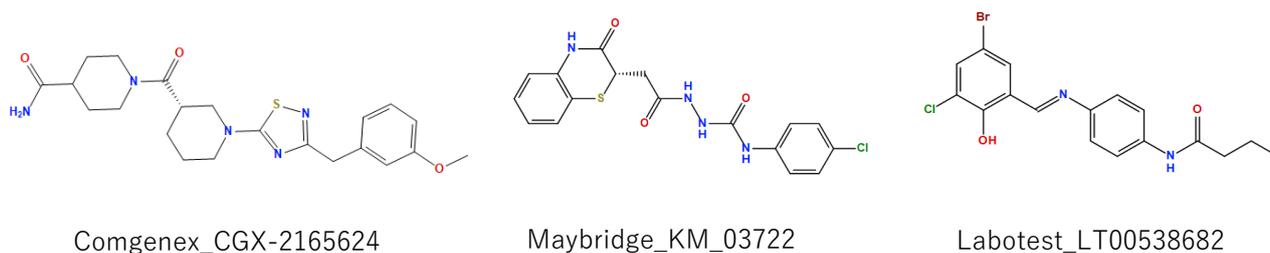


図 3 全ての変異モデルに対する平均結合能が高い（ドッキングスコアが低い）上位 3 化合物の構造

【ケミカルスペース解析】

上述の *in silico* Affinity パネルの結果について、コアライブラリによるケミカルスペース上で可視化を試みた。ケミカルスペースは、6 種類の記述子変数を (Molecular weight, Topological polar surface area, Number of rotatable bonds, Number of H bond donors, Number of H bond acceptors, Log P) による主成分分析により作成した。主成分軸は 2 軸 (PC2 までの累積寄与率は 68% (図 4d)) を使い、PC1 - PC2 平面における化合物の分布を調査した (図 4)。多くの化合物がヒットした変異 (D770delinsDNPP、746_752del) が全体的に分布することが確認された (図 4a)。今後、変異による目立った偏りについて解析が課題となる。Affinity で色付けした場合には、右下に値が低い化合物が分布している傾向があり (図 4b)、各主成分の Loading より、分子量や回転可能結合数が右下に位置していたことから、比較的大きく柔軟な化合物ほど強く結合することが示唆された。また、変異モデルの由来テンプレートについても、種類ごとに目立った偏りはないが、DFG-out 型 (mt-type2) をテンプレートとしたモデルが大部分を占めており、空間全体に分布していることが明らかになった (図 4c)

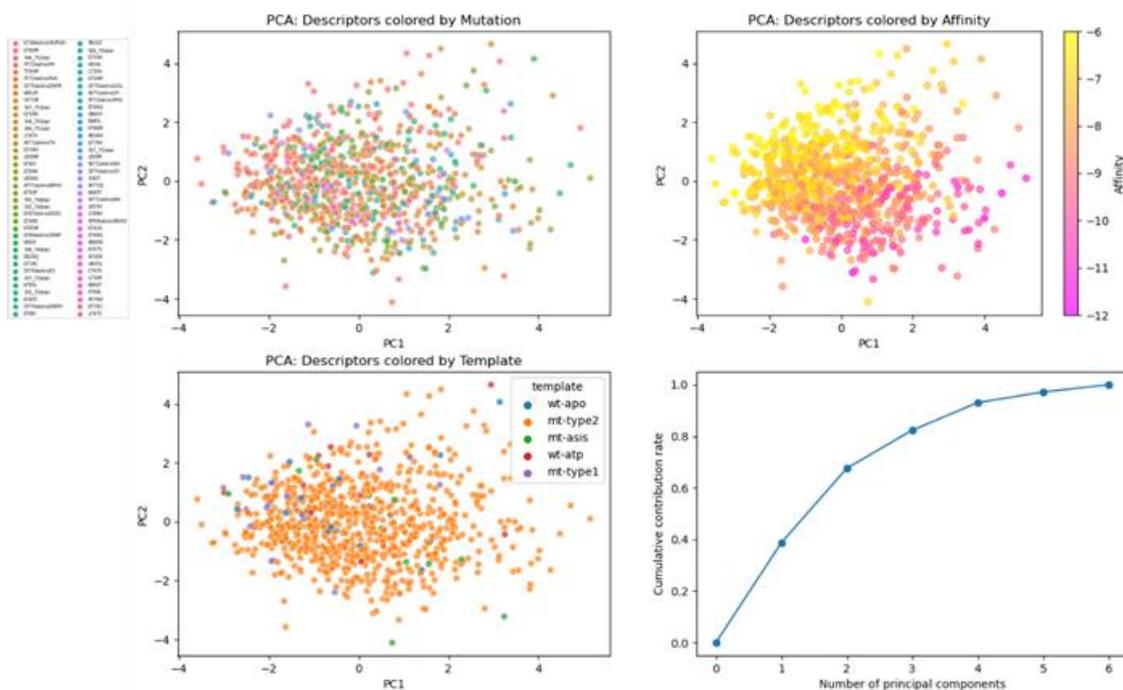


図 4 記述子を用いた PCA 結果。(a-c) PC1-PC2 平面におけるヒット化合物の分布。色はそれぞれ、(a) 各変異、(b) Affinity、(c) 由来テンプレートに対応。(d) PC の累積寄与率。

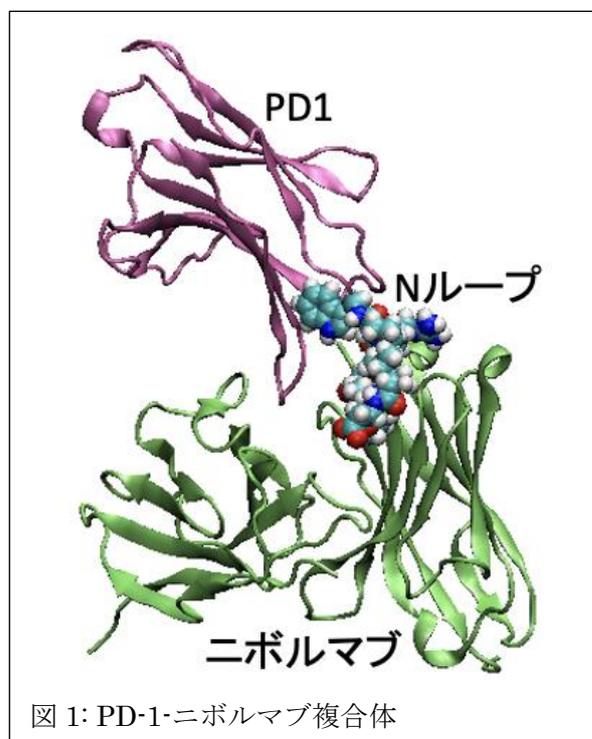
【今後の計画】

本成果のデータベース（変異モデル構造および、ヒット化合物リスト）を薬剤耐性変異に対する化合物設計に広く活用できるよう、データサイエンス・社会実装基盤の疾患ゲノム構造機能データベース（京大医・鎌田先生）と連携させていく予定である。

② 抗体医薬デザイン（東京大学先端科学技術研究センター 山下 雄史）

本研究では、スーパーコンピュータ「富岳」を活用した大規模分子動力学(MD)シミュレーションを活用して、抗体の改変設計とその原理に挑む。抗体は、人間の体において自己と非自己を見分け、非自己を抗原として認識し強く結合することができるタンパク質である。抗体は免疫系で重要な働きを持つだけでなく、医薬品としても注目される。例えば、がん治療に限っても様々な作用機序を持つ抗体ベースの医薬品が登場している。例えば、乳がん治療に使用されるハーセプチン(トラスツズマブ)は HER2 に特異的に結合し、抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)を引き起こす。また、2018 年にノーベル医学生理学賞を受賞した本庶佑博士らが開発したオプジーボ(ニボルマブ)も抗体医薬品である。オプジーボは T 細胞に発現する PD-1 に結合して、がん細胞が免疫系の攻撃から逃れる作用を抑制する。すなわち、免疫系のブレーキを停止することで免疫系ががん細胞を活発に攻撃できるようにする医薬品となっている。いずれにせよ、抗体が強く抗原を認識することが抗体を医薬品として利用するために重要な条件である。

我々は前年度までに、まず、抗原 (PD-1) 側の変異により相互作用が減退する可能性を調査した。PD-1 の N 末端側には N-loop と呼ばれる構造があり、その部位がニボルマブとの結合で重要な役割を果たしている (図 1)。実際に、N-loop を欠損させると親和性が大きく低下することが実験で示されている。まず、N-loop に含まれるアミノ酸残基を 1 つずつアラニンに置換して、相互作用の変化を調べた。その結果、抗原-抗体間の相互作用エネルギーを予想通り減退させているものに加え、相互作用が強まっているものも見つかった。さらに、自由エネルギー解析 (平均力ポテンシャル解析、PMF 解析) においても、相互作用エネルギー解析が示す通り、自由エネルギー障壁が下がる変異体、逆に自由エネルギー障壁が上がる変異体の存在を確認した。興味深いことに、個別のアラニン置換で得られる自由エネルギー障壁低下を足し合わせても、N-loop 全体を



欠損させた場合の自由エネルギー障壁低下に及ばない。このことは、変異効果の単純な加法性を否定するもので、多変異の影響を予測するためには高精度な MD シミュレーションが必須であることを示すものである。さらに、抗原変異により相互作用を落とした抗体に対して、新たに変異設計をおこない相互作用が回復できないか検討を始めた。

本年度は、前年度に引き続き、抗原変異によって相互作用を落とした抗体に対して、新たに変異を入れることで相互作用の回復が可能であるかどうかを検証した。まずは、相互作用エネルギーが低下した抗原変異体 pD26A を中心に、ニボルマブの改変を試みたが、相互作用エネルギー解析・PMF 解析によって親和性を回復できると予測される変異体は作るができなかった。そこで、新たに抗原変異体をアラニン変異体以外に親水性残基への置換変異を 20 種設計した。その中で、親和性が大きく低下した 2 種類

(pD26K・pD26R) に対して数十種のニボルマブ改変設計を試みた。ほとんどの改変設計が野生型 (WT) 抗体を超える相互作用を示すことに失敗していたが、1種類の重鎖変異抗体 (hK57E) が相互作用の回復を示した (図2)。pD26K 抗原に対しては、WT 抗体より相互作用が高かったものの、WT 抗原(pWT)-WT 抗体の相互作用に及ばないものであった。一方で、pD26R 抗原と hK57E 変異体との相互作用は、pWT-WT 相互作用を大きく超える強い相互作用を持つことが分かった。簡易的な PMF 解析においても、大きな親和性回復が見られている。この結果は、計算予測の範囲内ではあるが、抗原変異によって相互作用を落とした抗体に対して、新たに変異を入れることで相互作用を回復させることに成功したことを意味する。抗体を回避するどのような抗原変異においても、抗体機能を回復できる設計ができる可能性を示したことは、がんや新型コロナウイルス感染症などの疾患において抗体医薬品を回避する変異株の出現への対処が、必要最小限の抗体再設計で可能になることを意味している。

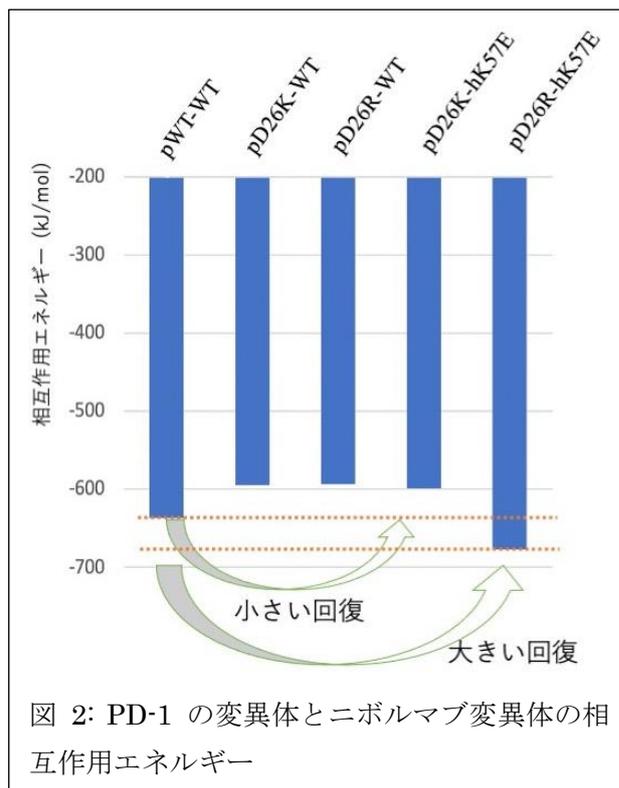


図 2: PD-1 の変異体とニボルマブ変異体の相互作用エネルギー

本課題で開発している手法は、抗原-抗体間の相互作用だけでなく、一般的なタンパク質間相互作用や環境-タンパク質の相互作用にも適用可能である。実際に、様々な研究が派生し、インパクトのある研究成果に結びついている。第1に、新型コロナウイルス感染症に関する応用である。新型コロナウイルスのスパイクタンパク質は、ヒトの受容体タンパク質 ACE2 に特異的に結合する。これが感染の最初に起こる現象で、スパイクタンパク質と ACE2 との結合の強さが感染の強さに影響する。例えば、新型コロナウイルスのアルファ株では N501Y 変異を含む。このアミノ酸残基は ACE2 との結合部位に位置し、直接的に ACE2 との結合強度に影響を与えている。したがって、この変異が、アルファ株が従来株よりも強い感染性を示す要因の1つであると考えられている。しかしながら、N501Y がスパイクタンパク質と ACE2 の結合にどのような影響を与えているのか不明であった。そこで、我々の MD 解析技術を本問題に応用し、N501Y の影響について調査をおこなった。その結果、N501Y による変異で相互作用エネルギー自体はむしろ減少することが分かった。一方で、

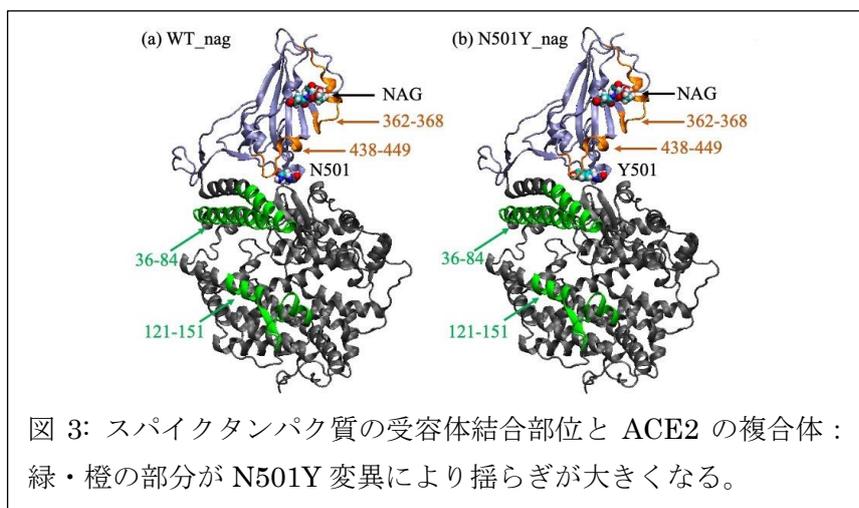
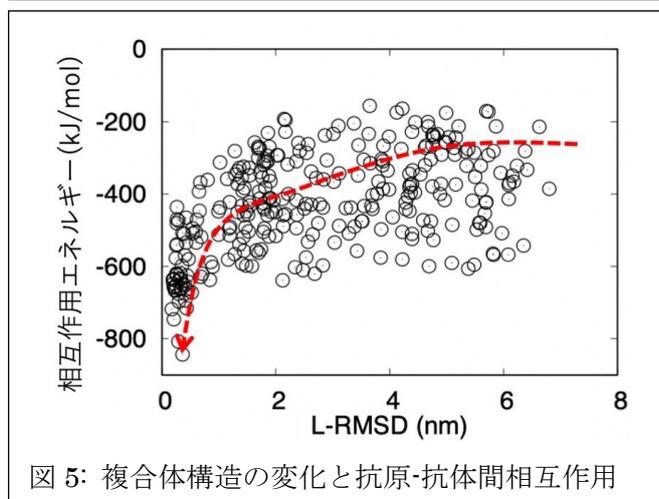
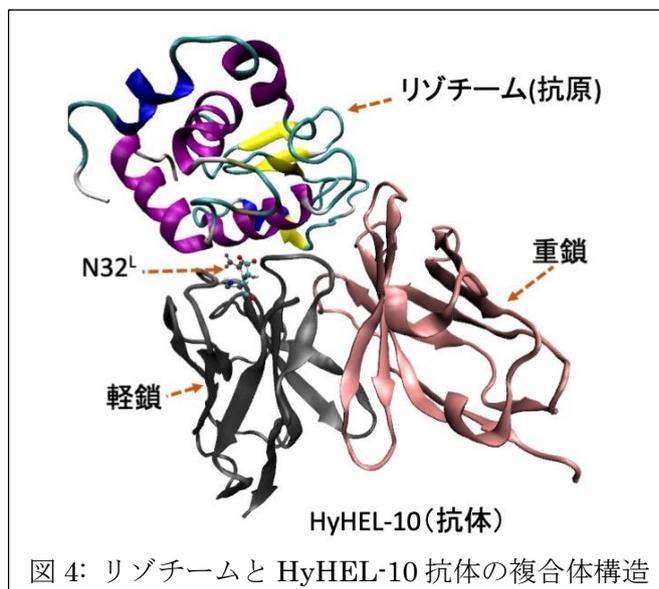


図 3: スパイクタンパク質の受容体結合部位と ACE2 の複合体 : 緑・橙の部分が N501Y 変異により揺らぎが大きくなる。

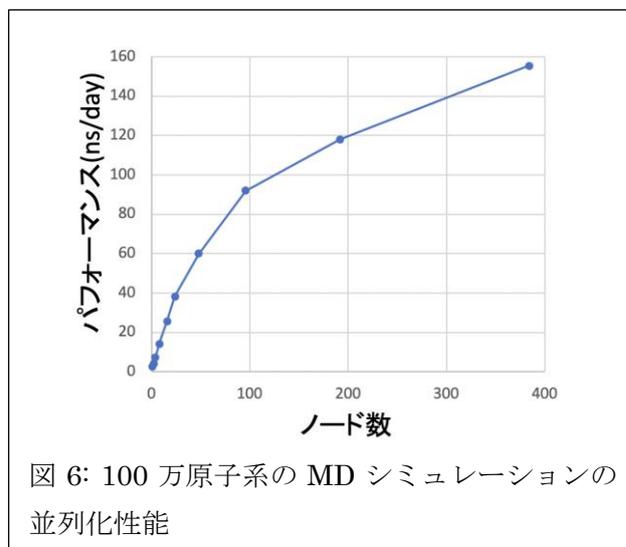
N501Y 変異によりタンパク質の揺らぎが大きくなり、エントロピー的に結合状態が有利になることも分かった。また、N501Y 変異の影響には、N343 を修飾している糖鎖も関係していることが分かった。N343 は ACE2 との結合界面にはなく少し離れた位置に存在する点も興味深い発見であった。本年度は、本成果を論文として公開することができた(T. Yamashita et al, AIP Conf. Proc, 2022)。

第2に、抗原と抗体の結合プロセスへの応用である。大規模 MD シミュレーションによって、抗原と抗体の衝突のさまざまな様子を観察した。衝突によって生じる多くの結合構造は、non-native な複合体構造を持ち、実際に相互作用エネルギーも小さかった。一方で、native 構造 (図 4) に近い構造では、大きな相互作用エネルギー構造を持つものが存在した (図 5)。このことは、タンパク質構造がファネル型の自由エネルギー地形を持つことで、レヴィンタルパラドックスを解決し、アンフィンゼンのドグマを成立させているように、タンパク質複合体もファネル型のエネルギー地形を持つことで効率的に native 構造が作り出されている可能性を示唆している。さらに、native 構造の形成を成功させたトラジェクトリーを詳細に追跡したところ、相互作用の鍵となっている N32^L が逐次的にリゾチームと水素結合を形成していき、抗原抗体間の相互作用を強めていく様子が観察された。N32^L は、抗原と抗体が native 構造に近づいた後に、複合体構造がロックし安定化する役割を担っていると考えられる。この結果は、Bull. Chem. Soc. Jpn 誌に掲載され、優秀論文(Selected paper)に選ばれた。



最後に、新たなタンパク質医薬品開発への貢献である。我々は、スーパーコンピュータ「京」でのプロジェクトより継続して、児玉龍彦名誉教授 (東大先端研) らが進める進行がんに対する治療薬開発をスパコン技術で支援してきた。具体的には、改変ストレプトアビジン (Cupid) -改変ビオチン(Psyche)による新たな抗体-薬剤共役の技術開発である(Tanaka et al., US Patent App. 17/418,475, 2022)。薬剤は、薬効を発揮するペイロードと結合した Psyche、抗体と連結し4量体を成す Cupid からなり、含まれる非常に多様な分子間相互作用が医薬品の安定性や効果に影響を与えている。こうした相互作用の制御を MD シミュレーションで支援している。その成果の一部が、論文として公開された(Yamatsugu et al., Protein Expression and Purification,2022, Kaneko et al., Cancer Sci. 2022)。これは、ペイロードとしてフタロシアニン系化合物

(Kanai et al., US Patent App. 17/266,190, 2022) を用いているが、近赤外光を吸収し細胞殺傷効果を発揮する。マウスでの実験でもがん治療への有効性が確認された。こうした薬剤と抗原の親和性を研究するには、系に Cupid-Psyche 複合体だけでなく抗体部や抗原も取り込む必要がある。そのため、MD シミュレーションのモデルは約 100 万原子からなる大規模な系となる。我々は、スーパーコンピュータ「富岳」を活用することで、150ns/day を超える計算速度を達成することができることを示すことに成功した。こうした高速 MD シミュレーションを用いて、抗原-抗体間相互作用が抗体-Cupid の共役によってどれくらい影響を受けるのかを検証した。その結果、Cupid との共役により相互作用エネルギーは有意に低下することが分かった。



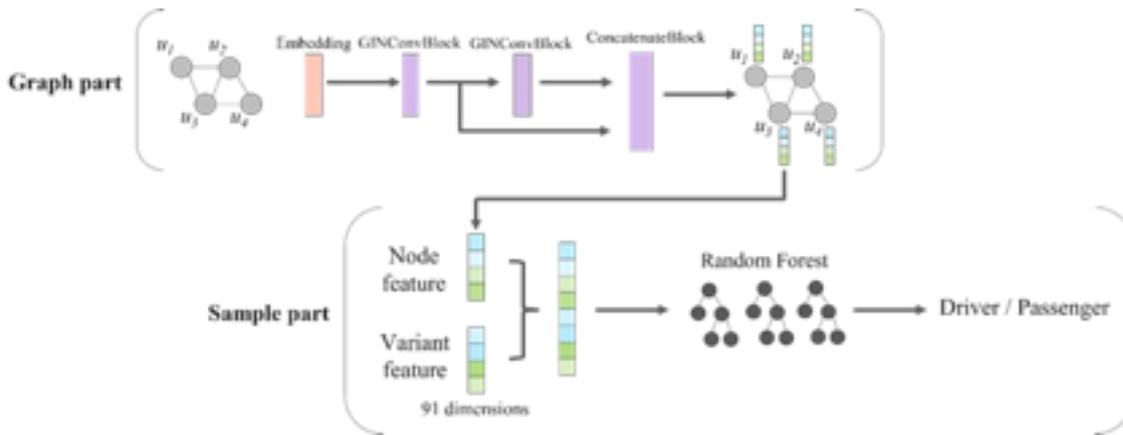
(4) AI・データサイエンス・社会実装基盤

① 疾患ゲノム構造機能データベース（京都大学大学院医学研究科 鎌田 真由美）

本研究は、京都大学大学院医学研究科で開発してきた日本人の疾患関連ゲノム情報（遺伝子多型・変異）を集積するデータベース MGeND (Medical Genomics Japan Variant Database) や国外で広く用いられている疾患データベースにおいて、明確な疾患との関連が同定されていないゲノム情報を標的タンパク質の探索に活用することを目的としている。令和4年度は、他の研究チームが「富岳」でプロダクトランを行った計算結果（タンパク質安定性、薬剤結合定数、解離速度定数など）を集約したデータベースの構築・公開に取り組んだ。また、これまでに開発してきたグラフ深層学習の一種である Graph convolutional network (GCN) を用いた関連標的タンパク質の探索について、新たな予測フレームワークを適用するなどの改良に取り組んだ。各成果の詳細を下記に記載する。

(1) 関連標的タンパク質の探索を行う GCN モデルの改良

これまでに体細胞がんを主な対象とし、分子間相互作用を表現する分子ネットワークを活用したバリエーションの疾患関連性予測モデルの開発を行ってきた。令和3年度には、体細胞がん関連性データベース CHASMPplus [Tokheim, C. and Karchin, R., *Cell Syst*,9(1):9-23.e28, 2019]を用いて、バリエーションががんを引き起こすか否か（driver/passenger）を示すラベル情報を取得し、各バリエーションに対して dbNFSP (<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>) から取得可能なバイオインフォマティクスツールによるバリエーション影響度スコアと、大規模がんマルチオミクスデータベース The Cancer Genome Atlas (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) に基づくがん種ラベル（バリエーションが検出されたがん種情報）を付与し、学習データセットを作成した。そして、Pathway Commons (<https://www.pathwaycommons.org/>)から大規模生体ネットワークを、Pathway Mapper (<https://www.pathwaymapper.org/>) からがんに関連する10のパスウェイ情報を取得し、バリエーションに対するアノテーションと組み合わせで大規模知識グラフを構築し、予測を行った。内部評価およびベンチマークセットを用いた外部評価においても、既存手法を上回る精度（AUC 0.702~0.889）を示した。一方、本手法では、アルゴリズムの特性上、入力に用いる知識グラフに予め予測対象とするバリエーションを含める必要があり、続々と見出される新たな VUS に対する予測を行うには適していないことが課題であった。そこで令和4年度は、生体ネットワーク情報から特徴量を取得するグラフ学習パートと影響度スコアを用いた各バリエーションに対するラベル予測パートの2段階に分かれた新たなフレームワーク Net-DMPred への改良を行った。本フレームワークでは、生体に共通する分子間の関連性を GCN を用いて学習し、得られる各分子の特徴量を、dbNFSP などから得られる各バリエーションに対する情報とマージすることができるため、新たな VUS に対してもグラフの再構築・再学習なしに予測を行うことが可能となる（図(4)-1）。ラベル予測パートに Random Forest アルゴリズムを用いた精度検証において、Net-DMPred は既存手法と同等レベルの精度を示した。この成果について、現在国際雑誌に投稿中である。

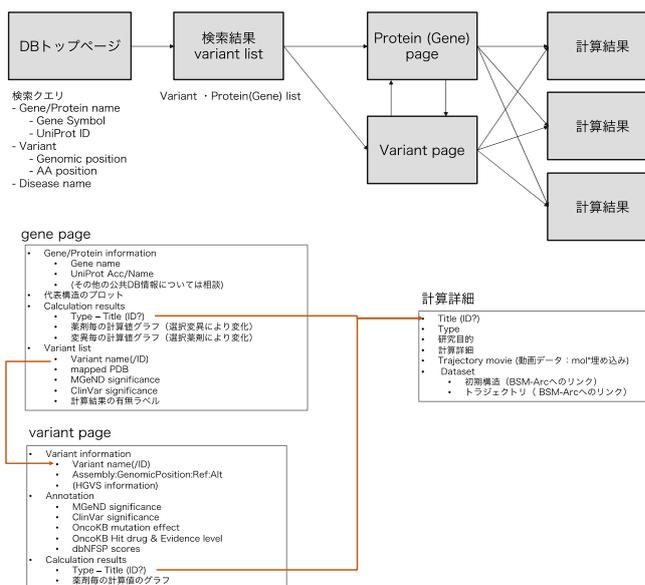


図(4)-1. Net-DMPred の予測フレームワーク

(2) データベース構築と公開

計算結果公開に向け、アノテーション情報および計算結果を収載した、疾患ゲノム構造データベース Molecular Dynamics Database for Precision Medicine; PrecisionMD-DB (<https://precisionmd-db.med.kyoto-u.ac.jp>) の開発を行った。令和3年度に作成したプロトタイプに基づき、データベースの画面遷移およびデータスキーマを策定した(図(4)-2)。そして、データスキーマに基づき、各画面の情報を構成するモジュールを定義し、各モジュールに描画するデータを返すAPIを作成した。各画面のモジュールには、ライフサイエンス統合データベースセンターで開発している汎用可視化モジュールの TogoStanza (<http://togostanza.org/>) を用いた。計算詳細画面では、計算で得られたトラジェクトリデータを動画として描画するため、Mol* (<https://molstar.org/>) を分子ビューアとして用いた。これにより、ユーザーはバリエーションおよび遺伝子のアノテーション情報と合わせて本事業独自データである計算結果を合わせて確認することが可能となる(図(4)-3)。

(A) データベースページ遷移イメージ



(B) 計算結果データ項目策定

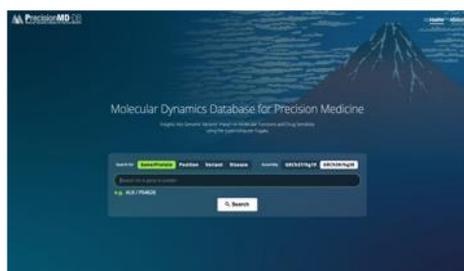
項目	内容
Type	計算タイプ(薬剤感受性 or 活性化/不活性化)
Title	計算タイトル
UniProt ID	UniProt ID
PDB ID	PDB ID
Variant_AA	変異のアミノ酸位置
Variant_AA_Ref	変化前のアミノ酸
Variant_AA_Alt	変化後のアミノ酸
Compound_ID	PubChemID (薬剤を入れた計算の場合)
ΔGbind	計算結果 結合自由エネルギー
ΔGact	計算結果 活性自由エネルギー
Kon	計算結果 K_on
Koff	計算結果 K_off

計算関連情報

研究目的	自由記載・数行程度
研究グループ	名前と所属のリスト
動画用データ	ファイルは BSM-Arc に設置、リンクで指定
代表的な画像	数枚程度 (形式は現時点で任意)
計算詳細	自由記載・数行程度
その他計算ファイル	ファイルは BSM-Arc に設置、リンクで指定

図(4)-2. データベース画面遷移イメージと計算結果収載のためのデータ項目

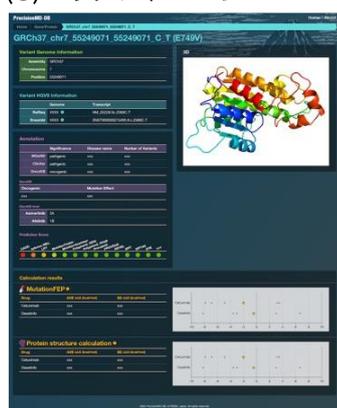
(A) データベーストップページ



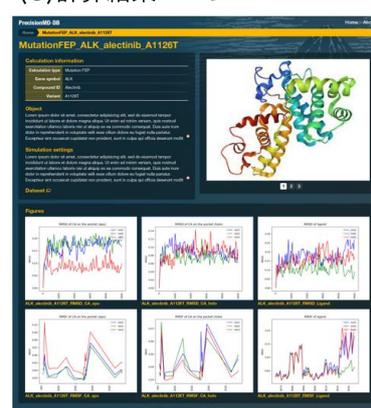
(B) 遺伝子ページ



(C) バリエーションページ



(C) 計算結果ページ



図(4)-3. 公開データベース画面

データベース画面では計算の結果得られるエネルギー値を表示している。一方、トラジェクトリデータを含む生データは、大阪大学蛋白質研究所で開発されている Biological Structure Model Archive (BSM-Arc, <https://bsma.pdbj.org>) [Bekker, Gert-Jan et al., Biophysical Reviews 12 (2): 371-75, 2020] に登録することにより、公的専門機関による永続的なデータの管理と共有が可能となる。データベース上でのトラジェクトリ動画の描画には、BSM-Arc で発行される URL に対する API アクセスと Mol*に基づく可視化モジュールにより実現した。現在データベースには、3 遺伝子と 7 薬剤からなる 7 ペアにおける約 2500 変異に対する計算結果が収載されている。各グループでの研究結果も随時収載し公開していく。

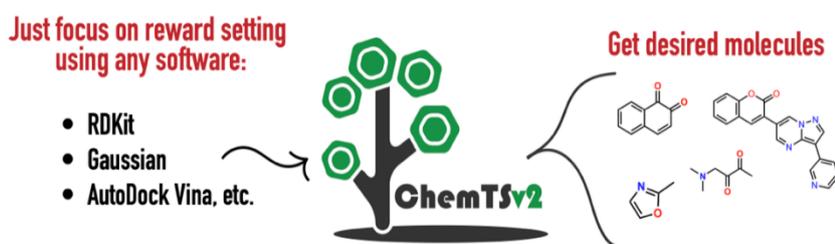
② AI・シミュレーション融合（横浜市立大学生命医科学研究科 寺山 慧）

本課題では、これまで開発してきた ChemTS 等の AI を用いた新規分子生成手法を用いてターゲットタンパク質に対する分子設計を実施する。令和4年度は、ChemTS をさらに高度化する ChemTSv2 の開発に継続的に取り組んだ。また ChemTSv2 を用いた分子生成として、他チームと連携して複数のターゲットタンパク質を設定し、より有望な化合物設計のために多目的最適化手法を取り入れつつ、数千万規模の分子生成を行うことで選択的阻害剤の設計を実施した。さらに、強化学習手法の枠組みの一種である m-Best Arm Identification と MD シミュレーションを組み合わせることで、化合物の結合親和性評価を高速化する手法開発を行った。以下ではそれらの詳細について述べる。

(I) 分子生成手法 ChemTS の高度化とシミュレーション融合

昨年度に引き続き、さらなる高速化手法の導入とシミュレーション融合システムの構築に取り組んだ(図1)。まず富岳の計算資源を有効活用するために、分散ハッシュテーブルを用いた並列モンテカルロ木探索に基づく並列化[Yang et al., ICLR, 2021]を ChemTS に組み込むことで分子生成を高速化した。また、AutoDock Vina などのドッキングシミュレーション手法、ファーマコフォアなど生成した分子構造に基づく活性評価手法を組み込んだ分子生成手法も実装した。続いて、生成した分子の物性や電荷計算を可能にするために、量子化学シミュレーション自動化手法 QCforever を構築し(<https://github.com/molecule-generator-collection/QCforever/>)、これも ChemTSv2 と連携して動作するように公開している。さらに ChemTSv2 を富岳上で動作するように実装した。ChemTSv2 は github 上で公開しており(<https://github.com/molecule-generator-collection/ChemTSv2/>)、上記の成果を含んだ ChemTSv2 に関する論文をプレプリントサーバーに投稿 (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-mb880-v2>) し、現在国際誌へ投稿中である。

ChemTSv2



ChemTSv2 is a refined and extended version of ChemTS^[1] and MPChemTS^[2]. The original implementations are available at <https://github.com/tsudalab/ChemTS> and <https://github.com/yoshizoe/mp-chemts>, respectively.

ChemTSv2 provides:

- easy-to-run interface by using only a configuration file
- easy-to-define framework for users' any reward function, molecular filter, and tree policy
- various usage examples in the GitHub repository

図1. ChemTS を高度化した ChemTSv2 の模式図。ドッキングシミュレーションと融合した分子生成や、多目的最適化に基づく薬候補分子生成などが可能になっている。

(II) ChemTSv2 を用いた選択的阻害剤設計

昨年度までに実施した分子設計の予備的結果に基づき、ChemTSv2 と多目的最適化を実現するための報酬関数 Dscore を組み合わせたアプローチを用いて、キナーゼ選択的阻害剤の設計を実施した。キナーゼ選択的阻害剤の最適化のための条件は、奥野チーム・本間チームとの連携を通じて検討を行った。その結果、阻害活性・薬物動態及びその他化合物特性の 3 カテゴリーで合計 18 の項目が設定された。阻害活性カテゴリーには、肺がん治療の代表的なターゲットタンパク質である EGFR およびその類縁チロシンキナーゼ 8 種 (ABL, EPHB4, ERBB2, FGFR1, LCK, PDGFR β , SRC, VEGFR2)、薬物動態カテゴリーには水溶性・膜透過性・代謝安定性の 3 項目、その他カテゴリーに合成容易性 (SAscore)・医薬品らしさ (QED)・分子量・急性毒性・Tox alert フィルター・ChEMBL structure フィルター (構造妥当性評価) の 6 項目を設定した。これらの項目の算出にあたっては、シミュレーションによる算出が難しい項目もあるため、機械学習モデルである LightGBM を用いてデータ駆動による予測モデルを構築した。

EGFR を含む 9 種類のターゲットに対して選択的阻害剤が設計できるか検証するために、数千万規模の分子生成を実施した。まず、選択的阻害剤設計が可能かどうか確認するために、1, 各ターゲットのみを考慮した場合、2, 各ターゲットの活性が伸び、それ以外のタンパク質(オフターゲット)に対しては活性が低下するような重みをかけた場合、3, 2 をさらに強調した場合の 3 パターンの重みを用意した。ChemTS による分子設計では分子生成の乱択性により毎回計算結果が多少異なるため、各条件で 3 回の計算を実施しそれらの平均を計算した。9 種類のターゲットに対する上記重み 2 の条件下での計算結果を図 2 に示す。ここでは分子構造の探索を行うために、各設定ごとに 20 万の分子を生成している。これらの結果から、EGFR, PDGFR β , EPHB4, ABL, FGFR1, VEGFR2 の 6 種については、主ターゲットに対する活性のみが高くなっており、オフターゲットについては活性が伸びていない、すなわち選択性が出ていることが確認できる。また、薬物動態や合成容易性についても特定の値が特に低くなることなく、一定程度の範囲に治っており、多目的最適化が可能であることが確認できた。さらに図 3 に EGFR を主ターゲットとした場合に生成された分子の例を示す。 Δ_{BA} は、EGFR とオフターゲットとの結合親和性の差を示しており、推定値であるが 1.9 から 2.4 と選択性が存在することがわかる。本成果は Journal of Chemical Information and Modelling に掲載された (URL : <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00787>)。また関連する成果を、第 11 回生命医薬情報学連合大会及び第 50 回構造活性相関シンポジウム(口頭発表賞 SAR Presentation Award 受賞)で発表した。

(III) m-Best Arm Identification と MD シミュレーションを用いた活性評価手法の開発

化合物とタンパク質間の結合親和性を推定する手段として MD シミュレーション中の化合物の安定性を評価する手法が知られている。しかし精度よく評価するためには、長時間のシミュレーションあるいは初速度等を変えた複数回のシミュレーションが要求される。特に、多数の候補分子から結合親和性の高い複数の分子を選択する際には、全ての候補について複数回シミュレーションを行う必要があり計算コストが高い。そこで、結合親和性上位 m 個の分子を効率よく選び出すために、強化学習の一種である m-Best Arm Identification (m-BAI) の枠組みを用いて高速化する手法開発に取り組んだ。m-BAI のアルゴリズム UGapE を用いることで、上位 m 個前後のボーダーライン上の分子に MD シミュレーションを集中させ、明らかに上位あるいは下位の分子の計算を省略できる。提案手法の検証として、DUD-E データセット様々なタンパク質に対して登録されている 5 つの active 及び decoy 分子を対象として、active 分子を効率的に

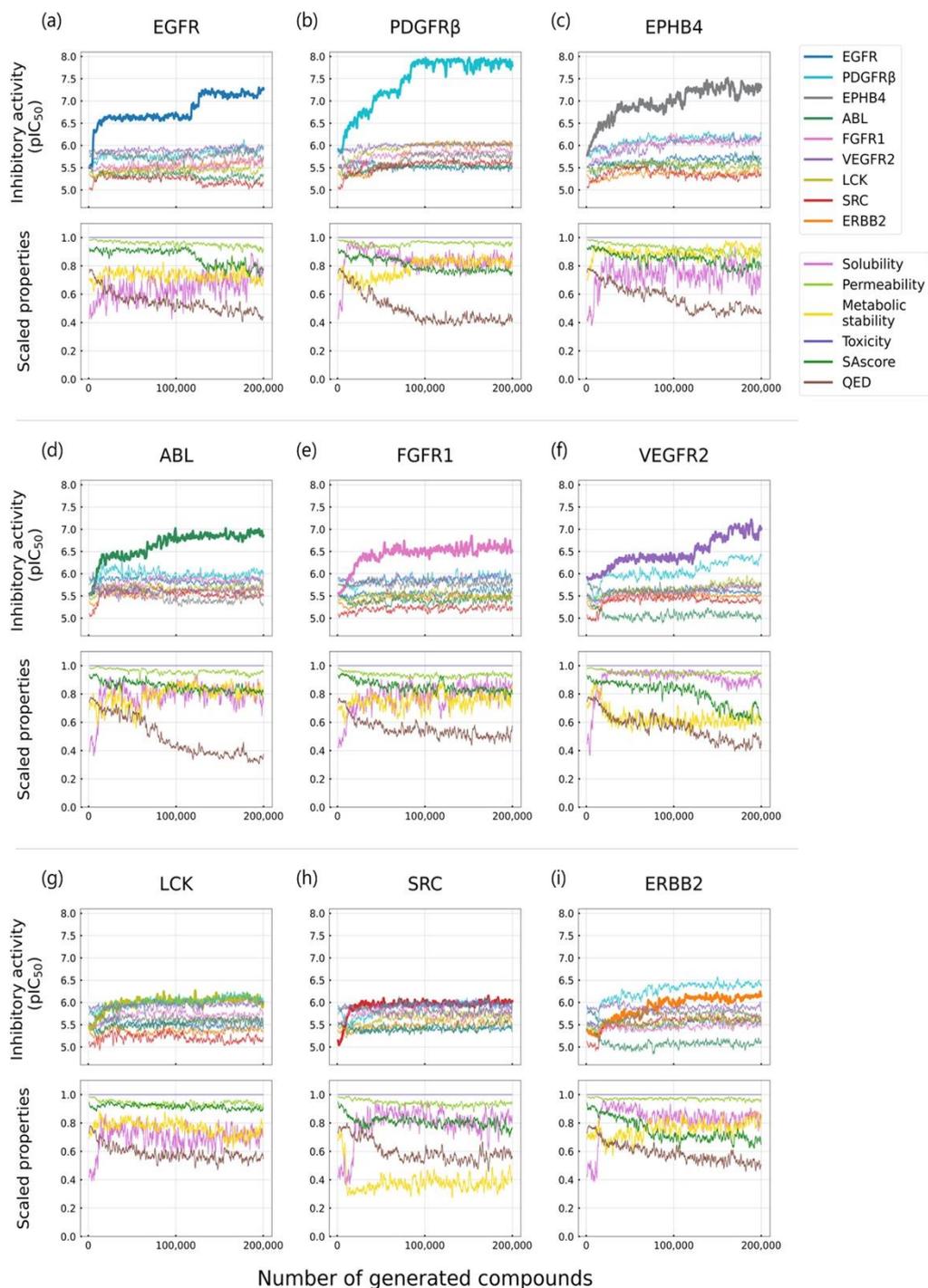


図 2. ChemTS による 9 つのターゲットタンパク質に対する選択的阻害剤生成の結果。各ターゲットに対し、20 万の分子生成(最適化)を 3 回実施した平均の結果を示している。各ターゲットに対し上のパネルは選択性(9 つのターゲットに対する活性)、下のパネルは薬物動態や合成容易性等の評価を示している。

選択できるか検証を行った。図 4 にその一例を示す。黒点線は Uniform sampling (US)つまり各候補に対し平等に MD 計算をして active と decoy (inactive)を選び出した場合の選択精度(AUC; Area Under the Curve)を示している。ここで、上位 5 個を積極的に選び出す UGapE のアルゴリズム(Top-5 UGapE)を用いると、探索パラメータに依存するものの、US より少ない MD 計算の回数で高い選択精度が出ることが確認できる。また、探索パラメータを自動的に調整する手法(UGapE adaptive)を用いても十分な性能を示すこ

とも確認できた。この成果は構造活性シンポジウムで発表し、ポスター賞(SAR Presentation Award)を受賞している。

Generated molecule	Dscore	EGFR	Δ_{BA}	Sol	Perm	Stab	Tox	SA	QED
	0.65	7.7	2.4	-2.4	1.0	64	2.5	4.0	0.61
	0.62	7.8	2.2	-2.2	0.50	61	2.6	4.0	0.65
	0.62	7.7	2.1	-2.4	0.99	61	2.7	4.1	0.69
	0.61	7.4	1.9	-2.1	0.86	52	2.4	4.2	0.66
	0.60	7.7	2.2	-2.2	0.60	63	3.0	4.6	0.59

図 3. EGFR を主ターゲットとして生成された分子のうち、Dscore の高かった分子の例。 Δ_{BA} は EGFR 以外のターゲットのうち最も活性値(pIC50)が高かった値との差を示している。

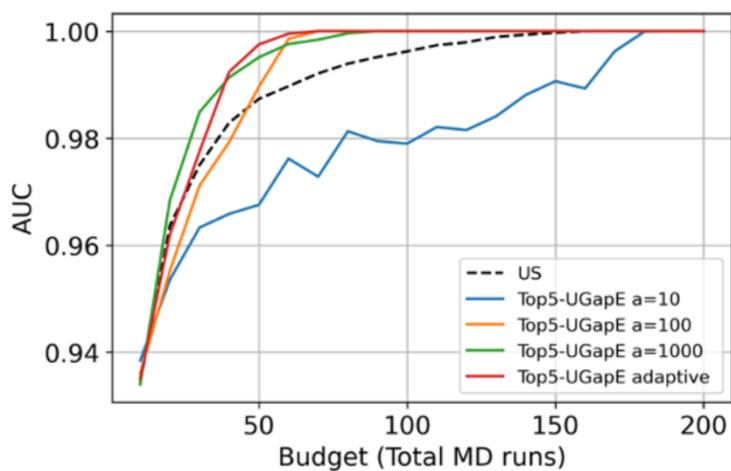


図 4. m-BAI と MD シミュレーションの連携による結合親和性評価の高速化の例。横軸は MD シミュレーションの回数(計算コスト)を示しており、縦軸は結合親和性を見分ける精度を示している。

③ 創薬ビッグデータ統合システム（理化学研究所計算科学研究センター 本間 光貴）

今年度は、FMO 法によるタンパク質構造のエネルギー最適化計算のアルゴリズムの効率化を行い、「富岳」を利用した量子化学的に妥当な構造の発生を行うシステムを構築した。引き続き、「富岳」を使った AI 力場用の FMO データセット構築を TrpCage 等に対して行い、それらのシミュレーションデータに基づいた FMO-AI 力場の構築を実施した。以下に詳細を述べる。

(1) FMO 法によるタンパク質構造のエネルギー最適化手法の開発

X 線または電子顕微鏡によって決定したタンパク質の立体構造では、座標の分解能は 2-2.5 Å であることが多い。一方、FMO 法などの量子化学計算では、分子軌道とそれに基づく相互作用を精密に計算するために、0.1 Å 程度のわずかな違いによって相互作用エネルギーが大きく変化する。従って量子化学的な相互作用を精度良く解析するためには、実験によるタンパク質構造を量子化学計算によって最適化する必要がある。しかし、従来の QM-MM 法による最適化では、計算時間の制約で QM 領域をリガンドの周りの数残基程度に限定する必要があり、広い領域の相互作用解析はできなかった。

我々は、FMO 計算によるタンパク質全体の構造最適化の過程でボトルネックとなっているリガンドから遠く離れた領域の環境静電ポテンシャルの更新頻度を下げる Frozen Domain (FD)法、さらにそれを発展させた FDPD 法及び FDD 法を開発して、様々な大きさのタンパク質に対する検証を実施した。以下の図 X1 に計算に要する時間の変化を示す。特に 300 残基を超えるタンパク質については、2 倍程度の高速化に成功した。現在、FMO 創薬コンソーシアムにおいて、計算手法の公開に向けて準備している。

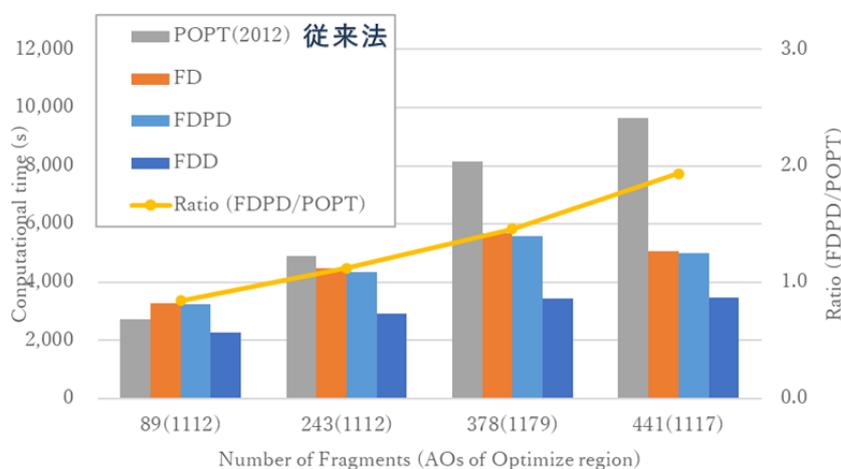


図 X1. Frozen Domain 及びその関連手法による FMO 構造最適化に要する計算時間

FDPD 法による構造最適化のエネルギー計算に対する効果を検証するために、Pim1 阻害剤 6 化合物（すべて結晶構造あり）について、複合体結晶構造から MM 最適化、QM-MM 最適化、FMO 最適化をそれぞれ行い、IFIE による活性予測性能を比較した。QM 最適化領域は、図 X2 の下のオレンジ色の領域となる。FMO 法では、タンパク質全体に対して量子化学計算を行い、構造最適化についても広い領域を設定できる。図 X2 上の A, B, C に示すように、MM 最適化構造 (A) や QM-MM 最適化構造 (B) では、活性との相関を示す決定係数 R^2 が 0.58 から 0.67 程度であったが、FMO 最適化構造 (C) では 0.81 と高い活性予測性能を示した。

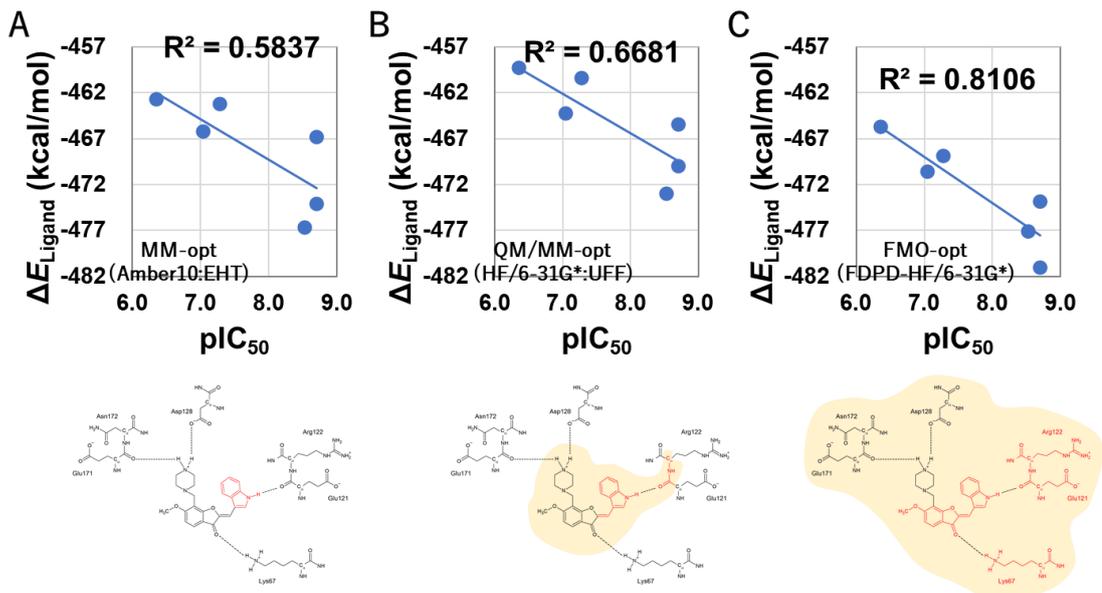


図 X2. Pim1 の 6 阻害剤の活性予測

(2) AI 用及び COVID-19 関連タンパク質の FMO 計算データの整備

昨年度までに FMO 自動計算プロトコルの無償化を進めるとともに、800 個を超える COVID-19 関連タンパク質の FMO 計算とデータの FMO DB 上での公開を進めた。今年度は、TrpCage、CDK2、Bromodomain 等の MD 計算の結果得られる snap shot に対する FMO 計算を進め、それらのデータを FMO DB 上で閲覧できるインターフェイスの開発を行った。(図 X3) すでに、TrgCage と CDK2 のデータの登録が終わり、今後さらに数万件のデータの登録を予定している。

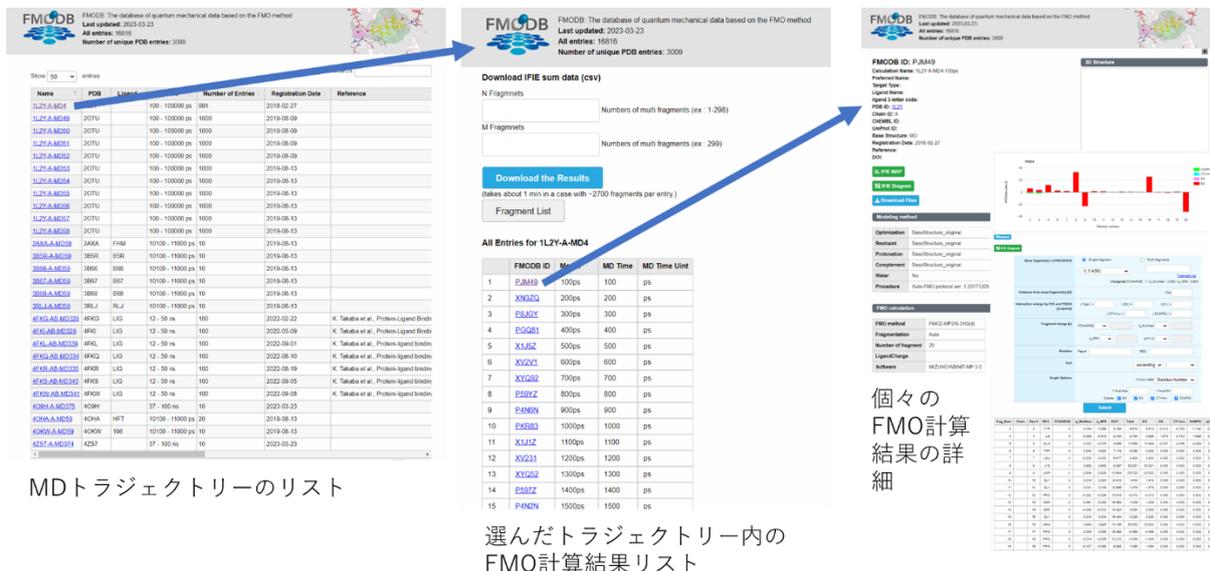


図 X3. FMO DB における MD トラジェクトリーに対する FMO 計算結果

COVID-19 関連タンパク質に対する FMO 計算も継続して実施しており、Main protease 阻害剤とし

て上市された Xocoba が初期ヒットと比べてどのような相互作用を獲得しているかを解析し、論文に出版した。(図 X4)

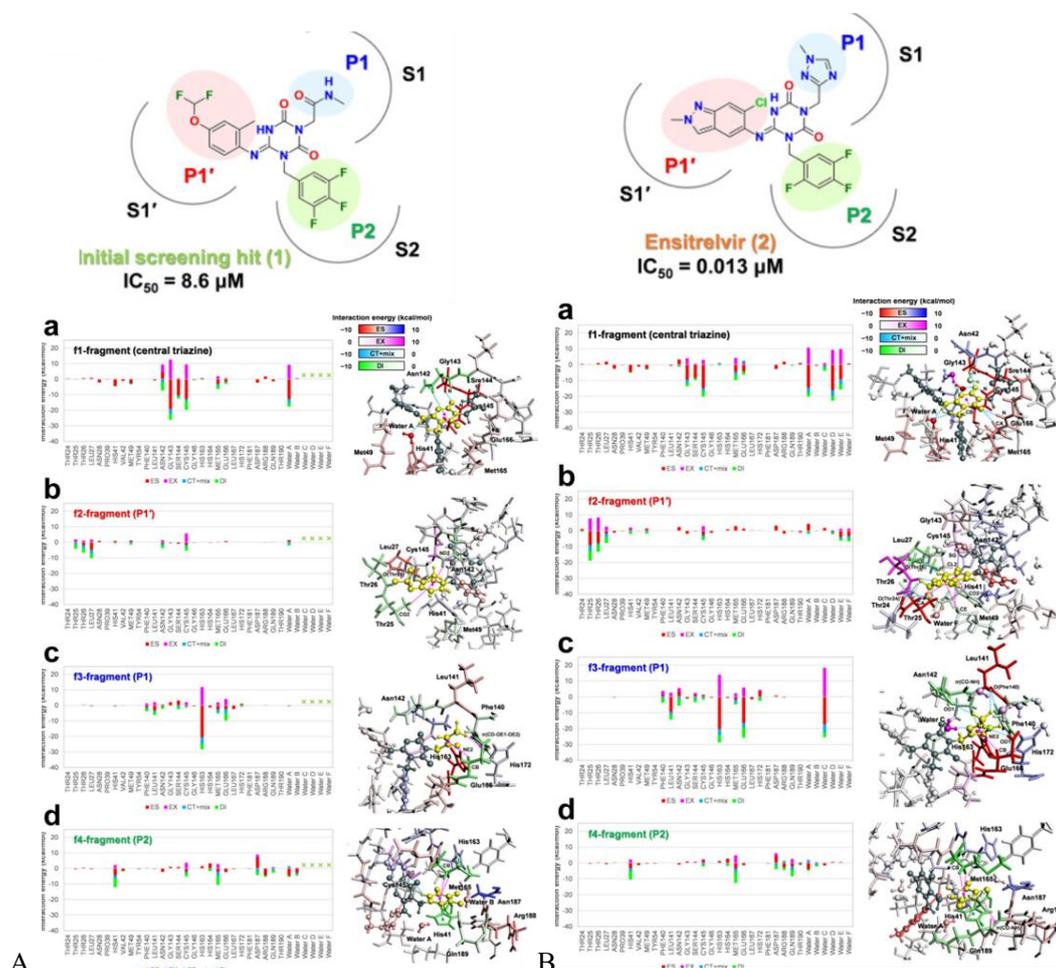


図 X4. Ensitrevir (Xocoba, B) と初期ヒット (A) の相互作用解析

(3) FMO-AI 力場の構築手法の開発

(2)で整備した AI 用の FMO 計算データを用いて FMO-AI 力場構築のための手法の開発を行った。ACSF 記述子を用いて、個々の原子への周辺環境の影響について、エネルギーと力の両方の値を学習させた。TrpCage (図 X5A) の MD snap shot 1975 構造の FMO 計算データから学習を実施した。学習を行う際のエネルギーと力の重みの検討を行い、7:3 の比率がバランスの良い結果を示した。(図 X5B) まだ学習データが少ないため、精度は高くないが、今後、能動学習によって予測精度を上げる効果の高いデータを選択的に収集して学習に利用できる仕組みを構築する予定である。また、学習方法についても、結合している原子間の相互作用は、従来の MM 力場でも精度が高いため、それらを MM で補って、分子間相互作用に対する学習の負担を軽減することも考えている。

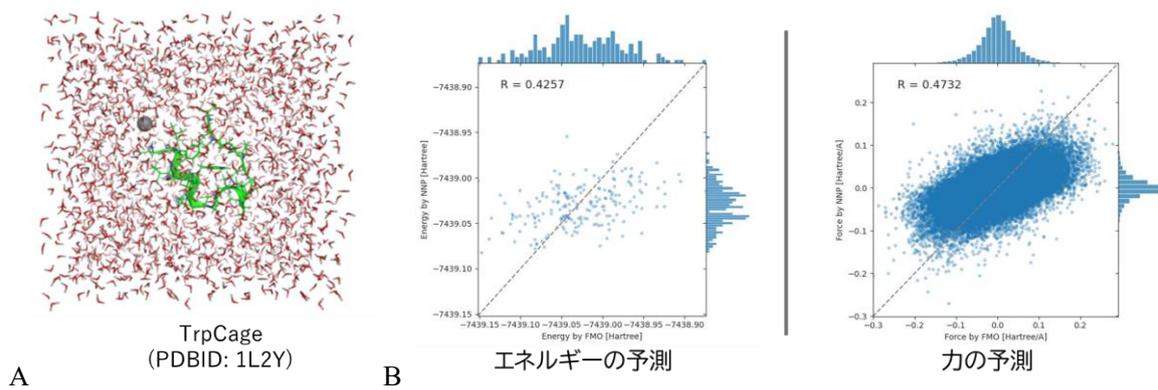


図 X5. TrpCage の FMO データによる AI 力場の学習

(5) プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくための会議を適宜開催した。またプロジェクト内の研究の進捗状況および成果の発表のためのワークショップ等を開催した。

最終年度となる令和4年度は、令和4年9月12日に上期の研究進捗と成果を発表する「成果創出ワークショップ」を課題内で開催した。令和5年3月9日には、『富岳』で目指すシミュレーション・AI駆動型次世代医療・創薬」をテーマにしたワークショップを一般公開・ハイブリッド形式で開催し、3年間の研究成果総括と連携する産業分野、臨床研究分野の方の講演、富岳NEXTに向けた若手研究者のディスカッションを行った。

令和4年9月28日には、第60回日本生物物理学会年会においてシンポジウム「スーパーコンピュータ『富岳』による創薬・医療の革新」を開催し、生物物理学分野における計算科学内外の研究者を巻き込んで若手・中堅研究者を中心としたディスカッションを行った。

分野を超えた情報交換・交流としては、令和5年1月24日のシンポジウム「『富岳』EXPANDS ～可能性を拡張する～」では、課題代表の奥野恭史が「富岳」を用いた研究成果として「『富岳』が拓く創薬DXの未来」について紹介した。令和5年3月7日に開催された「第2回『富岳』成果創出加速プログラム研究交流会」では、「富岳」高度化セッションで課題代表の奥野恭史が「『富岳』で目指す Precision Medicine」について発表した。また、当課題から次世代研究者によるポスター発表に3名が参加した。

これらの活動を通して、連携する機関や研究者以外の一般市民、他の分野へも当課題の研究成果のプレゼンスを高めることができ、さらに研究分野の若返りを考慮した活動につなげることができた。

また、研究成果の推進では、分子動力学シミュレーションソフトウェア「GENESIS」の活用を大学や研究機関、産業界などに普及するため、一般社団法人 ライフインテリジェンスコンソーシアムと連携し、令和4年5月11日、6月2日、8月23日に GENESIS 講習会を開催した。

2-3. 活動（研究会の活動等）

令和4年度は、以下の（1）ワークショップ（課題内進捗報告会）、（2）スーパーコンピュータ「富岳」創薬活用ワークショップを主催した。

（1）ワークショップ（課題内進捗報告会）

概要	課題内 10 チームの研究進捗報告と研究計画に基づくプロジェクトの進め方、富岳利用、ツール利用などの情報交換
日時	令和4年9月12日(月) 13:30-16:30
参加者	本プロジェクト参加者 27名
開催方法	オンライン

（2）ワークショップ（一般公開）「富岳」で目指すシミュレーション・AI 駆動型次世代医療・創薬

概要	一般公開型（第2部クローズ）。3年間の研究成果総括、連携する産業分野、臨床研究分野の講演、若手研究者ディスカッション
日時	令和5年3月9日(木) 12:00-15:50
参加者	68名
開催方法	ハイブリッド（現地：京都大学杉浦ホールより配信）
プログラム	<p>【プログラム】</p> <p>14:00 - 14:05 開会（課題代表：理化学研究所/京都大学大学院医学研究科 奥野 恭史） -----1部：「富岳」NOW、研究成果、臨床実験、産業界から セッション</p> <p>13:00-14:35 研究成果総括（課題代表：理化学研究所/京都大学大学院医学研究科 奥野 恭史）</p> <p>14:30-15:05 富岳 Society 5.0、「富岳」を機軸とした創薬 DX プラットフォームの構築 （一般社団法人 ライフ インテリジェンス コンソーシアム事務局長 志水 隆一）</p> <p>15:05-15:35 がんの新規治療標的と新規治療薬探索のための動的構造シミュレーションへの期待 （公益財団法人 がん研究会 基礎研究部 部長 片山 量平）</p> <p>15:35 - 15:45 休憩 10分 -----2部：「富岳」NEXT、若手ディスカッションなど（クローズド）</p> <p>15:45 - 17:00 「富岳 NEXT に向けて 若手ディスカッション」 企画：京都大学大学院医学研究科 荒木 望嗣 横浜市立大学理学部 理学科 生命医科学研究科 寺山 慧</p> <p>17:00 - 17:05 閉会（課題代表：理化学研究所/京都大学大学院医学研究科 奥野 恭史）</p>

2-4. 実施体制

業務項目	担当機関	担当責任者
(1) 分子病態解析 ①動的構造機能解析 ②タンパク質活性予測	横浜市鶴見区末広町1-7-29 公立大学法人横浜市立大学 生命医科学研究科 京都市左京区北白川追分町 国立大学法人京都大学 大学院理学研究科化学専攻	教授 池口 満徳 教授 林 重彦
(2) 薬剤反応性推定 ①結合自由エネルギー計算 ②結合経路・ポーズ推定 ③結合速度論解析	京都市左京区聖護院川原町53 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科人間健康科学系専攻 ビッグデータ医科学分野 神戸市中央区港島南町6-7-1 融合連携イノベーション推進棟 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター 東京都目黒区大岡山2-12-1 国立大学法人東京工業大学 生命理工学院	教授 奥野 恭史 チームリーダー 杉田 有治 教授 北尾 彰朗
(3) 薬剤分子設計 ①低分子デザイン ②抗体医薬デザイン	茨城県つくば市天王台1-1-1 国立大学法人筑波大学 医学医療系生命医科学域 東京都目黒区駒場4-6-1 国立大学法人東京大学 先端科学技術研究センター	教授 広川 貴次 特任准教授 山下 雄史
(4) AI・データサイエンス・ 社会実装基盤 ①疾患ゲノム構造機能データ ベース	京都市左京区聖護院川原町54 先端医療機器開発・臨床研究センター 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科人間健康科学系専	准教授 鎌田 真由美

<p>②AI・シミュレーション融合</p>	<p>攻バイオメディカルデータサイエンス分野</p> <p>横浜市鶴見区末広町1-7-29 公立大学法人横浜市立大学 生命医科学研究科</p>	<p>准教授 寺山 慧</p>
<p>③創薬ビッグデータ統合システム</p>	<p>横浜市鶴見区末広町1-7-22 国立研究開発法人理化学研究所 計算科学研究センター HPC/AI駆動型医薬プラットフォーム 部門</p>	<p>副部門長 本間 光貴</p>
<p>(5) プロジェクトの総合的 推進</p>	<p>神戸市中央区港島南町7-1-26 国立研究開発法人理化学研究所 計算科学研究センター HPC/AI駆動型医薬プラットフォーム 部門</p>	<p>部門長 奥野 恭史</p>

別添 1 学会等発表実績

(1) 分子病態解析

①動的構造機能解析 (横浜市大・池口)

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	木探索分子動力学法による Interleukin-2-inducible T-cell kinase 活性化経路の探索	中居雪菜、浴本亨、山根努、小川直樹、井上雅郎、寺山慧、池口満徳	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月	国内
2	全原子分子動力学シミュレーションによるヒト L 型アミノ酸トランスポーターLAT1-CD98hc 複合体の基質輸送メカニズムの解析	吉田夏海、浴本亨、山根努、池口満徳	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月	国内
3	拡張アンサンブル手法を用いた中分子シクロスポリン A と E の動的構造探索	浴本亨、伊藤朱里、山根努、池口満徳	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月	国内
4	計算蛋白質科学の現在と未来	池口満徳	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月	国内
5	Activation Pathway of Interleukin-2-inducible T-cell kinase Explored by Tree-Search Molecular Dynamics	Y. Nakai, T. Ekimoto, T. Yamane, N. Ogawa, M. Inoue, K. Terayama, and M. Ikeguchi	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
6	Substrate transport simulations of human L-type amino acid transporter LAT1-CD98hc complex coupled with conformational changes	N. Yoahida, T. Ekimoto, T. Yamane, and M. Ikeguchi	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内

7	QM/MM simulations of cyclic artificial ion channel in membrane-water system	M. Nakagawa, T. Ekimoto, T. Yamane, K. Sato, K. Kinbara, and M. Ikeguchi	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
8	A deep-learning model for the prediction of protein domains	R. Sato, T. Ekimoto, and T. Yoshidome	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
9	gr Predictor: An Efficient Method for Computing the Hydration Structure around Proteins using Deep Learning	K. Kawama, Y. Fukushima, M. Ikeguchi, M. Ohta, and T. Yoshidome	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
10	大規模分子動力学シミュレーション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	井上雅郎、浴本亨、山根努、池口満徳	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
11	REST シミュレーションによるタンパク質やペプチドリガンドの活性制御機構の解析	浴本亨、山根努、池口満徳	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
12	分子動力学シミュレーションによるタンパク質の構造ダイナミクス研究	池口満徳	第 60 回日本生物物理学会年会	令和 4 年 9 月	国内
13	QM/MM simulations of artificial ion channel in membrane-water system	M. Nakagawa, T. Ekimoto, T. Yamane, K. Sato, K. Kinbara, and M. Ikeguchi	情報計算化学生物学会 2022 年大会 (CB12022)	令和 4 年 10 月	国内
14	分子動力学シミュレーションの創薬応用と FMO 法への期待	池口満徳	情報計算化学生物学会 2022 年大会 (CB12022)	令和 4 年 10 月	国内
15	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	池口満徳	情報計算化学生物学会 2022 年大会 (CB12022)	令和 4 年 10 月	国内

16	アミノ酸トランスポーター-LAT1の基質輸送シミュレーション	吉田夏海、浴本亨、山根努、池口満徳	第50回構造活性相関シンポジウム	令和4年11月	国内
17	膜水系における人工イオンチャネルのQM/MMシミュレーション	中川真由子、浴本亨、山根努、佐藤浩平、金原数、池口満徳	第50回構造活性相関シンポジウム	令和4年11月	国内
18	Markov state model analysis of activation of epidermal growth factor receptor kinase coupled with dimerization	M. Inoue, T. Ekimoto, T. Yamane, and M. Ikeguchi	67th Biophysical Society Annual Meeting (BPS 2023)	令和5年2月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌名等）	発表した時期	国際共著（○を記入）
1	Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly	Z. Zhang, N. Nomura, Y. Muramoto, T. Ekimoto, T. Uemura, K. Liu, M. Yui, N. Kono, J. Aoki, M. Ikeguchi, T. Noda, S. Iwata, U. Ohto, and T. Shimizu	Nature Communications, Volume 13, Article number 4399	令和4年8月	
2	3D-RISM-AI: A machine learning approach to predict protein-ligand binding affinity using 3D-RISM	K. Osaki, T. Ekimoto, T. Yamane, and M. Ikeguchi	The Journal of Physical Chemistry B, Volume 126, Issue 33, Pages 6148-6158	令和4年8月	

3	Hybrid in vitro/in silico analysis of low-affinity protein-protein interactions that regulate signal transduction by Sema6D	T. Tanaka+, T. Ekimoto+, M. Nagatomo, M. Neyazaki, E. Shimoji, T. Yamane, S. Kanagawa, R. Oi, E. Mihara, J. Takagi, S. Akashi, M. Ikeguchi, and T. Nogi (+: equal contribution)	Protein Science, Volume 31, Issue 11, e4452	令和 4 年 9 月	
4	Development of the force field for cyclosporine A	T. Yamane, T. Ekimoto, and M. Ikeguchi	Biophysics and Physicobiology, Volume 19, e190045	令和 4 年 11 月	
5	Mandibulofacial dysostosis with alopecia results from ETAR gain-of-function mutations via allosteric effects on ligand binding	Y. Kurihara, T. Ekimoto, C. T. Gordon, Y. Uchijima, R. Sugiyama, T. Kitazawa, A. Iwase, R. Kotani, R. Asai, V. Pingault, M. Ikeguchi, J. Amiel, and H. Kurihara	The Journal of Clinical Investigation, Volume 133, Issue 4, e151536	令和 5 年 2 月	○

②タンパク質活性予測（京大理・林）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
	アニオンチャネルロドプシン GtACR1 に対する QM/MM RWFE-SCF 法を用いた変異体モデリングおよび光励起エネルギー計算	○鹿倉啓史, 成鍼, 林重彦	東京大学物性研究所短期研究会：理論タンパク質物性科学の最前線：理論と実験との密な協働（千葉県柏市）	令和4年 7月27日	国内
	Theoretical study on absorption wavelengths of anion channelrhodopsin GtACR1 in different protonation states and their mutants.	○Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, and Shigehiko Hayashi	第60回日本生物物理学会年会（函館）	令和4年 9月30日	国内
	Theoretical study on molecular mechanism of a light-driven ion transport of Halorhodopsin	○Tomo Ejiri, Ryo Oyama and Shigehiko Hayashi	第60回日本生物物理学会年会（函館）	令和4年 9月30日	国内
	Atomistically deciphering photo-activation processes of ion-transport microbial rhodopsins with hybrid molecular simulations	○Shigehiko Hayashi	19th International Conference on Retinal Proteins（札幌）	令和4年 10月30日～ 11月4日	国内
	Theoretical study on molecular mechanics of natural anion channelrhodopsin GtACR1	○Takafumi Shikakura and Shigehiko Hayashi	19th International Conference on Retinal Proteins（札幌）	令和4年 10月30日～ 11月4日	国内

	Theoretical study on molecular mechanism of a light-driven ion transport of Halorhodopsin	○Tomo Ejiri, Ryo Oyama and Shigehiko Hayashi	19th International Conference on Retinal Proteins (札幌)	令和4年 10月30日～ 11月4日	国内
	光駆動イオントランスポーターハロロドプシンの理論的研究	○江尻智森, 小山糧, 林重彦	令和4年度 新学術領域研究「高速分子動画」シンポジウム (淡路)	令和4年 11月21日	国内
	QM/MM RWFE-SCF 法を用いたアニオンチャンネルロドプシン GtACR1 の変異体モデリングおよび光励起エネルギー計算	○鹿倉啓史, 成鍼, 林重彦	第18回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム (京都)	令和5年 2月10日	国内
	アニオンポンプロドプシン NpHR のイオン輸送過程に関する理論的研究	○江尻智森, 小山糧, 林重彦	第18回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム (京都)	令和5年 2月10日	国内
	QM/MM RWFE-SCF 報によるイクオリンのアロステリックな発光反応制御機構の理論解析	○安東 智大, 林重彦	東大 物性研短期研究会 「理論タンパク質物性科学の最前線:理論と実験との密な協働」 (千葉県柏市)	令和4年 7月27日	国内
	Theoretical study on allosteric control mechanism of a luminescent reaction of bioluminescent protein aequorin	○Tomohiro Ando, Shigehiko Hayashi	第60回生物物理学会年会 (函館)	令和4年 9月30日	国内
	生物発光タンパク質イクオリンのアロステリックな反応制御	○安東 智大, 林重彦	日本化学会 近畿支部・2022年度北陸地区講演会と	令和4年 11月11日	国内

	機構についての理論的研究		研究発表会, (富山市)		
	イクオリンの生物発光過程についての理論的研究	○安東 智大, 林重彦	第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム (京都)	令和 5 年 2 月 10 日	国内

(2) 薬剤反応性推定

①結合自由エネルギー計算 (京大医・奥野)

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	特別企画2 デジタルツイン戦略最前線	奥野恭史	弘前大学 COI-NEXT Well-being イノベーションサミット 2023	令和5年 2月10日	国内
2	パネルディスカッション 「富岳」NOW、「富岳」を活用した研究の現在と今後の展望	奥野恭史	シンポジウム、「富岳」EXPANDS ～可能性を拡張する～	令和5年 1月24日	国内
3	DXが拓くヘルスケア・医療・創薬の未来	奥野恭史	ヘルスケアビジネス成長戦略研究会	令和4年 12月20日	国内
4	データ駆動型医療・ヘルスケアに向けて	奥野恭史	AI技術・画像センシングワーキンググループ合同技術部会(オムロン技術・知財本部)	令和4年 12月12日	国内
5	データ科学に基づく医学・医療・創薬の変革	奥野恭史	一般社団法人 日本腎臓学会 第四回 scChemRISC 研究会	令和4年 12月7日	国内
6	AI とシミュレーションの融合で目指す創薬DX	奥野恭史	第39回メディシナルケミストリーシンポジウム	令和4年 11月24日	国内
7	創薬DX-PF構築の夜明け	奥野恭史	LINC SHOWCASE2022 Autumn (会員限定)	令和4年 11月21-22日	国内
8	第4次産業革命化における教育・臨床・研究	奥野恭史	関西学院大学 大学職員対象「大学運営」科目. 第7回講義 私たちの社会の変化：最先端の研究が導く未来の大学：イノベーション・社会との連関・人材育成	令和4年 11月19日	国内
9	AIが拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来	奥野恭史	医療・創薬・ヘルスケアにおけるDX -LINCの紹介と兵庫県、神戸市企業との連携に向けて-	令和4年 11月14日	国内

10	AIが拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来	奥野恭史	第36回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会	令和4年 11月11日	国内
11	「富岳」を基軸としたライフサイエンスDXに向けて	奥野恭史	科技ハブ共同研究プログラム 2022年度合同ワークショップ	令和4年 11月4日	国内
12	Structure evaluation for protein-peptide docking models using 3D convolutional neural networks	Lim H, Matsumoto S, Chiba S, Isaka Y, Kamada M, Okuno Y	The 60th Annual meeting of the Biophysical Society of Japan	令和4年 9月30日	国内
13	Extracting protein dynamics from experimental cryo-EM maps using a machine learning technique combining with MD simulations	松本篤幸, 石田祥一, 寺山慧, 奥野恭史	第60回日本生物物理学会年会	令和4年 9月28日	国内
14	ベイジアンネットワークを用いた薬剤感受性関連遺伝子ネットワークの抽出	Ota K, Harada Y, Nakazawa M, Tamada Y, Kamada M and Okuno Y	第11回生命医薬情報学連合大会ポスター発表	令和4年 9月14日	国内
15	AIが拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来	奥野恭史	BioJapan2022/healthTECH Japan2022	令和4年 10月14日	国内
16	DXによる創薬イノベーション	奥野恭史	創薬薬理フォーラム第30回シンポジウム	令和4年 9月13日	国内
17	創薬デジタルトランスフォーメーションに向けて	奥野恭史	第72回日本薬学会関西支部総会・大会	令和4年 10月8日	国内
18	AIが拓く医療・創薬の未来	奥野恭史	Cardiovascular-Metabolism-Aging Research Seminar (MARS)	令和4年 9月6日	国内
19	AIが拓くデータ駆動型ヘルスケアの未来	奥野恭史	神戸リサーチコンプレックス協議会シンポジウム 市民の健康データを活用	令和4年 8月26日	国内

			したデータサイエンスの 社会実装		
20	AI・ビッグデータが拓 く医療の未来	奥野恭史	がん研究早期体験プログ ラム（がん研究 Early Exposure Program）	令和4年 8月5日	国内
21	AI・シミュレーション が拓く医療の未来	奥野恭史	令和4年度第2回臨床研 究推進センター講演会 RIKENの世界 計算科学 研究センター ～計算の 計算による計算のための 科学～	令和4年 8月2日	国内
22	「富岳」創薬DXプラ ットフォーム構想の実 現に向けて	奥野恭史	第4回理研DMP創薬セ ミナー	令和4年 7月26日	国内
23	DXによる創薬・医療イ ノベーション	奥野恭史	DataRobot AI Experience 22 Japan	令和4年 7月20日	国内
24	スーパーコンピュー タ・AIによるデータ駆 動型創薬の実現を目指 して	奥野恭史	第119回 未来医療セミ ナー	令和4年 7月11日	国内
25	スーパーコンピュー タ・AIで挑む Precision Medicine	奥野恭史	第30回日本乳癌学会学 術総会	令和4年 6月30日	国内
26	パネルディスカッショ ン 健康DXサービスの 創出に向けて	奥野恭史	バイオグリッド研究会 2022 —いのちかがやく未 来社会のデザインに向け て 健康DXサービスの創 出—	令和4年 5月28日	国内
27	LINCが目指す創薬DX プラットフォーム」, -, , オンライン開催	奥野恭史	LINC講演会2022 - LINC が目指す創薬DXプラット フォーム	令和4年 5月27日	国内
28	Hypersound-perturbed molecular dynamics for accelerating slow biomolecular interaction processes.	Araki M and Okuno Y,	Biophysical Society 67th annual meeting, 2023, poster	令和5年 2月18-22日	USA

29	Hypersound-perturbed molecular dynamics to accelerate slow biomolecular interaction processes.	Araki M and Okuno Y,	Fall 2022 ACS National Meeting, 2022, oral	令和4年 8月13-17日	USA
30	Hypersound-perturbed molecular dynamics to accelerate slow biomolecular interaction processes.	Araki M and Okuno Y,	Biophysics at the Dawn of Exascale Computers, 2022, poster	令和4年 5月16-20日	in Hamburg, Germany
31	Hypersound-perturbed molecular dynamics to accelerate slow protein-ligand binding processes	Araki M, and Okuno Y	第60回日本生物物理学会 年会	令和4年 9月28-30日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌名 等）	発表した時期	国際共著 （○を記入）
1	Novel calcium-binding ablating mutations induce constitutive RET activity and drive tumorigenesis .	Tabata J, Nakaoku T* (co- first), Araki M, Yoshino R, Kohsaka S, Otsuka A, Ikegami M, Ui A, Kanno S, Miyoshi K, Matsumoto S, Sagae Y, Yasui A, Sekijima M, Mano H, Okuno Y, Okamoto A,	Cancer Research	令和4年 9月27日	

		Kohno T*			
2	Sensitivity to dabrafenib and trametinib treatments in patients with non-small-cell cancer harboring BRAF compound mutations: A pooled analysis of BRAF p.V600E-positive advanced non-small-cell lung cancer.	Seto K, Shimizu J, Masago K, Araki M, Katayama R, Sagae Y, Fujita S, Horio Y, Sasaki E, Kuroda H, Okubo K, Okuno Y, Hida T ,	Cancer genetics	令和4年 5月11日	

②結合経路・ポーズ推定（理研 BDR・杉田）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	Conformational Dynamics and Functions of Proteins in Crowded Cellular Environments	Yuji Sugita	BPS Thematic Meeting Hamburg, Germany	令和4年 5月18日	国際
2	細胞内環境における蛋白質の構造・ダイナミクス・機能	杉田有治	第22回日本蛋白質科学会年会、つくば	令和4年 6月8日	国内
3	Src Kinase inhibitor binding free energy landscape sampled by Molecular-dynamics simulations: effect of ligand size and flexibility	信夫愛、李秀栄、杉田有治	第22回日本蛋白質科学会年会、つくば	令和4年 6月8日	国内
4	静電相互作用計算を高速化した自由エネルギー摂動法の開発	尾嶋拓, 杉田有治	第22回日本蛋白質科学会年会、つくば	令和4年 6月7日	国内
5	Free-energy calculations of protein-ligand binding in solution and crowded environments	Yuji Sugita	9th World Congress of Biomechanics、オンライン開催	令和4年 7月11日	国際
6	分子動力学ソフトウェア GENESIS の開発と細胞内における蛋白質動態解析	杉田有治	兵庫県 MI 研究会、オンライン開催	令和4年 8月19日	国内
7	Development of the free-energy perturbation method toward drug discovery on supercomputer Fugaku	尾嶋拓, 杉田有治	第60回日本生物物理学会年会、函館	令和4年 9月29日	国内
8	Binding free energy landscapes of Src	信夫愛、李秀栄、杉田有治	第60回日本生物物理学会年会、函館	令和4年 9月29日	国内

	Kinase to its inhibitors sampled by two-dimensional replica exchange molecular dynamics simulations				
9	Free Energy Perturbation Method in GENESIS	尾嶋拓, 杉田有治	CBI 学会 2022 年大会、東京	令和 4 年 10 月 25 日	国内
10	細胞内環境の生物物理学	杉田有治	東京大学理学部物理コロキウム、東京	令和 4 年 11 月	国内
11	静電相互作用の計算コストを抑えた自由エネルギー摂動法の開発	尾嶋拓, 杉田有治	第 36 回分子シミュレーション討論会、東京	令和 4 年 12 月 7 日	国内
12	Protein Dynamics and Functions using enhanced MD simulations	Yuji Sugita	The 23rd Sanibel Meeting, Florida, USA	令和 5 年 2 月 14 日	国際
13	Binding free energy landscape of c-Src kinase to its inhibitors sampled by molecular dynamics simulations: effect of ligand size and flexibility	Ai Shinobu, Suyong Re, Yuji Sugita (Presenter: Yuji Sugita)	2023 Annual Biophysical Society Meeting, San Diego, USA	令和 5 年 2 月 19 日	国際
14	「富岳」を用いた分子機能の予測と創薬応用	杉田有治、小林千草 (発表者: 小林千草)	第 36 回『理化学研究所と産業界との交流会』、東京	令和 5 年 2 月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名等)	発表した時期	国際共著 (○を記入)
1	Implementation of residue-level coarse-grained models I	Cheng Tan, Jaewoon Jung, Chigusa Kobayashi, Diego	PLoS Comp. Biol. 18, e1009578 (2022)	令和 4 年 4 月 5 日	

	GENESIS for large-scale molecular dynamics simulations	Ugarte La Torre, Shoji Takada, Yuji Sugita			
2	Practical Protocols for efficient sampling of kinase-inhibitor binding pathways using two-dimensional replica-exchange molecular dynamics	Ai Shinobu, Suyong Re, Yuji Sugita	Front. Mol. Biosci., 9, 878830 (2022)	令和4年 4月29日	
3	Modified Hamiltonian in FEP Calculations for Reducing the Computational Cost of Electrostatic Interactions	Hiraku Oshima, Yuji Sugita	J. Chem. Inf. Model. 62, 2846-2856 (2022)	令和4年 5月31日	
4	Protein Folding Intermediates on the Dimensionality Reduced Landscape with UMAP and Native Contact Likelihood	Mao Oide, Yuji Sugita	J. Chem. Phys. 157, 075101 (2022)	令和4年 8月18日	
5	Modified protein-water interactions in CHARMM36m for thermodynamics and kinetics of proteins in dilute and crowded solutions	Daiki Matsubara, Kento Kasahara, Hisham Dokainish, Hiraku Oshima, Yuji Sugita	Molecules 27, 5726 (2022)	令和4年 9月5日	
6	Structural Effects of Spike Protein D614G Mutation in SARS-CoV-2	Hisham M. Dokainish, Yuji Sugita	Biophys. J. (2022)	令和4年 11月17日	
7	Multiple sub state structures of SERCA2b reveal conformational overlap at transition steps during the catalytic cycle	Yuxia Zhang, Chigusa Kobayashi, Xiaohan Cai, Satoshi Watanabe, Akihisa Tsutsumi, Masahide Kikkawa,	Cell reports 41, 111760 (2022)	令和4年 12月6日	

		Yuji Sugita, Kenji Inaba			
8	Towards de novo design of transmembrane α - helical assemblies using structural modelling and molecular dynamics simulation	Ai Niitsu, Yuji Sugita	Phys. Chem. Chem. Phys., 25, 3595- 3606 (2023)	令和5年 1月17日	

③結合速度論解析（東工大・北尾）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	【招待講演】 柔らかな分子の複合体形成と解離	北尾彰朗	名古屋工業大学オプトバイオテクノロジー研究センター (シンポジウム「柔らかな分子系研究の発展」)	令和4年 6月2日	国内
2	【招待講演】 Conformational Change and Dissociation/Association of Biological Macromolecules Investigated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics and Markov State Model	KITAO Akio	Tainan, Taiwan オンライン開催 (ABA, APPA&TBS Joint Congress 2022)	令和4年 6月24日	国外
3	【口頭発表】 PaCS-MD/MSM法を用いたキナーゼ複合体の結合速度論解析	竹村和浩、 北尾彰朗	つくば国際会議場 (第22回日本蛋白質科学会年会)	令和4年 6月7日	国内
4	【口頭発表】 Substrate Unbinding Mechanism of Candida rugosa Lipase Explored by Parallel Cascade Selections Molecular Dynamics and Markov State Model	FLAMANDITA Darin、 KITAO Akio	つくば国際会議場 (第22回日本蛋白質科学会年会)	令和4年 6月7日	国内
5	【口頭発表】 How EGCG pertubates the interaction between MDM2 and N-terminal domain of p53	TRAN Phuoc Duy、 KITAO Akio	つくば国際会議場 (第22回日本蛋白質科学会年会)	令和4年 6月8日	国内
6	【口頭発表】	竹村和浩、 北尾彰朗	函館アリーナ・函館市民会館	令和4年 9月28日	国内

	Binding Kinetics of Kinase Complexes by PaCS-MD/MSM		(第60回日本生物物理学会年会)		
7	【口頭発表】 Protein conformational change, association and dissociation observed using Fugaku and massively parallel molecular dynamics simulations	北尾彰朗	函館アリーナ・函館市民会館 (第60回日本生物物理学会年会)	令和4年 9月29日	国内
8	【口頭発表】 高速分子動画を補完する構造変化の自由エネルギー地形と経路・流量の解析	北尾彰朗	淡路夢舞台国際会議場+オンライン(ハイブリッド開催) (令和4年度新学術領域研究「高速分子動画」シンポジウム)	令和4年 11月22日	国内
9	【口頭発表】 Revealing the complex formation / deformation process of anti-tumor suppressor p53 protein complexes in functioning	TRAN Phuoc Duy、 KITAO Akio	ICISE(International Centre for Interdisciplinary Science and Education, Quy Nhon-Vietnam (APATCC-10(Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry))	令和5年 2月21日	国外
10	【口頭発表】 LPリング中のロッドの回転シミュレーション (Simulating the rod rotation in LP-ring)	北尾彰朗	大阪大学豊中キャンパス理学研究科南部陽一郎ホール (2022年度ぺん毛研究交流会)	令和5年 3月10日	国内
11	【口頭発表】 イオン透過に関わる MotA と MotB の相対運動 (The relative motions of MotA	TRAN Phuoc Duy	大阪大学豊中キャンパス理学研究科南部陽一郎ホール	令和5年 3月8日	国内

	and MotB in flagellar stator toward ion permeation)		(2022 年度べん毛研究交流会)		
12	【ポスター発表】 分子動力学計算におけるタンパク質の二面角遷移の解析	吉岡美月、 北尾彰朗	慶応大学矢上キャンパス (第 16 回分子科学討論会)	令和 4 年 9 月 19 日	国内
13	【ポスター発表】 並列カスケード選択分子動力学法を用いた生体分子の解離課程解析	中矢 光、 TRAN Phuoc Duy、 北尾彰朗	慶応大学矢上キャンパス (第 16 回分子科学討論会)	令和 4 年 9 月 19 日	国内
14	【ポスター発表】 Analysis of High Speed Atomic Force Microscopy Image of FlhAc (FlhAc の高速原子間力顕微鏡画像の解析)	大沢陸輝、 北尾彰朗	函館アリーナ・函館市民会館 (第 60 回日本生物物理学会年会)	令和 4 年 9 月 29 日	国内
15	【ポスター発表】 The relative motion of MotA around MotB in bacterial flagellar stator	TRAN Phuoc Duy、 北尾彰朗	函館アリーナ・函館市民会館 (第 60 回日本生物物理学会年会)	令和 4 年 9 月 30 日	国内
16	【ポスター発表】 FlhAc の高速原子間力顕微鏡画像の解析	大沢陸輝、 寺原直矢、 古寺哲幸、 今田勝巳、 南野 徹、 北尾彰朗	東京工業大学大岡山西 9 号館デジタル多目的ホール (第 36 回分子シミュレーション討論会)	令和 4 年 12 月 5-7 日	国内
17	【ポスター発表】 How different glycopeptide affects the binding of glycoprotein B to paired immunoglobulin-like type 2 receptor	CHU Ting-Yi、 TRAN Phuoc Duy、 KITAO Akio	東京工業大学大岡山西 9 号館デジタル多目的ホール (第 36 回分子シミュレーション討論会)	令和 4 年 12 月 5-7 日	国内
18	【ポスター発表】 線形応答理論を応用した効率的な分子動力学シミュレ	生澤真司、 北尾彰朗	東京工業大学大岡山西 9 号館デジタル多目的ホール	令和 4 年 12 月 5-7 日	国内

	ーションに基づく自由エネルギー解析		(第36回分子シミュレーション討論会)		
19	【ポスター発表】 How partial agonist ligands induce the conformational changes of Adenosine A2a receptor	TRAN Phuoc Duy、 Kitao Akio	東京工業大学大岡山 西9号館デジタル 多目的ホール (第36回分子シミュレーション討論会)	令和4年 12月5-7日	国内
20	【ポスター発表】 Molecular Dynamics investigation of binding affinities between amino acid and taste receptor	NGUYEN Thai-Hao、 TRAN Phuoc Duy、 KITAO Akio	東京工業大学大岡山 西9号館デジタル 多目的ホール (第36回分子シミュレーション討論会)	令和4年 12月5-7日	国内
21	【ポスター発表】 The Effect of Tricaprylin-Water Interface on the Conformational Dynamics of Candida antarctica Lipase B	WIJAYA Tegar、 KITAO Akio	東京工業大学大岡山 西9号館デジタル 多目的ホール (第36回分子シミュレーション討論会)	令和4年 12月5-7日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名等)	発表した時期	国際共著 (○を記入)
1	【原著論文】 Dependence of Vibrational Energy Transfer on Distance in a Four-Helix Bundle Protein: Equidistant Increments with the Periodicity of α Helices	Satoshi Yamashita, Misao Mizuno, Kazuhiro Takemura, Akio Kitao, Yasuhisa Mizutani	The Journal of Physical Chemistry B	令和4年 4月25日	
2	【原著論文】 Principal Component Analysis and Related Methods for Investigating the	Akio Kitao	J Multidisciplinary Scientific Journal	令和4年 6月20日	

	Dynamics of Biological Macromolecules				
3	<p>【原著論文】</p> <p>Conserved GYXLI Motif of FlhA Is Involved in Dynamic Domain Motions of FlhA Required for Flagellar Protein Export</p>	Tohru Minamino, Miki Kinoshita, Yumi Inoue, Akio Kitao, Keiichi Namba	Microbiology Spectrum	令和4年 7月25日	
4	<p>【原著論文】</p> <p>Structure of MotA, a flagellar stator protein, from hyperthermophile</p>	Tatsuro Nishikino, Norihiro Takekawa, Duy Phuoc Tran, Jun-ichi Kishikawa, Mika Hirose, Sakura Onoe, Seiji Kojima, Michio Homma, Akio Kitao, Takayuki Kato and Katsumi Imada	Biochemical and Biophysical Research Communications	令和4年 11月26日	
5	<p>【原著論文】</p> <p>Engineering of an in-cell protein crystal for fastening a metastable conformation of a target miniprotein</p>	Mariko Kojima, Satoshi Abe, Tadaomi Furuta, Duy Phuoc Tran, Kunio Hirata, Keitaro Yamashita, Yuki Hishikawa, Akio Kitao, Takafumi Ueno	Biomaterial Science	令和4年 12月15日	
6	<p>【図書】</p> <p>PLASMA MEMBRANE SHAPING Section 5; Chapter 27 Molecular dynamics</p>	Kazuhiro Takemura, Akio Kitao	Academic Press	令和4年 9月8日	
7	<p>【図書】</p> <p>Bacterial and Archaeal Motility Chapter 3 Molecular Simulation to Investigate Open-</p>	Akio Kitao	Springer	令和5年 2月26日	

	Close Motion of a Flagellar Export Apparatus Protein FlhAC				
--	---	--	--	--	--

(3) 薬剤分子設計

①低分子デザイン (筑波大・広川)

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	インシリコ創薬研究の高度化と支援	広川貴次	第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会 「シンポジウム 16 ビッグデータとスーパーコンピューターが切り拓く生命科学の現在と未来」	令和 4 年 5 月 13 日	国内
2	蛋白質構造情報に基づく化合物結合サイト予測の高精度化	工藤玄己、吉野龍ノ介、重田育照、広川貴次	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月 7 日	国内
3	疾患関連変異のタンパク質構造上の三次元分布に基づく新規機能部位の探索	本野千恵、土方 敦司、広川貴次、今井賢一郎	第 45 回日本分子生物学会年会	令和 4 年 12 月 2 日	国内

②抗体医薬デザイン（東大先端研・山下）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	Properties of the Protein-Protein Interface Revealed by Molecular dynamics Simulations	Takefumi Yamashita	18th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (QS symposium of ICCMSE 2022)	令和4年9月	
2	Molecular Dynamics Simulation for Biological and Material polymers	Takefumi Yamashita	International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2022	令和4年11月	
3	A molecular dynamics study on the antigen-antibody interface: Toward rational antibody drug design	Takefumi Yamashita	第60回日本生物物理学会年会	令和4年9月	
4	MD シミュレーションで考える抗原-抗体界面における塩橋の役割：合理的な抗体設計に向けて	山下雄史	第22回日本蛋白質科学会学会年会	令和4年6月	

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名等)	発表した時期	国際共著 (○を記入)
1	Binding pose prediction of a drug candidate, cepharanthine, targeting the SARS-CoV-2 spike protein	T. Mitsui, M. Wada, N. Kamiya, A. Matsuura, and T. Yamashita	<i>AIP Conf. Proc.</i> 2611, 020009 (2022); https://doi.org/10.1063/5.0119741	令和4年11月	

	using large-scale MD simulations				
2	Effect of N343 Glycosylation and N501Y Mutation on the SARS-CoV-2 Spike Protein: Modeling and MD simulations	T. Yamashita, T. Mitsui, K. Sasaki, M. Wada, A. Matsuura, and N. Kamiya	<i>AIP Conf. Proc.</i> 2611, 020008 (2022); https://doi.org/10.1063/5.0119713	令和4年11月	
3	Molecular Dynamics Simulation of the Antigen-Antibody: Complex Formation Process between Hen Egg-White Lysozyme and HyHEL-10	Y. Takamatsu, T. Hamakubo, and T. Yamashita	<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> 95, 1611-1619 (2022). https://doi.org/10.1246/bcsj.20220239 (Selected Paper. 優秀論文に選出)	令和4年11月	
4	Pathological Complete Remission of Relapsed Tumor by Photo-Activating Antibody-Mimetic Drug Conjugate Treatment	Y. Kaneko, K. Yamatsugu, T. Yamashita, K. Takahashi, T. Tanaka, S. Aki, T. Tatsumi, T. Kawamura, M. Miura, M. Ishii, K. Ohkubo, T. Osawa, T. Kodama, S. Ishikawa, M. Tsukagoshi, M. Chansler, A. Sugiyama, M. Kanai, H. Katoh,	<i>Cancer Sci.</i> 113, 4350-4362 (2022). doi: 10.1111/cas.15565	令和4年8月	

(4) AI・データサイエンス・社会実装基盤

①疾患ゲノム構造機能データベース（京大医・鎌田）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	「蛋白質の構造ダイナミクスとゲノム医療への展開」	鎌田真由美	大阪大学蛋白質研究所主催『蛋白質 x データサイエンスセミナー』招待講演	令和4年 7月7日	国内
2	「日本人疾患ゲノム情報統合データベース MGeND」	鎌田真由美	第11回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP) 招待講演	令和4年 9月13日	国内
3	がん患者の死亡に至る状態ダイナミクスの予測と変化要因の推定	辻柚葉, 櫻木実, 岡本有司, 小島諒介, 鎌田真由美, 奥野恭史	第4回日本メディカル AI 学会学術集会	令和4年6月	国内
4	遺伝子発現量と知識グラフを組み合わせた深層学習モデルによるがん患者予後予測	井上和真, 小島諒介, 鎌田真由美, 奥野恭史	第71回バイオ情報学研究発表会	令和4年9月	国内
5	Network-based pathogenicity prediction for genomic variants	鎌田真由美, 高木温子, 小島諒介, 奥野恭史	第71回バイオ情報学研究発表会	令和4年9月	国内
6	Prediction of driver missense mutation using graph neural network	Narumi Hatano, Mayumi Kamada, Ryosuke Kojima and Yasushi Okuno	第11回生命医薬情報学連合大会	令和4年9月	国内
7	Cancer survival prediction using a new deep neural network framework combining gene expression profile and knowledge graph	Kazuma Inoue, Ryosuke Kojima, Mayumi Kamada and Yasushi Okuno	第11回生命医薬情報学連合大会	令和4年9月	国内
8	ベイジアンネットワークを用いた薬剤感受性関連	Kasumi Ota, Yohei Harada, Mai	第11回生命医薬情報学連合大会	令和4年9月	国内

	遺伝子ネットワークの抽出	Nakazawa, Yoshinori Tamada, Mayumi Kamada and Yasusi Okuno			
9	マルチオミクスデータを用いた特発性肺線維症のメカニズム解明	Mei Tomoto, Youhei Mineharu, Noriaki Sato, Mai Nakazawa, Yoshinori Tamada, Mayumi Kamada and Yasushi Okuno	第11回生命医薬情報学連合大会	令和4年9月	国内
10	Structure evaluation for protein-peptide docking models using 3D convolutional neural networks	Lim H, Matsumoto S, Chiba S, Isaka Y, Kamada M, Okuno Y	The 60th Annual meeting of the Biophysical Society of Japan	令和4年9月30日	国内
11	MGeND: Integrated database of clinical and genomic information to encourage precision medicine in Japan	Mayumi Kamada, Yosuke Kawai, Katsushi Tokunaga, Yasushi Okuno	American Society of Human Genetics (ASHG) 2022 Annual Meeting	令和4年10月	国外
12	バイオインフォマティクスにおけるRWD×ゲノムデータの活用事例～アカデミアの現場から～	鎌田真由美	Life Science Innovation Network Japan (LINK-J) 『RWD×ゲノムデータが切り拓く次世代医療と創薬の将来』招待講演	令和4年11月18日	国内
13	Protein Structural Dynamics and its Application to Genomic Medicine	Mayumi Kamada	The 5th R-CCS International Symposium 招待講演	令和5年2月7日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌名等）	発表した時期	国際共著（○を記入）
-----	------------	-------	------------------	--------	------------

1	Machine learning-based prediction of relapse in rheumatoid arthritis patients using data on ultrasound	Hidemasa Matsuo*, Mayumi Kamada*, Akari Imamura, Madoka Shimizu, Maiko Inagaki, Yuko Tsuji, Motomu Hashimoto, Masao Tanaka, Hiromu Ito, Yasutomo Fujii(*...Equal contributors)	Scientific reports, 12(1) 7224-7224	令和4年5月	
2	Clinicopathological and molecular characterization of deficient mismatch repair colorectal cancer	Atsushi Yamada, Yoshihiro Yamamoto, Sachiko Minamiguchi, Mayumi Kamada, Tomohiko Sunami, Shinya Ohashi, Hiroshi Seno, Kenji Kawada, Manabu Muto	Human Pathology, 130 (December): 1-9.	令和4年9月	

②AI・シミュレーション融合（横浜市大・寺山）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	De novo molecular design based on the collaboration of simulation and machine learning	Kei Terayama	The 5th R-CCS International Symposium	令和5年 2月7日	国際
2	強化学習に基づく分子生成手法を用いたキナーゼ選択的阻害剤の設計	吉澤竜哉, 石田祥一, 佐藤朋広, 大田雅照, 本間光貴, 寺山慧	第50回構造活性相 関シンポジウム	令和4年 11月10日	国内
3	短時間MDシミュレーションによるリガンド-タンパク質間結合親和性推定手法の検討	星野小百合, 石田祥一, 河東田道夫, 隅田真人, 奥野恭史, 寺山慧	第50回構造活性相 関シンポジウム	令和4年 11月10日	国内
4	Efficient Conformational Sampling with an Adaptive Coarse-Grained Elastic Network Model using Dynamic Cross-Correlation Coefficient	R. Kanada, K. Terayama, A. Tokuhisa, S. Matsumoto, Y. Okuno	第60回生物物理学 会年会	令和4年 9月28-30日	国内
5	強化学習に基づく分子生成手法を用いた選択的阻害剤の設計	T. Yoshizawa, S. Ishida, T. Sato, M. Ohta, T. Honma, K. Terayama	第11回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2022)	令和4年 9月14日	国内
6	強化学習による分子シミュレーションの効率化と分子設計	寺山慧	第22回日本蛋白質 科学会年会	令和4年 6月9日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名 等)	発表した時期	国際共著 (○を記入)
-----	------------	-------	--------------------------	--------	----------------

1	Selective Inhibitor Design for Kinase Homologs Using Multiobjective Monte Carlo Tree Search	T. Yoshizawa, S. Ishida*, T. Sato, M. Ohta, T. Honma, K. Terayama	Journal Chemical Information and Modeling, Vol.62, No.22, pp.5351-5360	令和4年11月	
2	QCforever: A Quantum Chemistry Wrapper for Everyone to Use in Black-Box Optimization	M. Sumita*, K. Terayama, R. Tamura, K. Tsuda	Journal Chemical Information and Modeling, Vol. 62, No. 18, pp. 4427-4434	令和4年9月	

③創薬ビッグデータ統合システム（理研・本間）

1. 学会等における口頭・ポスター発表

No.	発表題目	発表者氏名	発表した場所 (学会名等)	発表した時期	国内外の別
1	FMO DB データ収集：高分解能 X 線結晶構造データに対する量子化学計算	渡邊千鶴、神坂紀久子、今井恭平、滝本大地、斎藤涼祐、栗田典之、岡山友樹、宮嶋起徳、吉本耀、原田一真、川下理日人、藤井真靖、森義治、田中成典、本間光貴、福澤薫	第 22 回日本蛋白質科学会年会	令和 4 年 6 月	国内
2	Development of FMO DB and Auto-FMO protocol through 2022	Chiduru Watanabe, Daisuke Takaya, Kikuko Kamisaka, Teruki Honma	CBI 学会 2022 年大会	令和 4 年 10 月	国内
3	Recent developments of FMO DB: enhancement of the IFIE/PIEDA interface for analyzing the related FMO calculation data of bio-macromolecules	Kikuko Kamisaka, Chiduru Watanabe, Daisuke Takaya, Teruki Honma	CBI 学会 2022 年大会	令和 4 年 10 月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌名等)	発表した時期	国際共著 (○を記入)
1	Quantum Chemical Interaction Analysis between SARS-CoV-2 Main Protease and Ensitrelvir (Xocova) Compared with Its Initial Screening Hit	Chiduru Watanabe, Shigenori Tanaka, Yoshio Okiyama, Hitomi Yuki, Tatsuya Ohyama, Kikuko Kamisaka, Daisuke Takaya, Kaori Fukuzawa, Teruki Honma	J. Phys. Chem. Lett. 2023, 14, 15, 3609-3620	令和 4 年 12 月	

2	Protein-ligand binding affinity prediction of cyclin - dependent kinase - 2 inhibitors by dynamically averaged fragment molecular orbital - based interaction energy	Kenichiro Takaba, Chiduru Watanabe, Atsushi Tokuhisa, Yoshinobu Akinaga, Biao Ma, Ryo Kanada, Mitsugu Araki, Yasushi Okuno, Yusuke Kawashima, Hiroto Moriwaki, Norihito Kawashita, Teruki Honma, Kaori Fukuzawa, Shigenori Tanaka	J. Comp. Chem. , 43, 1362-1371 (2022)	令和 4 年 7 月	
---	--	--	---	------------	--