

令和6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

「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」

成果報告書

令和7年5月30日

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

奥野 恭史

目次

補助事業の名称	- 1 -
1. 補助事業の目的.....	- 1 -
2. 令和6年度（報告年度）の実施内容	- 1 -
2-1. 当該年度（令和6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）	- 28 -
2-4. 実施体制	- 30 -

補助事業の名称

「富岳」成果創出加速プログラム

(次世代超高速電子計算機システム利用の成果促進)

「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

体系的番号： JPMXP1020230120

1. 補助事業の目的

がん・心疾患・難病をターゲット疾患とした病態解明・創薬・診断支援に「富岳」を実践的応用することで、現代の医療・創薬が抱える根本課題克服に挑戦するシミュレーション・AI 駆動型次世代医療・創薬の開拓を目指す。

2. 令和6年度（報告年度）の実施内容

2-1. 当該年度（令和6年度）の事業実施計画

社会実装グループ：

- ① 疾患多階層データベースの構築と応用（京大 鎌田・中澤）： 令和6年度は、下記の4項目を実施する。（1. 疾患バリエーションの影響度推定）4,000 変異体の追加MD計算を実施し、計算結果に基づいてバリエーションの影響予測手法を確立する。（2. 疾患ネットワークの推定） 疾患ネットワーク解析、300の遺伝子発現データセットに対するネットワーク推定を実施する。（3. PathwayGCNを用いた疾患ターゲット推定） ベイジアンネットワークによる推定ネットワークとの融合を行う。（4. 疾患多階層データベースの構築） データベース UI/UXの検討を行う。
- ② インシリコ心疾患データベースの公開と応用（UT-Heart 研 杉浦、京大 糀谷）： 令和6年度は、下記の3項目を実施する。（1）心不全(HFpEF)に関するパラメータを変動させた心室シミュレーションと心不全(HFpEF、HFrfEF)に関わるパラメータを変動させた心房シミュレーションを行う。（2）実臨床データに基づく心不全(HFpEF)検出AIの開発を継続する。（3）昨年度に続きAPI開発を推進する。またデータベースの管理・運用法につき検討する。
- ③ 創薬DXプラットフォームを用いた実践的創薬（京大 荒木・岩田・大塚）： 令和6年度は、下記の3項目を実施する。（1. 難病のドラッグリポジショニング）各創薬ターゲットに対して、PathwayGCN法・ドッキング計算・ColDock法を用いた既存薬ライブラリからのインシリコスクリーニングを開始する。（2. がんの個別化医療・創薬）既存薬ライブラリからのインシリコスクリーニングを実施する。（3. 共同研究による創薬応用）ドッキング計算を用いて各種化合物ライブラリからのインシリコスクリーニングを行い、得られたリード化合物のタンパク質に対する結合ポーズをMcMD法により精密に推定する。
- ④ インシリコ毒性評価システムによる抗がん剤服用患者の安全性確保およびシステムの高精度化（東大 寺田、理研 井阪）： 令和6年度は、（1）令和6年度前半： hERG、Nav1.5チャンネルに対する結合自由エネルギー計算、（2）令和6年度後半： Cav1.2チャンネルに対する結合自由エネルギー計算（条件検討を含む）、（3）iPS細胞モデルを活用したK、Na、Caチャンネル阻害度評価法の調査、を実施する。

次世代アプリケーション開発グループ：

- ⑤ 遺伝子と臓器を結ぶ究極のマルチスケール心臓シミュレーション (UT-Heart研 鷺尾、京大 岡本)：令和6年度は、下記の3項目を実施する。(1)肥大型心筋症のマイクロレベルからマクロレベルまでの文献を精査し、シミュレーション結果との照合を進める。(2)改善した分子モデルによる大規模実行を実施する。(3)富岳NEXTを想定してMD計算のGPUでの高速化を試みる。
- ⑥ MD×AIに基づく次世代創薬計算技術開発 (横浜市大 寺山、京大 松本)：令和6年度は、下記の2項目を実施する。(1) MAVSの開発では、複数ターゲットを跨いでMAVSによるスクリーニングの精度検証及び強化学習による高速化の実装と検証を行う。(2) MADDの開発では、MD等のシミュレーションを組み込んだ評価関数を用いて分子生成を実施し、分子の多目的最適化に関するテスト・検証を行う。
- ⑦ ニューモダリティ創薬のための創薬計算手法開発 (理研 千葉、阪大 信夫、東工大 Tran、筑波大 吉野)：令和6年度は、下記の5項目を実施する。(1. gREST/REUS) キナーゼの構造変化を明らかにし、環状ペプチドの設計を行う。(2. ペプチド変異による $\Delta \Delta G$ 計算) MutationFEP-gREST 法の有効性を検証し、アミノ酸変異導入に伴う構造-親和性(物性)の関係性を説明する手法を開発する。(3. dPaCS-MD) アデノシン A2a 受容体の G タンパク質選択性の調査を継続する。また、タンパク質-直鎖ペプチドの結合経路を推定する。(4. 抗原-抗体相互作用解析) 相互作用記述子計算における拡張サンプリングで得られた構造アンサンブルへの適用と予測モデルの作成を行う。(5. タンパク質-PROTAC-リガーゼ複合体構造予測) 活性評価されている他の PROTAC リンカーに対して構造探索を実施し、適切なリンカーを評価する判別モデルを作成する。また、既知の構造情報に依存しない探索手法を確立する。
- ⑧ 大規模生体系ネットワーク処理技術開発 (京大 小島、弘前大 玉田)：令和6年度は、下記の2項目を実施する。(1. PathwayGCN) 現在の実装を用いてボトルネックを解析し、現在の分散実行のための実装を改良して、「富岳」上で効率的に実行できる実装を行う。また、他グループとの連携のため要求される仕様に応じてソフトウェアの改良・提供を行っていく。(2. INGOR) 大量のネットワークを GCN で学習させる、あるいは大量のデータで単一の基盤ネットワークを学習して文脈に応じたネットワークをそこから取り出す、といった試みを実施する。小規模でテストしたのち、大規模化して性能を検証する。
- ⑨ 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。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・成果報告会を年2回開催する。プロジェクトで得られた成果については、シンポジウムの開催や学会発表等を通じて積極的に公表する。更に、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）

社会実装グループ：

① 疾患多階層データベースの構築と応用（北里大 鎌田、京大 中澤）：

ゲノム変異、分子構造、ダイナミクス、マルチオミクス、パスウェイ、細胞レベルでの疾患多階層データベースの構築と、疾患原因・創薬標的分子の探索と病態メカニズム解明に取り組む。令和6年度は、疾患バリエーションの影響度推定として変異体の分子動力学計算の追加計算の実施と計算結果に基づくバリエーションの影響推定手法の開発に取り組み、さらに新規疾患に対するベイジアンネットワークによる疾患ネットワーク推定と、疾患多階層データベースのUI/UXの検討に取り組んだ。

(i) 疾患バリエーションの影響度推定

これまでに、世界的にも広く用いられている疾患バリエーションデータベース ClinVar に収録されている約100万変異を対象に、日本の難病の構造化を行うオントロジーである NANDO (Nanbyo Disease Ontology) を用いてアノテーションづけを行い、計算対象の変異選定を行ってきた。さらに、変異体構造のモデリングを行うために構築したマッピングパイプラインを用い、ゲノム変異からタンパク質立体構造情報への紐付けを行い、ClinVar に収録される疾患関連性のアノテーション (Pathogenicity/Benign) をもとに絞り込みを行い、難病に関連する 22,072 変異の特定している。昨年度までにこの内約 1,000 種の変異体の構造モデリングと 10ns の短時間の全原子分子動力学計算 (ShortMD) を実施しており、令和6年度はさらに約 10,000 種の変異体に対する短時間 MD の実施を完了した。構造モデリングは昨年度と同様に、「富岳」に実装された OpenFold を用いて実施した。

令和6年度はさらに、短時間 MD 計算で得られた膨大な数のトラジェクトリデータを用い、機械学習による病原性判別モデルの構築にも取り組んだ。具体的には、野生型と変異体間での差分ベクトルをトラジェクトリから作成し、ClinVar で既知の病原性情報をラベルに用いて機械学習モデルを構築した。精度検証を進めるとともに、今後、病原性不明な変異に対する予測結果と合わせて疾患多階層データベースで公開をする予定である。

(ii) ベイジアンネットワークによる疾患ネットワーク推定

疾患原因・創薬標的分子の探索と病態メカニズム解明に向け、疾患患者から得られる遺伝子発現データとベイジアンネットワークアプリを用いた疾患ネットワークの推定を実施した。令和5年度までに、米国で実施された大規模がんゲノム解析コンソーシアムである The Cancer Genome Atlas (TCGA) データを用い、正常組織と比較可能ながん種を対象に 100 のネットワーク推定を完了している。対象がん種は、乳がん(1092人)、肺がん(498人)、甲状腺がん(504人)、前立腺がん(495人)、胃がん(414人)、肝細胞がん(369人)、大腸がん(288人)、膵臓がん(178人)である。令和6年度は、これらの得られた推定ネットワークを活用し、がん患者の層別化手法の開発に取り組んだ。まず、サンプル間の相関係数を用いてパターンマイニングの効率化・高速化を実現する「Wide learning-correlation」アルゴリズムを用い、発現変動の大きい遺伝子を対象に、発現データに基づく患者群で固有の発現パターンを有する遺伝子の組み合わせを抽出し、患者のクラスタリングを行なった。そして、クラスタごとに推定ネットワークの解析を行った。具体的には固有のネットワーク構造やハブ遺伝子の抽出を行い、クラスタ固有のパターンについて検討を行った。現在この内容で論文を執筆中である。

さらに、難病疾患を対象とし、新たな疾患ネットワークの推定をおこなった。ALS（筋萎縮性側索硬化症）患者及び健常者から得られた 12 サンプルを用いてベイジアンネットワークにより疾患ネットワーク推定を行い、153 の新規ネットワークを得ることができた今後詳細な解析を行う予定である。

(iii) 疾患多階層データベースの構築

多階層データベースの構築では、医科学に関連する 32 の主要な公共データベース・データセットで構成される知識グラフデータベースに対し、PathwayGCN やベイジアンネットワークで推定されたネットワーク情報を統合するためのプロトタイプ構築に取り組んだ。プロトタイプでは、理化学研究所の創薬 DXPF プロジェクトと連携し、医科学データベースによる知識グラフセット、疾患バリエーションリストとタンパク質立体構造へのマッピングリスト、発現変動遺伝子リスト、ベイジアンネットワークにより推定されたネットワークセットを大規模データベースとして集積している。これらを横断的に検索するなど、ユーザーが操作可能な UI/UX の検討を進めており、今後公開に向けて開発を進めていく予定である。

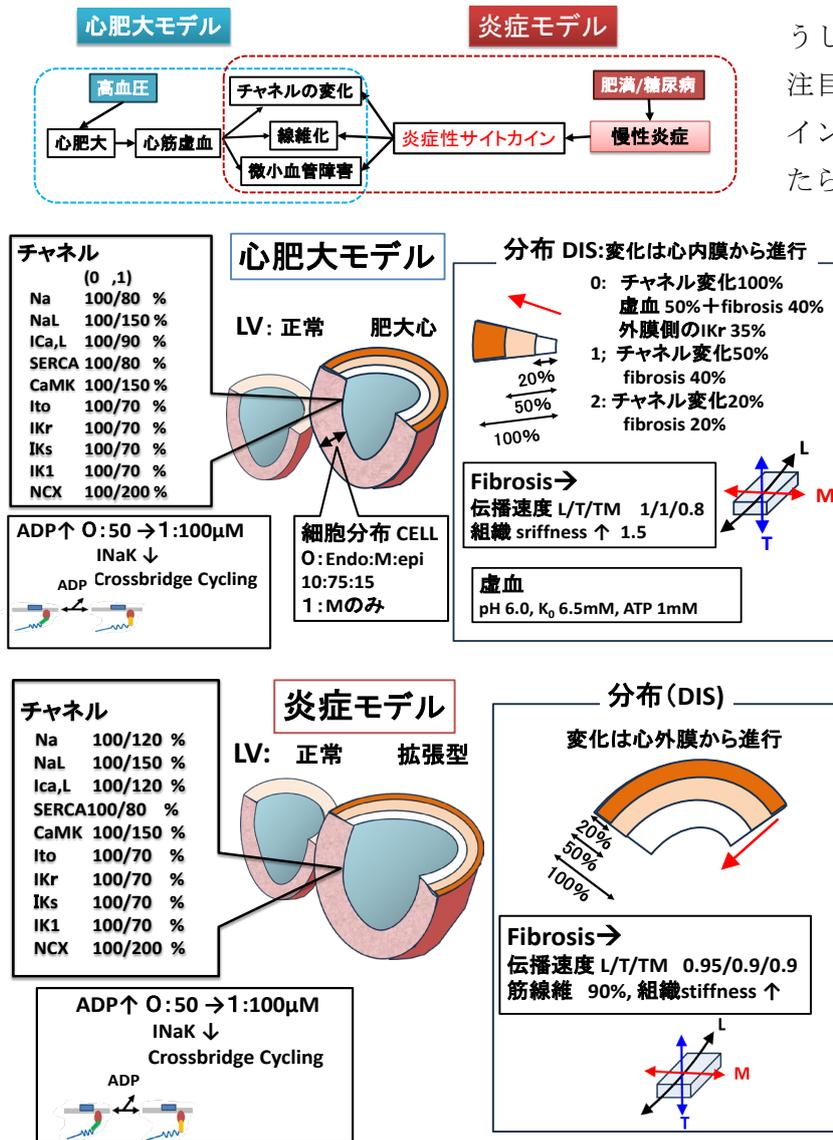
② インシリコ心疾患データベースの公開と応用 (UT-Heart 研 杉浦、京大 糀谷) :

(1) 心不全(HFpEF)に関するパラメータを変動させた心室シミュレーションと心不全(HFpEF、HFrEF)に関わるパラメータを変動させた心房シミュレーション

1) 心不全(HFpEF)に関するパラメータを変動させた心室シミュレーション

HFpEFの発症は高血圧、肥満、糖尿病などの全身疾患との関連が指摘されている。この内、高血圧については心肥大による心電図変化についての報告があるが、肥満、糖尿病から心電図変化への経路については必ずしも明らかではない。近年こ

うした代謝疾患と慢性炎症との関係が注目されており、一方で炎症性サイトカイン分泌がイオンチャネルの変化をもたらすことも報告されている。そこで



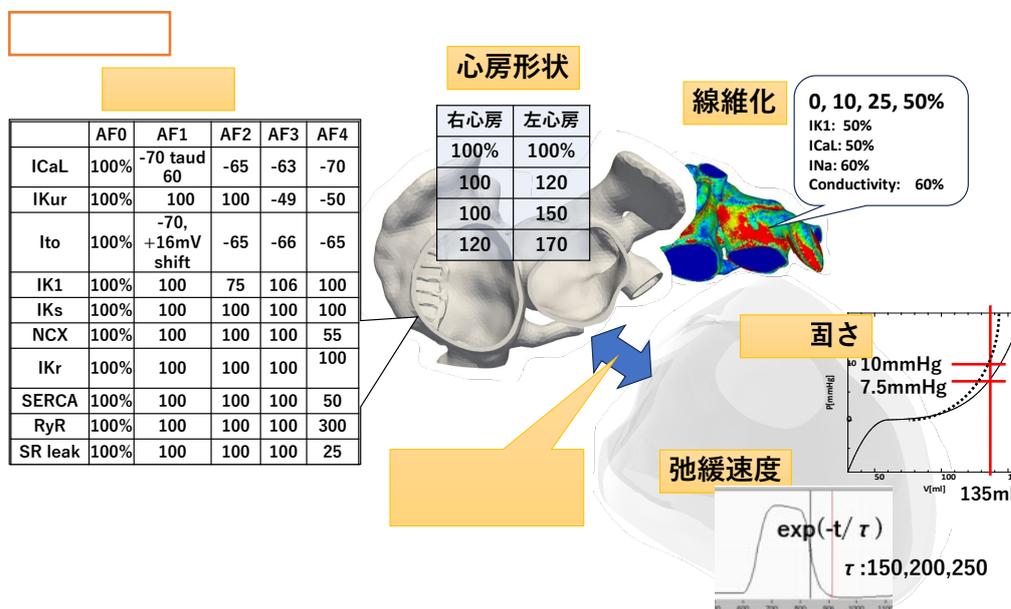
以下のように心不全(HFpEF)に関するパラメータを変動させた心室シミュレーションを実施し、作製したデータベースを心肥大群と炎症群に分けて解析した。

心肥大モデルは 24576 ケースからなり形状 (LV)、10 種のチャネル変化に加え、心肥大の病態生理から予測される通り心内膜側から進行する虚血および線維化 (Fib) の分布 (DIS)、さらに活動電位持続時間の異なる心筋細胞の分布の違い (CELL) をモデル化している。虚血は Adenosine di-phosphate (ADP) 濃度の上昇をもたらす弛緩の遅れにつながる。炎症モデルは 12288 ケースからなり、肥大モデルとは逆に拡張した形状変化、チャネル変化に加え、線維化と微小血管障

害に伴う ADP 上昇をモデル化している。また内臓脂肪に加え、心外膜に存在する脂肪からのサイトカイン分泌も注目されているため組織変化は心外膜から進行するようモデル化した。後述する心房シミュレーションも含めこのような大規模バーチャルポピュレーションの作製は「富岳」によってのみ可能であった。このようなミクロの病理を心電図から推定することは物理シミュレーションと AI の融合によってのみ可能であり、心電図波形の注目部位を示すに留まる現状の explainable AI 心電図の限界を超えるものである。

2) 心不全 (HFpEF、HFrEF) に関わるパラメータを変動させた心房シミュレーション

心不全は HFpEF、HFrEF を問わず左房への負荷となり進行すると右心系にも変化が生じる。これが心電図に与える影響を検討するために心房負荷モデルを作製した。心房の形状 4 通り、チャンネルの変化 5 通り、線維化の程度 4 通り (心房面積の 0, 10, 25, 50%)、さらに臨床データとの比較を行うために時



変エラスタンスでモデル化した心室と組み合わせた力学シミュレーションを行った。心室の拡張機能は心室の固さ 2 通り、弛緩速度 3 通りとし、房室伝導時間 (A-V delay) を 3 通りとし計 1440 ケースを計算した。

(2) 実臨床データに基づく心不全 (HFpEF) 検出 AI の開発の継続

東大病院を 2007 年から 2020 年の間に受診した患者のデータから、学習用 : 正常 (6060 人:18971 件) HFrEF (601 人:867 件) HFpEF (1921 人:3223 件) 計:23061 件 Validation 用 : 正常 (966 人:2928 件) HFrEF (113 人:178 件) HFpEF (355 人:601 件) 計 : 3716 件 Test 用 : 正常 (988 人:3220 件) HFrEF (111 人:173 件) HFpEF (324 人:515 件) 計 : 3908 件を使用し、AI 開発を継続した。81-83%の精度で HFpEF を検出することに成功しているが(特願 2024-031725, 登録 第 7522405 号)、この中には現在正常でも将来発症する可能性の高い例も含まれている。この点を次年度に再検討する必要がある。

(3) 昨年度に続く API 開発の推進、データベース の管理・運用法についての検討

1) API の開発の推進

心疾患 DB からの心電図データ取得・前処理・可視化のすべてをワンストップで扱えるように以下の Python ライブラリを開発した。

① 心疾患 DB のパラメータ指定によるデータ読み込み

各因子などを引数として使用することで目的の心電図データを容易に抽出できるようにした。

② オブジェクトによる心電図データとメタデータの一元管理

取得した心電図データを、数値配列 (NumPy 配列) だけでなく、各誘導の名称やサンプリング周波数

などのメタデータを含む独自のオブジェクト形式 (ECGObject) で管理し分析時の参照ミス防止につなげた。

③ ECG データの前処理

正規化、リサンプリング、特徴量抽出といった前処理を用意し、簡潔な API で呼び出せるようにし、多様なタスクへの活用を容易にした。

④ NumPy / Pandas / PyTorch とのシームレスな連携

本ライブラリで提供する ECGObject は、NumPy 配列、Pandas の DataFrame、PyTorch の Tensor へ自在に変換可能である。また、`__getitem__` および `__array__` メソッドを有しており、心電図配列へのスライス・インデックスアクセスや NumPy の各種メソッドを直接利用することができる。

⑤ ECG データの可視化

matplotlib を用いた心電図データのプロット機能を提供し、12 誘導心電図で広く用いられる 6 行 2 列のグリッド形式で見やすく表示するようにし、視覚的な発見をサポートするようにした。

⑥ 様々なフォーマット (CSV, HDF5, WFDB, EDF など) でのデータ保存

本ライブラリでは、取得・前処理を施した心電図データを、医学研究で一般的に用いられる様々なファイル形式で保存することができる。

こうした機能を集約することで一連のワークフローを迅速かつ直感的に行うことができる。特に、NumPy / Pandas / PyTorch とのシームレスな連携により、前処理後のモデル学習や推論をスムーズに行うことが可能となり、研究開発サイクルのさらなるスピードアップが期待される。

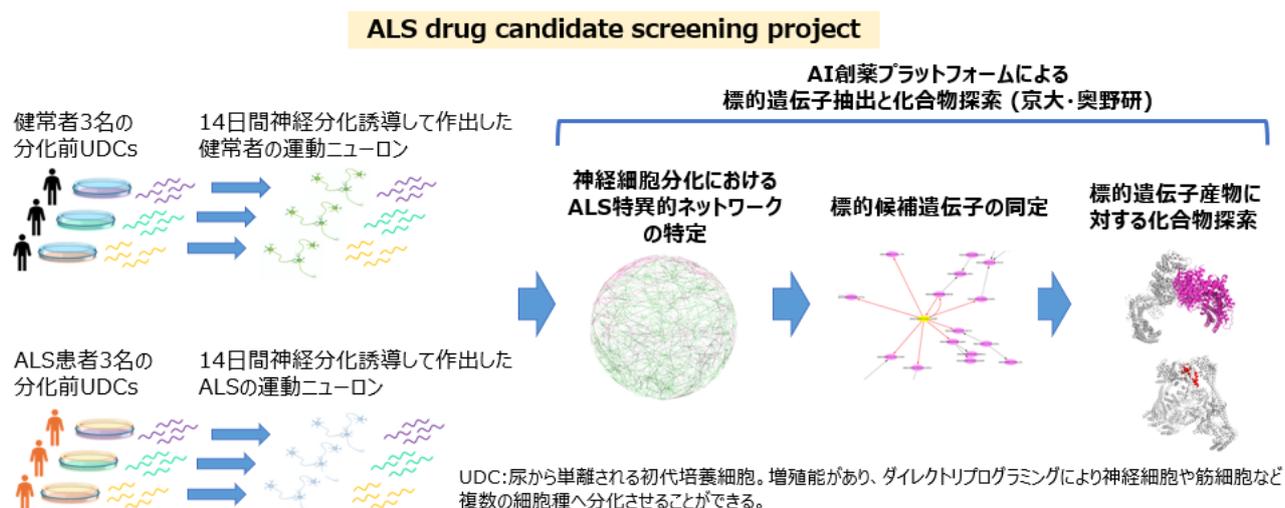
2) データベース の管理・運用法についての検討

プログラム開発の柔軟性と利便性を確保するために、インターネットを經由してインシリコ疾患データベースへアクセスするリモートアクセス手法 (オンライン版) に加え、プライベート環境にデータを保持し、インターネットを介さずに直接参照できるローカルアクセス手法 (オフライン版) を設計した。特にデータの鮮度を確保ため、データベースを世代ごとにバージョン管理し、特定のタイミングで更新できる仕組みを設計した。Python ライブラリの開発は、Python 3. 11. 6 環境下で、NumPy 1. 26. 1, Pandas 2. 1. 2, PyTorch 2. 6. 0, Matplotlib 3. 8. 1, SciPy 1. 14. 1, scikit-learn 1. 3. 2 を使用して行った。

③ 創薬 DX プラットフォームを用いた実践的創薬（京大 荒木・大塚、鳥大 岩田）：

本課題では、難病のドラッグリポジショニング、がんの個別化医療・創薬の実践、アカデミア創薬テーマへの創薬応用に取り組む。それぞれのテーマについて、令和6年度に達成した成果を述べる。

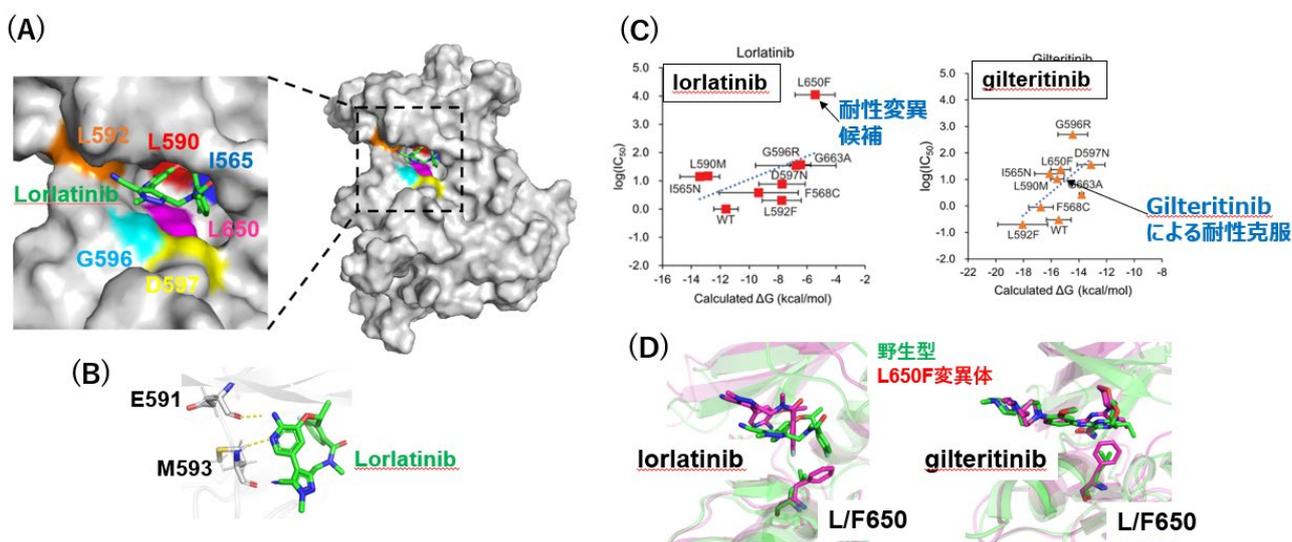
(i) 難病のドラッグリポジショニング：代表的な難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）について、遺伝子ネットワーク解析を用いて病態に関わる Hub gene3 種類を創薬標的遺伝子として抽出した。更に、各々の標的遺伝子に対して遺伝子産物（タンパク質）の立体構造をモデリングし、ドッキング計算による低分子化合物ライブラリからのインシリコスクリーニングを実施して医薬品候補を抽出した（図③-1）。



図③-1：ALSにおける標的候補遺伝子の推定及び医薬品候補化合物の探索のための計算フロー

(ii) がんの個別化医療・創薬：CLIP1-LTK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者に対する個別化医療の実現に向けて、国立がんセンターと共同で以下の研究を実施した。CLIP1-LTK融合遺伝子は、非小細胞肺癌（NSCLC）における新たな発癌ドライバーとして最近発見された。第三世代ALK阻害剤であるロルラチニブは、現時点でCLIP1-LTK融合遺伝子を有するNSCLC患者に対して有効な治療効果を示している。しかしながら、Epidermal Growth Factor Receptor（EGFR）やAnaplastic Lymphoma Kinase（ALK）等の発癌性チロシンキナーゼによって誘発されたNSCLCと同様に、LTK遺伝子上の二次変異によって獲得耐性が発生することが予想される。そこで本研究では、ALKとLTKの間で一次配列の相同性が高いことを利用して、ロルラチニブ耐性につながる可能性のあるLTK変異8種を予測し、ロルラチニブの感受性に対するこれらの変異の影響を計算科学的及び実験的に評価した。LTKキナーゼドメインの立体構造は実験的に明らかになっていないため、ALK立体構造を鋳型としたホモロジーモデリングとドッキング計算によってLTK（野生型）-ロルラチニブ複合体構造を推定した（図③-2A,B）。更に、野生型の複合体構造モデルに基づいて各変異体の立体構造をモデリングし、ロルラチニブの結合自由エネルギー（ ΔG ）をMP-CAFEE法によって算出したところ、実験的に測定した薬効（IC50）との間に一定の相関が見られたことから（図③-2C左）、推定したLTK-ロルラチニブ複合体構造モデルの妥当性が示された。結果的に、全てのLTK変異はロルラチニブ

ブ耐性を示し、特にL650F変異は他の変異に比べて著しく耐性が強いと予測された（図③-2C左）。一方、同様の計算プロトコールによって、急性骨髄性白血病の治療薬として用いられているギルテリチニブの感受性を評価したところ、L650F変異体は野生型と同等の親和性で結合すると予測され、実験的な評価においてもロルラチニブと比べて感受性が大きく上昇する結果となった（図③-2C右）。そこでLTK野生型・L650F変異体について、シミュレーション構造を比較したところ、ロルラチニブの結合モードはL650F変異によって大きく変化した一方で、ギルテリチニブの結合モードは当該変異によってほとんど影響を受けないと予測された（図③-2D）。以上の結果により、CLIP1-LTK融合遺伝子を有するNSCLC患者に対して用いられている既存薬剤（ロルラチニブ）に対して将来的に耐性を引き起こす可能性のあるLTK変異（L650F）を推定したことに加え、耐性を克服する薬剤（ギルテリチニブ）を提案することに成功した。（*Communications Biology* (2024), 7(412), 1-10, 元国立がんセンター・小林先生との共同研究）

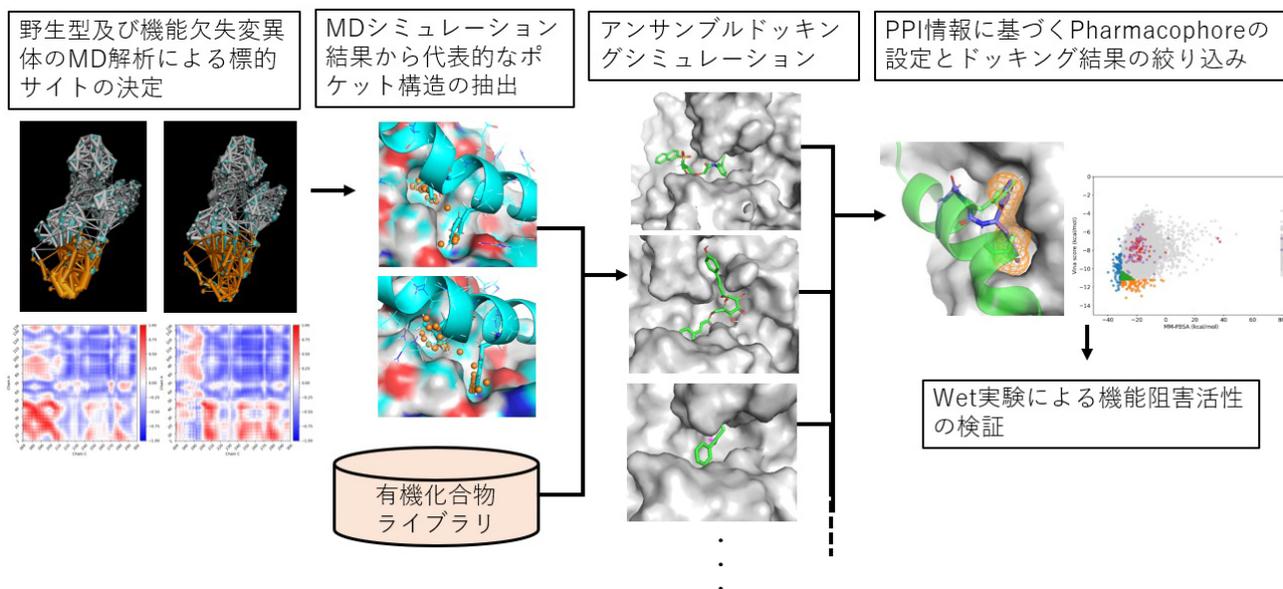


図③-2 「富岳」による LTK 野生型・変異体の分子動力学シミュレーションの結果。

(A): ホモロジーモデリングとドッキング計算によって推定した LTK-薬剤複合体構造。タンパク質、薬剤（ロルラチニブ）はそれぞれサーフェスマデル、スティックモデルで表示した。変異アミノ酸（I565, L590, L592, G596, D597, L650）はそれぞれ青、赤、オレンジ、シアン、黄、ピンク色でハイライトした。
 (B): 薬剤結合モードの詳細。E591 及び M593 とロルラチニブで形成される水素結合をハイライトした。
 (C): MP-CAFEE によって算出した薬剤の結合自由エネルギー (ΔG) と実験的に測定した薬剤感受性 (IC_{50}) のプロット。2 種類の薬剤（ロルラチニブ、ギルテリチニブ）のそれぞれについてプロットを作成しており、各点は LTK 野生型・変異体に相当する。
 (D): LTK 変異体-薬剤複合体のシミュレーション構造。50ns の MD シミュレーションからエネルギー的に安定な複合体構造を抽出し、野生型・L650F 変異体をそれぞれ緑、赤で表示した。タンパク質、薬剤は、それぞれリボンモデル、スティックモデルで表示した。

(iii)共同研究による創薬応用：

本テーマでは、これまでに実験機関と連携して行ってきた基礎生物学的研究の創薬応用を目指す。令和6年度は、共同研究テーマ11種類の各々について、ドッキング計算を用いて各種化合物ライブラリからのインシリコスクリーニングを行い、得られたシード化合物のタンパク質に対する結合ポーズをMcMD等の拡張アンサンブル法により精密に推定した。代表的な研究事例を図③-3に示す。

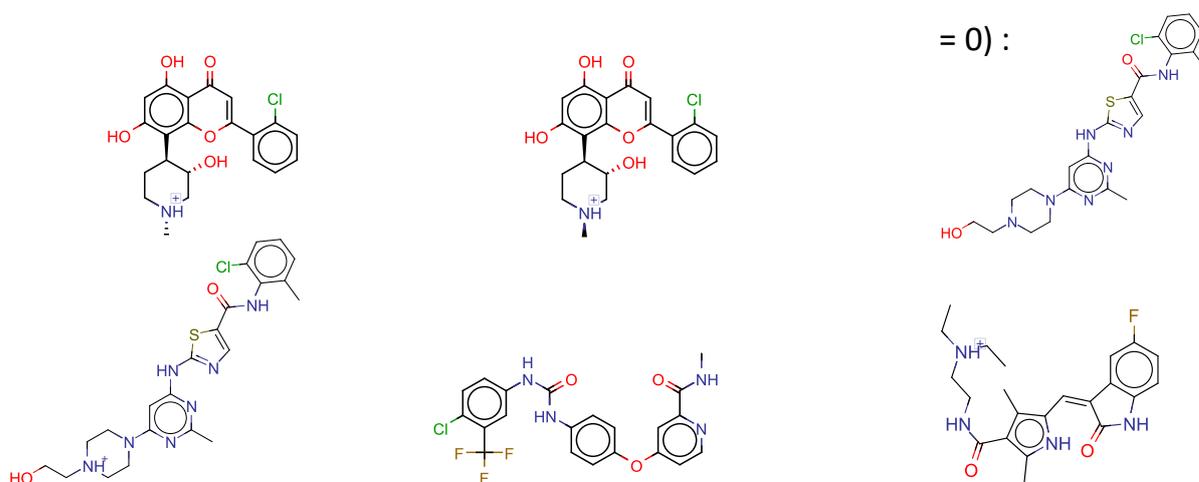


図③-3：ユビキチン鎖リガーゼを標的とした機能阻害剤開発

MD計算で複数サンプリングした構造を用いて、タンパク質-タンパク質相互作用（PPI）界面を標的としたアンサンブルドッキングを行い、ドッキングスコアとPharmacophore情報に指標に基づいて約400種の候補化合物を選抜した。そのうち、4種の化合物において 10^{-5} Mオーダーの機能阻害活性が認められている。

④ インシリコ心毒性評価システムによる抗がん剤服用患者の安全性確保およびシステムの高精度化（東大 寺田、理研 井阪）：

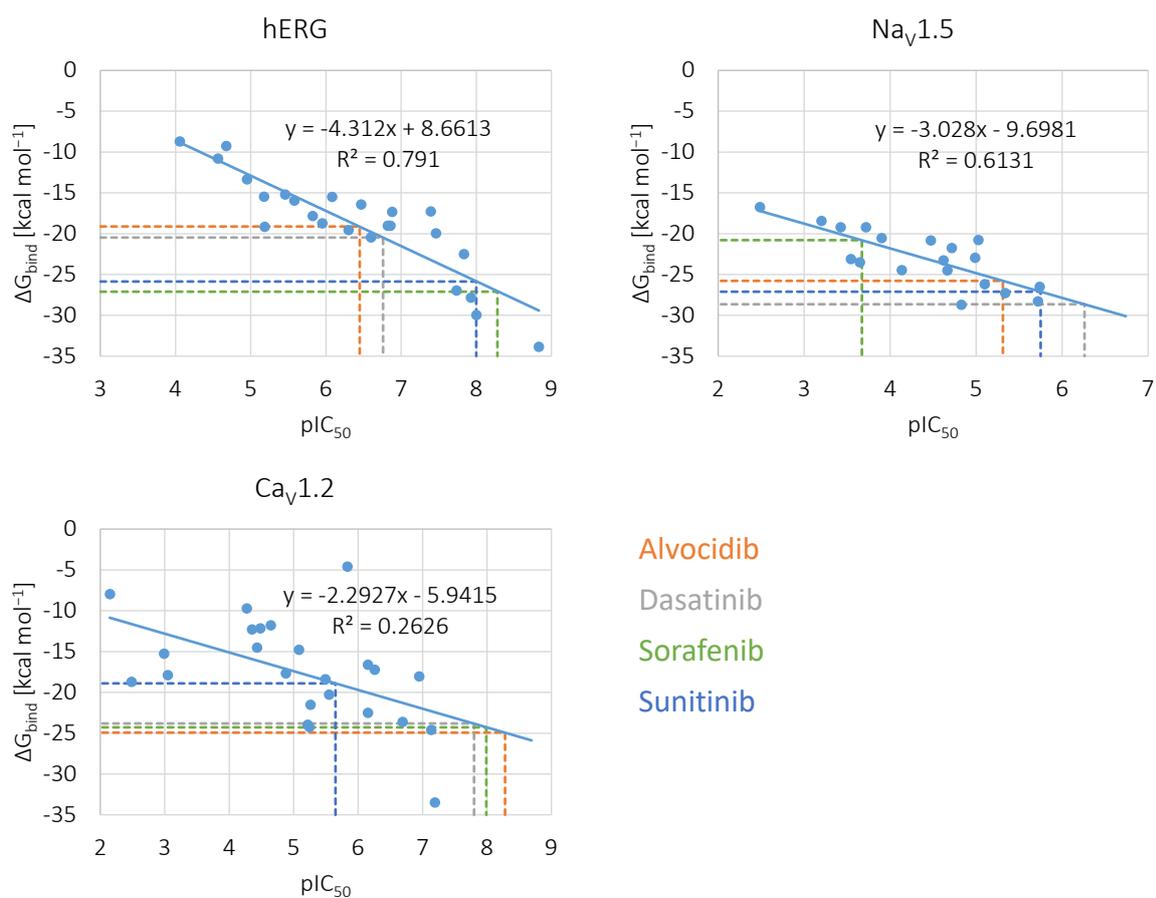
本項目ではまず、ドッキングシミュレーションによるチャネル-薬剤複合体構造予測および MD シミュレーションに基づく結合自由エネルギー計算を組み合わせた方法を用いることで、4 種類の抗がん剤の心筋細胞イオンチャネルに対する阻害活性の予測を行う。これまでの研究において、Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA)においてリファレンスとして定められている薬剤について、心筋細胞イオンチャネル hERG、Nav1.5、Cav1.2 に対する結合自由エネルギーの計算結果が阻害活性の実験データに基づく pIC₅₀ と相関することが確認されている。このことから、新たな薬剤について結合自由エネルギーを計算し、これまでに得られている回帰分析の結果に当てはめることで阻害活性を推定することができると考えられる。ここでは、不整脈リスクのあることが知られている 4 種類の抗がん剤(alvociclib、dasatinib、sorafenib、sunitinib)を計算対象として選定した(図④-1)。昨年度までに、hERG、Nav1.5、Cav1.2 各イオンチャネルに対する薬剤のドッキングシミュレーションを行って複数の代表的なドッキングポーズを取得し、それぞれのポーズについて複合体構造の平衡化計算を完了した。本年度は、得られた各平衡化構造を用いて MP-CAFEE 法による結合自由エネルギー計算を実施し、チャネル阻害活性の推定を行った。これらの計算は、「富岳」にてソフトウェア Gromacs を用いて行った。各チャネルと薬剤の組み合わせについて、それぞれ最も自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} が最小であった(結合親和性の高かった)場合の結果を表④-1 に示した。さらに、これらの結果を CiPA リファレンス薬剤の計算により得られた回帰直線に当てはめ、pIC₅₀ (= log₁₀IC₅₀) 値の推定を行った(表④-1、図④-2)。hERG において、いずれの薬剤も比較的高い阻害活性となり、特に sorafenib と sunitinib が高い値となった。Sunitinib は hERG の阻害活性が高いことが実験により確認されており、この結果と一致する。Nav1.5 においては、sorafenib を除き、高い阻害活性となった。また、Cav1.2 においてはいずれの薬剤も比較的高い阻害活性となり、alvociclib、dasatinib、sorafenib で特に高い値が得られた。今後は、後述する iPS 細胞モデルに基づく推定結果との比較による予測精度の評価及び改善に取り組む。



図④-1. 計算対象とした抗がん剤の構造

表④- 1. 各チャンネル-薬剤ペアにおける結合自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} の最小値および pIC_{50} 推定値

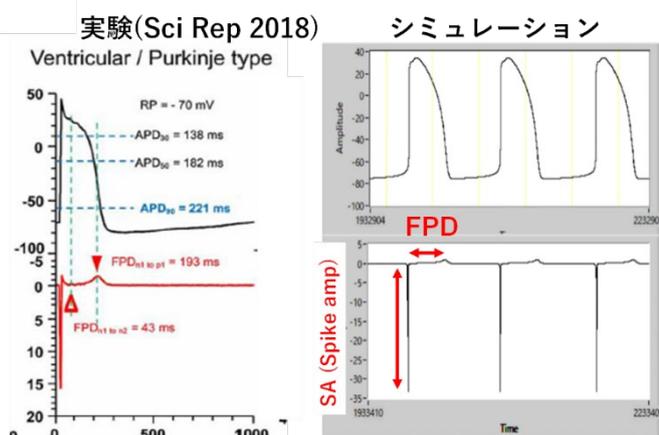
Channel	Compound	Pose	ΔG_{bind}	pIC_{50}
hERG	Alvocidib (R)	21	-19.13	6.45 ± 0.68
	Dasatinib (q = +1)	1	-20.48	6.76 ± 0.68
	Sorafenib	15	-27.10	8.29 ± 0.71
	Sunitinib	3	-25.86	8.00 ± 0.70
$\text{Na}_v1.5$	Alvocidib (S)	1	-25.77	5.31 ± 0.77
	Dasatinib (q = +1)	1	-28.66	6.26 ± 0.83
	Sorafenib	3	-20.80	3.67 ± 0.76
	Sunitinib	6	-27.11	5.75 ± 0.79
$\text{Ca}_v1.2$	Alvocidib (S)	1	-24.92	8.28 ± 2.46
	Dasatinib (q = +1)	1	-23.81	7.80 ± 2.46
	Sorafenib	1	-24.27	7.99 ± 2.46
	Sunitinib	2	-18.90	5.65 ± 2.60



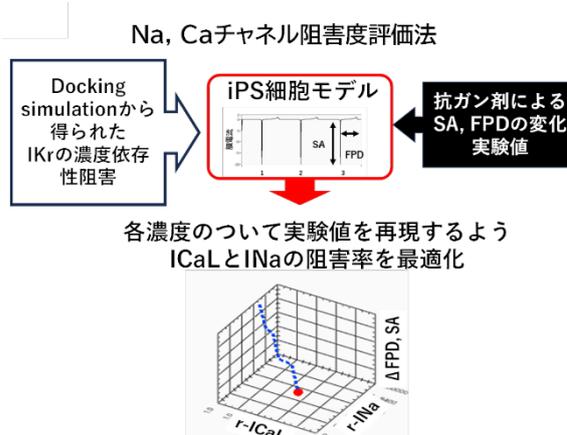
図④- 2. CiPA リファレンス薬剤の阻害活性の実験データ pIC_{50} に対する結合自由エネルギー計算値 ΔG_{bind} のプロット。4 種類の抗がん剤の逆推定の結果をそれぞれ異なる色の点線で示した。

次に、iPS細胞モデルを用いた $Na_v1.5$ 、 $Ca_v1.2$ チャンネル阻害活性評価法の開発に取り組んだ。報告されている複数の iPS 細胞モデルについて比較検討を行った結果、Kernik らによるモデル(J. Physiol 597(17) 4533-4546 (2019))を採択した。このモデルは、hERG、 $Na_v1.5$ 、 $Ca_v1.2$ チャンネルを通るイオン電流に対応する IKr、INa、ICaL を含む 13 種類の電流を統合したものであり図④-3 に示すように Multiple Electrode Array (MEA) で計測される活動電位波形および Spike 電位 (SA)、field potential duration (FPD) を正確に再現することができる点で優れている。このモデルを使用して以下の手順からなる薬剤による $Na_v1.5$ 、 $Ca_v1.2$ チャンネル阻害活性評価を行うシステムを検討した。① 上述の結合自由エネルギー計算から得られた hERG の pIC_{50} 予測値を使い薬剤の各濃度における IKr の阻害活性を得る。②この阻害活性を使い報告されている抗ガン剤による SA、FPD の各濃度における値を再現するように INa および ICaL の阻害率を勾配法によって最適化する。③ 得られた濃度依存性の阻害率から INa、ICaL それぞれの阻害活性についての pIC_{50} 値を計算する (図④-4)。

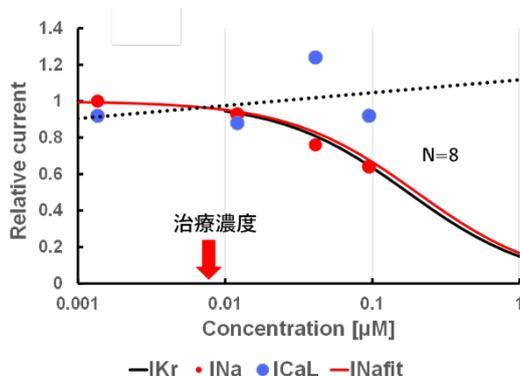
このシステムの性能を検討するため抗ガン剤 dasanitib について試験的に hERG、 $Na_v1.5$ 、 $Ca_v1.2$ チャンネル阻害度評価を行った。まず結合自由エネルギー計算から得られた hERG pIC_{50} 値 6.76 (表 1 参照) を使用し濃度依存性阻害活性を計算した。さらにこの値を基に最適化から得られた INa、ICaL についての阻害活性と合わせて示したものが図④-5 である。Hill の式をフィットすることにより抗ガン剤について任意の濃度における IKr、INa、ICaL の三電流の阻害率を得る可能性が示された。



図④- 3. Kernik らのモデルを用いたシミュレーション



図④- 4. 本手法のフロー



図④- 5. 薬剤の濃度に対するイオン電流の阻害率

次世代アプリケーション開発グループ：

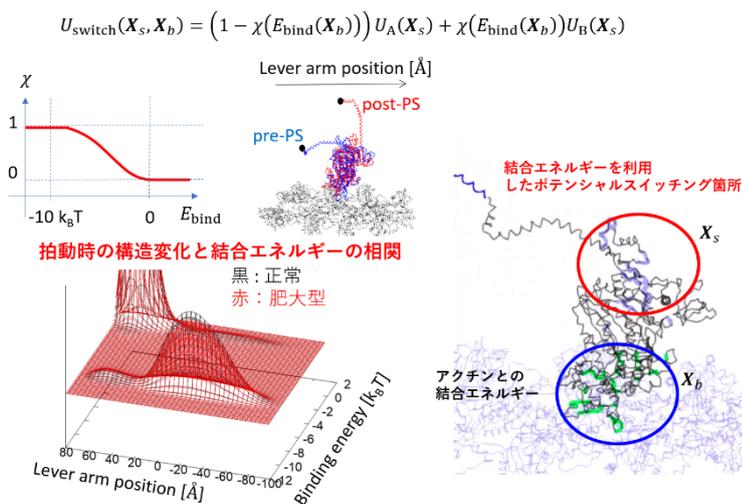
⑤ 遺伝子と臓器を結ぶ究極のマルチスケール心臓シミュレーション (UT-Heart 研 鷲尾、京大 岡本)：本年度は、(1)肥大型心筋症のマイクロレベルからマクロレベルまでの文献を精査し、シミュレーション結果との照合を進めた。また、(2)改良した分子モデルによる大規模実行を実施した。さらに、(3)富岳 NEXT を想定して MD 計算の GPU での高速化を試みた。以下に順を追って概説する。

(1) 肥大型心筋症のマイクロレベルからマクロレベルまでの文献精査、シミュレーション結果との照合：肥大型心筋症 (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) の発症率は 1/500 であり、多くの場合、遺伝性 (家族性) であり、約 60~70% は心筋のタンパク質に関わる遺伝子の変異が原因とされている。さらに HCM 患者の 1/3 は運動時にも駆出率や拍出量が減少する傾向にあり、これが突然死のリスク因子とされている [Ciampi et al. J Nucl Cardiol. 2007 14(6):869-75]。以上のようなマクロでの病像 (phenotype) に関与するミクロの遺伝子変異 (genotype) としては、主に心筋のサルコメアを構成するタンパク質をコードする遺伝子に見られ、MYH7 (β -ミオシン重鎖) と MYBPC3 (ミオシン結合タンパク質 C) の変異が HCM 患者の約 80% に上ることが確認されている [European Society of Cardiology ガイドライン]。MYH7 遺伝子における代表的アミノ酸置換としては、従来、A934V (アラニン 934 番→バリン)、E1387K (グルタミン酸 1387 番→リジン) [Wang et al., Mol Med Rep. 2019 20(6):5229-5238]、R190T (アルギニン 190 番→スレオニン) [Bundgaard et al., J Mol Cell Cardiol. 1999 31(4):745-50]、N232S (アスパラギン 232 番→セリン) [Dufour et al., J Mol Cell Cardiol. 1994 26(9):1241-7]、T446P (スレオニン 446 番→プロリン) [Liu et al., Chin Med J. 2019 5:132(23):2835-2841]、さらには R719W、R453C、M531R、E848G、T1244A などが知られているが、2021 年に Roest らは MYH7 遺伝子モータードメイン内の P710R 変異が運動速度と ATPase を大幅に低下させることを示した [Roest et al. PNAS 2021 118(24) e2025030118]。またこの変異によりミオシンモーターのステップサイズとアクチン解離速度の負荷感受性が低下することも明らかにした。この研究は、P710R 変異が HCM の病態において重要な役割を果たす可能性を示唆しており、さらに収縮力が増すという特徴的な症状を呈するため、治療標的としての価値もあると考えられている。昨年度実施した P710R 変異を模擬した HCM 心臓シミュレーションでは、正常心臓の場合より収縮期の圧の立ち上がり速度が速い (等容収縮期での心室圧が正常心臓に較べて僅かに高い) という収縮力の亢進を示す興味深い傾向が得られた。また HCM 心臓シミュレーションでは正常心臓に較べ弛緩速度が低下し、臨床で見られる拡張機能障害の症状を呈した。さらに、最大圧ならびに血液駆出率は HCM 心臓の方が正常心臓に較べて有意に低下することが示され、これらは前述の突然死の原因となるマクロの病像とも矛盾しない。一方で、HCM 心臓シミュレーションでは正常心臓に較べ ATP 消費が増大し、Roest らの研究と傾向が一致したものの、HCM 心臓シミュレーションでは SRX 状態 (super relaxed state) は考慮されていないため、P710R 変異による SRX 状態の形成阻害が、ミオシンヘッドが活性化する DRX 状態 (disordered relaxed state) の発生確率を高め、その結果 ATP 加水分解の効率が低下して ATP 消費が増大するとの説明は成り立たない。以上の調査と考察から、現在の心臓シミュレーションモデルへの P710R 変異の導入によって、現実に見られる効果の総てを説明することは困難かもしれないが、モータードメインのホットスポットに位置する変異である以上、明快な数理モデルの適用によって、むしろ力学的効果の本質を捉え得る可能性があり、さらにモデルの改良を進めていく価値があると考えられる。

(2) 分子モデルの改良と大規模実行：

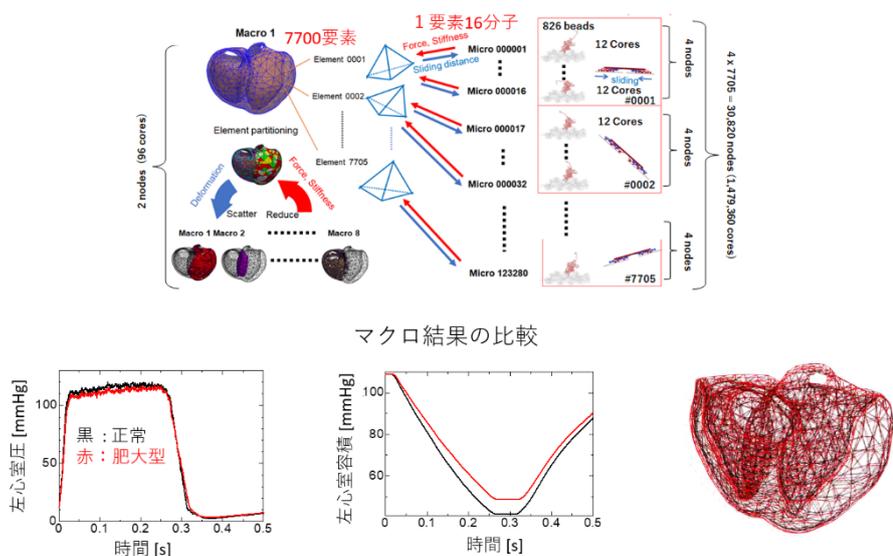
肥大型心筋症の粗視化分子モデルの改良に関する実績・成果として、昨年度 overdamped Langevin 方程

式の粘性力項およびポテンシャル力項を工夫した準陰解法(Washio et al., 2021)において、ランダム力項にも補正を加えた手法「SimHec-RC」を開発することで50倍の高速化(1psであった時間刻み幅限界を50psまで拡大)が実現され、さらにFokker-Planck方程式を用いた理論的証明も行ってAIMS Mathematicsに論文投稿したが、これが令和6年6月に掲載された[Washio et al. On random force correction for large time steps in semi-implicitly discretized overdamped Langevin equations. AIMS Mathematics 2024, 9(8); 20793-20810]。また、やはり昨年度開発した準陰解法により取り扱えるミオシン分子モデルのポテンシャルをボンド角や二面角のポテンシャルまで拡張した。また、これまで準陰解法向けに緩和していたLJ型ポテンシャルも緩和なしで適用できるように前処理付き共役勾配法を導入した。これにより、一層の高精度化がなされると共に、下図に示されるように、昨年度の20K_BTと比較してより小さなエネルギー10K_BTで大きな構造変化を引き起こす分子モーターのモデル化に成功した。



図⑤-1 小さなエネルギーで大きな構造変化を引き起こす分子モーターのモデル化

以上のように改良された分子モーターに基づく正常および肥大型心筋症の心臓シミュレーションを下図上段のマクロ・マイクロ構成で実施した。下段にマクロの結果を示す。



図⑤-2 改良された分子モーターによる大規模マルチスケールシミュレーション

なお、昨年度開発した Staggered 方式により、正常と肥大型心筋症の 2 種類の心臓モデルで実時間 0.5 秒（マクロ 10 万ステップ、マイクロステップはその 1,000 倍）のシミュレーションを行うのに、「富岳」の 30,822 ノード（マイクロ 30,822 ノード、マクロ 2 ノード）を用い約 51 時間、即ち約 157 万ノード時間を要した。

(3) 富岳 NEXT を想定した MD 計算の GPU での高速化:

NVIDIA A100 環境で分子計算カーネルのチューニングを行い、Xeon (32-core) 環境と性能比較を行った。

・分子計算カーネルの概要

分子計算カーネルは、「富岳」で研究用に用いられているコードを簡素化したコードであり、約 620 行のインテル計算機向けに作成されたコードである。本カーネルでは、ポテンシャル項として bond のみを使用しているが、本来の研究用コードでは複数種類のポテンシャル項を計算している。本テストコードの主な処理は、ポテンシャル項の計算、力 (force) の計算、剛性マトリクスの構築、線形ソルバーの実行である。本カーネルは semi-implicit スキームを用いており、計算された剛性マトリクスをソルバーで解くことにより、座標や速度などを求めている。本カーネルは、4 プロセスで実行され、それぞれのプロセスが 820 個の粗視化粒子を処理している。研究用プログラムのオリジナル版では、820 個の粗視化粒子をスレッド並列化して処理しているが、本テストコードではスレッド並列化は行っていない。

・分子計算カーネルの GPU 化の内容

GPU 化は、基本的に open acc ディレクティブを使用したが CUDA でしかできない最適化があったので CUDA も使用している。ボトルネック部は線形マトリクスソルバー部であった。ソルバーは、帯幅 5 の帯行列の直接法なので並列度は最大 5 であり一つのソルバー処理を GPU で高速化するのは無理がある。

オリジナルのコードでは 1 プロセスあたり 1 サンプルを計算していたが、GPU 最適化では、1 プロセスで複数サンプルを計算するようにバッチ化を実施した。

カーネルコードの実行時間のかなりの部分は、帯行列の LU 分解、前進代入・後退代入処理を行なっている SolveBandMatrix の時間で費やされている。

そこで GPU 対応のため、以下のような変更を行った。

- LU 分解で L を生成する過程で前進代入をスタートできる

- 生成した L を GPU の SM の共有メモリの中に保存していて前進代入をスタートするのに十分な量がたまっている

- 以上をオーバーラップして計算すれば LU 分解で生成する L と対角の b をメモリに書かなくて済む

- このコードを OpenACC でかけなかったのが CUDA を使用した

- 分解と前進代入を融合する処理は CUDA Fortran で書いている

サブワープの割り当ては以下のように行なった。

- 1 サンプルに 1warp (32 CUDA スレッド) を割り当てても最大並列度が 5 なので 27 スレッドは idle になる

- 4 サンプルを 1warp に割り当てた (1 サンプルあたり 8 CUDA スレッド)

- ソルバーは 8 CUDA スレッド中 5 つを使用できる

- bond 計算は 820 個の粗視化分子を 8 CUDA スレッドで処理する

・分子計算カーネルの GPU での高速化の結果

分子計算カーネルでは、OpenACC 利用で最大 4.8 倍、さらに CUDA による指示を加えることで最大 5.6 倍

の高速化を確認した。以下の表は、OpenACC+CUDAによる分子計算カーネルの性能評価結果である。

表⑤-1 PCG分子計算カーネルのCPU性能評価結果

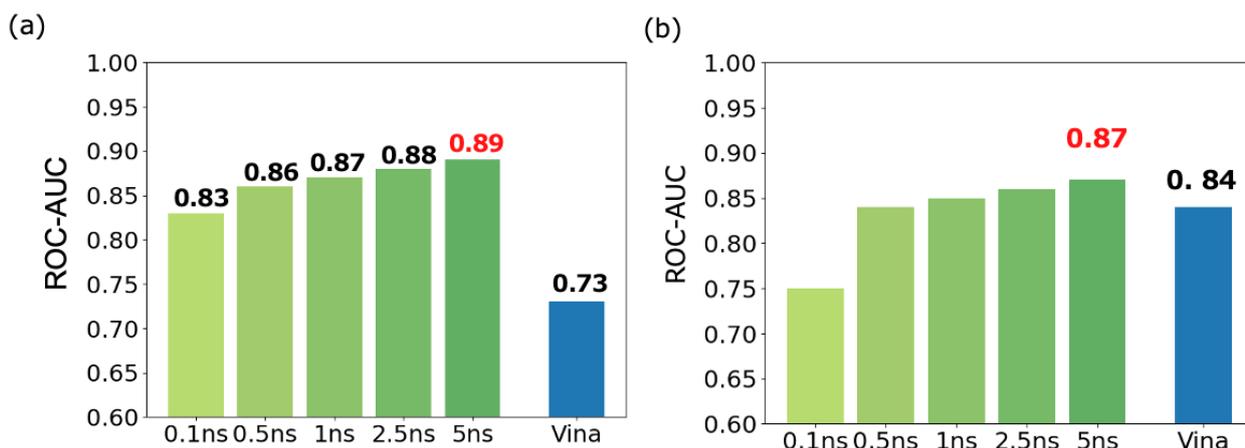
	Elaps[sec]	#sample	throughput (#sample/sec)	relative performance
Xeon[32core]	64.1	32	0.499	1.000
A100	635.8	512	0.805	1.614
(OpenACC	764.9	1024	1.339	2.683
+CUDA)	1003.3	2048	2.047	4.102
	1467.9	4096	2.790	5.591

(4) 関西医科大学の平井希俊先生と共同研究を開始し、拍動中のマウス正常心および肥大心の筋原線維の運動解析を開始した。従来のモンテカルロ分子モデルを適用した筋原線維モデルにトラップ効果を導入することにより、観察結果のように非同期のサルコメア運動と安定した周期性を示す心筋細胞の収縮弛緩運動が共存できることを確認した。肥大心については拍動中の心臓表面において筋原線維の湾曲やZ帯の斜め走行のもとで運動するサルコメアの様子を確認し、今後の拍動シミュレーション機能拡張のヒントとなる知見を得た。

⑥ MD×AIに基づく次世代創薬計算技術開発（横浜市大 寺山、京大 松本）：

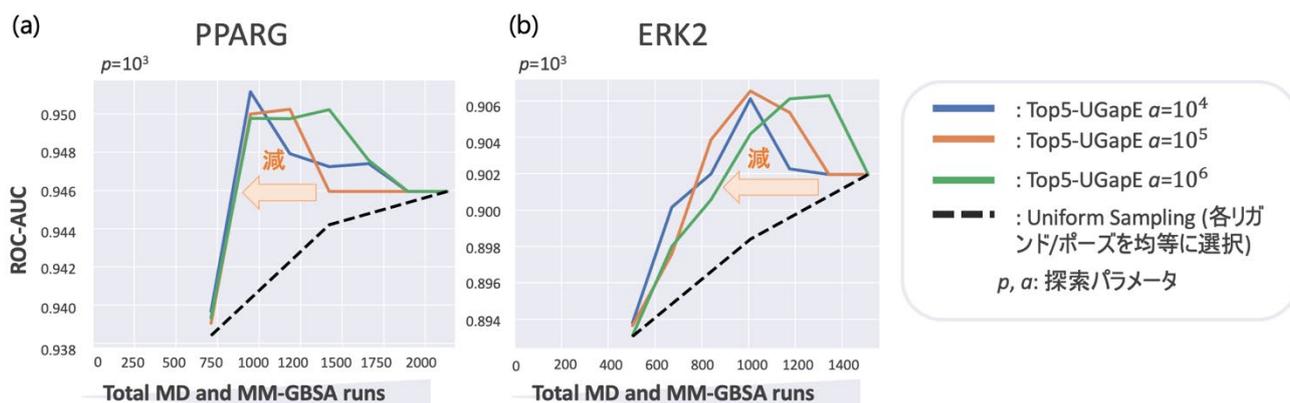
本課題ではMD（分子動力学計算）に基づく高精度なバーチャルスクリーニング技術(MAVS：MDxAI-based Virtual Screening)と、薬候補分子を計算機上で設計するために化合物生成AIと分子シミュレーションを融合した手法(MADD：MDxAI-based Drug Design)の開発に取り組んでいる。以下、MAVSとMADDの今年度の成果について記述する。

MAVSに関して、7つのターゲットタンパク質に対し、3000以上のリガンドを用いて短時間MD（shortMD）を用いたスクリーニングの精度検証を行った。まず、ドッキングポーズ正誤判定に関して、「富岳」の計算資源を利用することで約21000本のMD計算を行い、精度を検証した。図⑥-1(a)に示すように、AutoDock Vinaを用いたドッキング計算のポーズ正誤判定の精度(ROC-AUC)が0.73であったのに対し、0.5-5 nsという比較的短い時間のMD計算の結果から判別することで、ドッキングを大きく上回る精度(最大で0.89)が得られることを確認した。また、活性判別性能を検証するために、約4万本のshortMDを実行し、1 μ Mを閾値とした活性有無の区別が可能か検討した。その結果図⑥-1(b)に示すように、shortMDを用いることで、AutoDock Vinaのドッキングスコアを上回る精度での判別が可能であることが確認できた。これらの結果からshortMDを用いた大規模スクリーニングの有効性が示された。本成果は情報計算科学生物学会(CBI学会)2024年大会にて発表し、口頭発表賞を受賞している。



図⑥-1. 短時間MD（shortMD）を用いたドッキングポーズ判定(a)と活性判別(b)の精度検証結果。

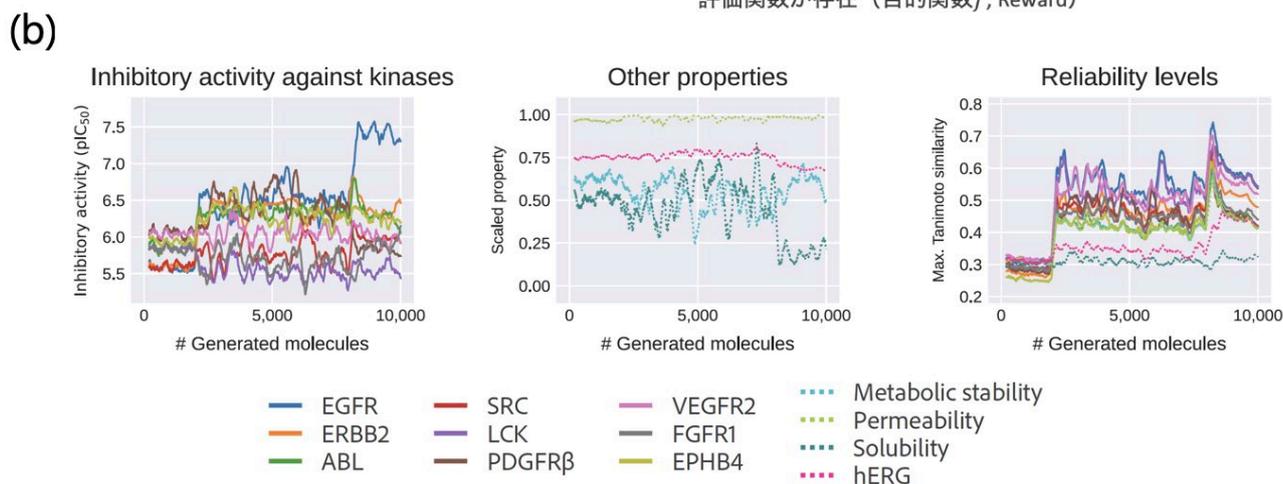
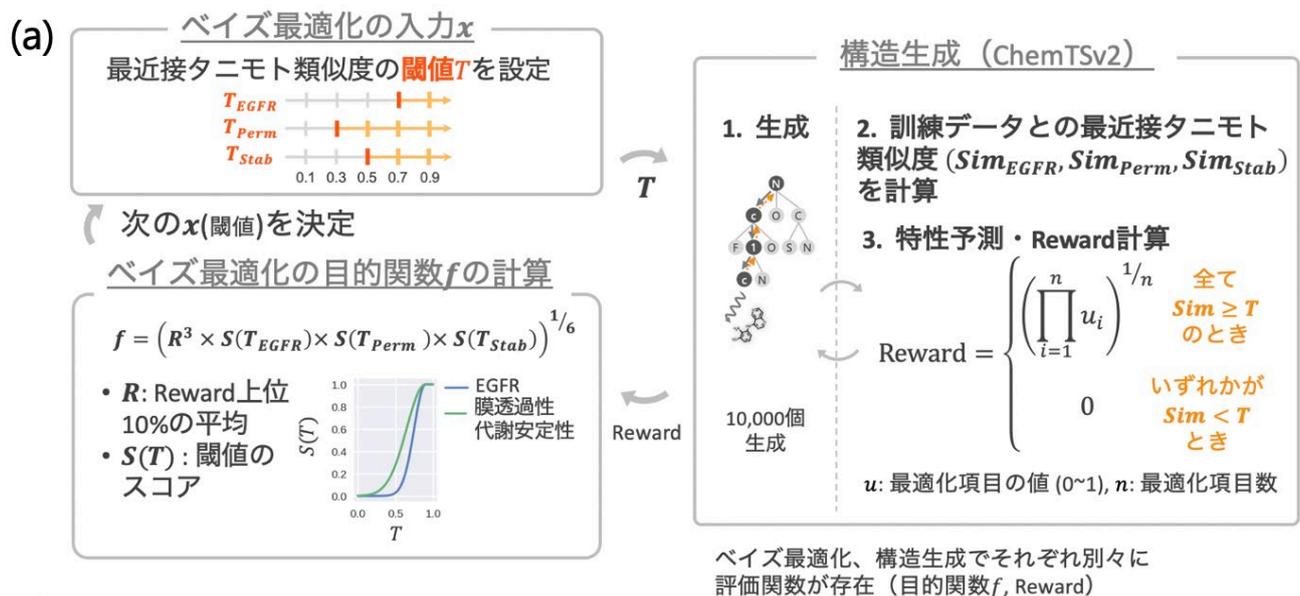
また、強化学習を用いた高速化に関して、昨年度開発した複数の候補から最も有望な m 個を効率的に探索する手法である m Best-Arm Identification (m -BAI)を発展させた階層的 m -BAIの有効性検証を実施した。PPARGとERK2をターゲットとし、PPARGでは79（うち5つがactive）、ERK2では56（うち5つがactive）なリガンドをDUD-Eデータセットから抽出し、activeリガンドを判別できるかを検証した。判別には短時間MDのトラジェクトリから計算したMM-GBSAの値を用いている。図⑥-2に示すように探索パラメータ a を変えながら階層的 m -BAIで計算したところ、点線で示すUniform Samplingに比べて少ないMD計算の回数で、5つのactiveリガンドを判別できることが確認された。探索パラメータ a の値によって多少の変化はあるものの、比較的広いレンジで高速化が達成されていることがわかる。このように、実際のターゲットを用いた系で階層的 m -BAIの高速化が検証できた。今後も引き続き高速化手法の開発を継続する予定である。



図⑥-2. 短時間 MD (shortMD) と階層的 m -BAI による active なリガンド予測の高速化。ここではバーチャルスクリーニングを想定し active と inactive を含むリガンド群の中から、5 つの active なリガンドを予測する課題を設定している。ここで ROC-AUC は 5 つの active リガンドに対する識別性能を示している。点線は各リガンド及びポーズを均等に選択した Uniform Sampling の結果で、この値がベースラインとなる。

MADD に関して、昨年度に引き続き分子生成 AI の課題を解決するために予測信頼度を考慮した AI 手法 DyRAMO の開発と検証を行った。分子生成 AI の課題として、適用範囲を考慮せずに分子生成を行った場合、生成 AI が学習データとかけ離れた分子構造 (適用範囲外の構造) を生成してしまい、結果として望ましくない構造最適化に終始してしまうことがある (報酬ハッキング)。さらに、創薬で必要な複数の項目を考慮する多目的最適化の場合、項目ごとに学習データで定義される適用範囲が異なるため、すべての項目で適用範囲内に収めながら特性値の最適化を達成することは困難になる。DyRAMO は、適用範囲の閾値を特性ごとに調整できるものとし、特性値の多目的最適化を達成しながら、可能な限り高い閾値を探索する枠組みである。DyRAMO は図⑥-3(a)に示すように、1. 各項目の信頼度 (閾値) を決定し、2. ChemTSv2 で分子を生成し、3. 目標達成度を評価する、の 3 つのプロセスを繰り返すことで適切な信頼度の閾値を探索する。特に、ベイズ最適化を組み込むことで効率的な探索が可能になる。昨年度に引き続き、今年度は検証を継続しており、代表的な例として、図⑥-3(b)に示すような多数の項目 (13 項目) でも閾値の最適化が可能か検証を行った。ここでは EGFR の活性向上と同時に、選択性を向上させるために他の Kinase に対する活性が低くなるような構造最適化を試みている。また膜透過性や心毒性など ADMET の評価も同時に行なっている。図⑥-3(b)は最適化された閾値での分子生成の結果を示しており、左および中央の図で示されているように各特性に対して最適化が進んでいることがわかる。特に左図では EGFR の活性値が特に高く、他のターゲットでは活性値が低くなっている。同時に右図に示すように信頼度 (訓練データとのタニモト類似度) は一定の値に収まっており、ある程度予測結果は信頼できると考えられる。他にも Pharmacophore を用いた分子類似度での閾値最適化などの DyRAMO の検証を実施した。これら結果はジャーナル論文 (Yoshizawa et al., *Nat. Commun.*, **2025**, *16*, 2409) として出版された。また、分子生成 AI の評価関数として用いるためのシミュレーションワークフローに関してアップデートを行い、論文として出版 (Sumita et al., *J. Comput. Chem.*, **2025**, *45*, e70017) した。shortMD の分子生成への応用として、DyRAMO であらかじめ生成した分子全て (147, 540 種) に対する shortMD による評価を進めている。一方、シミュレーションを評価関数として用いた場合は計算負荷が大きいため、DyRAMO で検討した適用範

圏を活用し、適用範囲内であれば予測値を用い、適用範囲外であればシミュレーションを行う新たな手法も実装しており、来年度以降に詳細な検証を行う予定である。



図⑥-3 (a) DyRAMO を用いた適用範囲の閾値を適切に調整する枠組み。ここでは最近接タニモト類似度を閾値の基準として、特性の最適化が可能な範囲で、各特性で閾値ができるだけ高く (信頼度が高いことを意味する) なるような探索を実施する。分子の生成ではこれまで開発してきた ChemTSv2 を用いて特性が目標値を満たすように探索する。この際信頼度 (最近接タニモト類似度) も考慮する。次に、生成された分子の活性値の良さと最初に設定した閾値の高さの両方を統合的に評価する。(b) 多数の項目に対する最適化の検証として、13 項目に対する最適化を行った結果。DyRAMO によって各特性ごとに最適化された閾値での分子生成の結果を示している。左図は、主ターゲットである EGFR と他の Kinase に対する活性予測を示しており、探索が進むにつれて EGFR の値が高くなる一方、他の値は比較的低いままで抑えられている。中央図の ADMET 予測は明確な向上は見られないが、一定の値に収まっている。右図の信頼度 (最近接タニモト類似度) は探索の途中から向上しており、項目数が多いにもかかわらず一定の信頼度を保っている。

⑦ ニューモダリティ創薬のための創薬計算手法開発（理研 千葉、阪大 信夫、東工大 Tran、筑波大 吉野）：

(i) 中分子ペプチドへの拡張サンプリングの最適化

タンパク質-タンパク質間の広い面による相互作用のように、低分子では制御が困難である標的に対しては、より大きな相互作用面を有する抗体などの高分子による創薬アプローチが有効と考えられている。しかしながら、抗体の有する性質、すなわち細胞内分子を標的とできない点や経口薬として投与できないなどの課題を克服するために、低分子と高分子の中間（両方）の性質を有する中分子ペプチドの開発が活発である。

中分子ペプチドの開発のためには、構造に基づく分子デザインが、低分子医薬品開発の場合と同様に、重要である。拡張サンプリング手法である gREST/REUS 法は、いままでのおもに低分子の標的タンパク質分子への結合のシミュレーションに適用されてきた[Shinobu et al., Front Mol Biosci 2022, Re et al., Proc Natl Acad Sci USA 2019]。しかしながら、gREST/REUS を中分子ペプチドと標的タンパク質の複合体の結合過程解析に適用するためには、系の大きさによる適切な Collective Variable (CV) の選び方、ペプチドの柔軟性によるサンプリングの不足といった困難がある。そこで、設定パラメータの試行錯誤による最適化により克服し、中分子ペプチドが解離状態から中間状態を経て標的タンパク質へ結合する過程のシミュレーションに成功した。令和 6 年度は、上述のシミュレーションで得た構造アンサンブルを利用して、タンパク質およびペプチドの構造的地形を特徴づけた。以上のシミュレーションは、直鎖上ペプチドについてであったが、令和 6 年度より環状ペプチドの設計に着手した。

また、ペプチド-タンパク質結合親和性のペプチド変異に伴う変化 ($\Delta \Delta G$) の計算手法である MutationFEP-gREST 法を利用した解析の第一段階を実施した。

(ii) タンパク質-タンパク質相互作用の拡張サンプリングによる解析

高分子同士であるタンパク質-タンパク質間相互作用では、その結合過程や解離過程を中間状態も含めて原子レベルの構造情報を分子シミュレーションで取得することは、探索すべき構造空間の広さに起因する計算コストの増大によって難易度が高い。しかしながら、タンパク質-タンパク質間相互作用の結合解離過程の解析も、分子構造に基づく創薬にとって重要であることは変わらない。

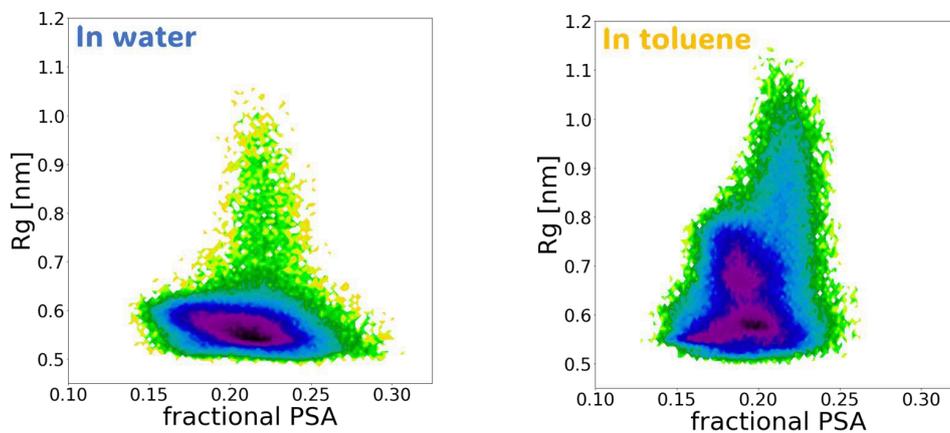
前項目 (i) で述べた低分子-タンパク質間の結合解離過程を解析できる手法は、gREST/REUS 以外にも提案されている。例えば、令和 4 年度まで文部科学省より支援を受けた「富岳」成果創出加速プログラム「プレジジョンメディスンを加速する創薬ビッグデータ統合システムの推進」における、北尾らの報告では、拡張サンプリング手法である PaCS-MD によって、タンパク質-低分子化合物の複合体の解離シミュレーションが実施可能であることが示されている[Hata, Tran et al, BPPB, 2021]。しかし、タンパク質-タンパク質複合体の解離のシミュレーションは計算コストの増大のため困難であった。そこで、タンパク質-タンパク質複合体の解離過程のシミュレーションのために、PaCS/MD のパラメータ最適化を行った。題材として選択した異なる二つの「タンパク質-タンパク質相互作用の結合力」の相違の解析では、実験による観測データの再現に成功した。令和 6 年度は、詳細な解析を実施し A2AR-Go は A2AR-Gs よりもダイナミックな複合体を示すことなどの重要な特徴を見出し論文発表した。

(iii) PROTAC デザインのための拡張サンプリング手法の最適化

E3 ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を認識する機能性低分子である PROTAC (PROteolysis-Targeting Chimeras) は、標的タンパク質のユビキチン化を強制的に誘導することによって、標的タンパク質を細胞内から排除する新規創薬モダリティである。PROTAC の活性の発現には、PROTAC の、E3 結合部位と標的タンパク質結合部位を繋ぐ適切なリンカーの設計が重要であるため、複合体モデルの予測手法が報告されている。しかしながら、従来法はタンパク質を剛体として扱うため、リンカーを含めたタンパク質間相互作用や結合過程などが考慮されておらず、適切なリンカー選択の基準となる正確な複合体モデルを得られない。また、E3 と標的タンパク質は天然状態で結合するペアではなく PROTAC によって弱く安定化される結合界面をもつため、従来法でモデリングすることは困難である。そこで、本研究では拡張サンプリングである PaCS-MD を利用し、PROTAC 設計のための複合体モデル予測手法を開発している。

令和 6 年度には、PROTAC 分子の膜透過性が高くなるリンカーを設計するため、PROTAC の水溶媒系およびトルエン溶媒系での PROTAC 分子の構造サンプリングを取得し、PROTAC を慣性半径、FPSA の空間における MSM 解析を実施した。各溶媒環境中での配座のエネルギー地形を解析膜透過性の優れるリンカーの構造的な特徴を解析した (図⑦-1)

以上のように開発した手法は、すでに具体的な創薬課題 (AMED BINDS 事業の研究支援課題「PROTAC 化合物の最適化とその検証」) において実践し、分子認識機構の解明及び高活性 PROTAC の設計支援を行っている。



図⑦-1. 水溶媒系/トルエン溶媒系での PROTAC の構造アンサンブルを取得し、膜透過性の高い PROTAC に特徴的な特徴を見出す。

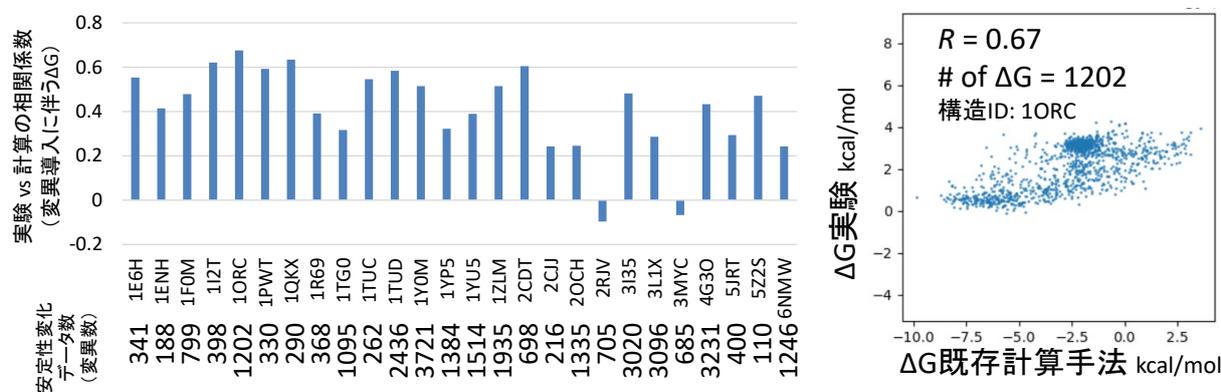
(iv) AI による抗体の変異体の構造予測モデル開発

抗体医薬品は新しい創薬モダリティの中でも先行して創薬手法の開発が進んでいる。すでに、特別な修飾のない抗体 (通常抗体) は医薬品売上 Top10 のうちのおよそ半分を占めるまでに成長している。こうした通常抗体に対して、現在は、抗体-薬物複合体 (Antibody-drug conjugate, ADC) や、二重特異性をもつ抗体 (Bispecific antibody) などの複雑な構造を有する抗体医薬品や、低分子化抗体などの開発が増加

しており、効率的な抗体医薬品開発手法が求められている。

抗体医薬品開発の上流工程では、初期に得られた抗体の抗原に対する結合親和性を保ったまま、抗体の安定性などの多数の医薬品としての特性値を向上させる必要がある。このために、複数のアミノ酸を同時に変異させる協同的変異体[Chiba et al., Sci Rep, 2020]による、多数の特性値の同時最適化が有用と考えられるが、評価対象の変異体の組合せが膨大となる点が課題となる。そこで、「富岳」の多ノード性を活用するため、令和5年度は千葉らが開発したアミノ酸改変を導入した抗体の予測構造の精度を判定する機械学習プログラムを「富岳」に実装した。予測構造プログラムは経験に基づく幾何学的記述子に基づくため改善の余地がある。そこで、令和6年度は、ベイズ最適化プログラムOptunaを「富岳」に実装し、記述子定義の最適化を行った。

また、変異に伴うタンパク質の安定性変化の予測のため、数万変異体の構造サンプリングシステムを「富岳」に実装し構造サンプリングを取得した。また、変異導入安定性変化の既存手法のベンチマークを実施した(図⑦-2)。



図⑦-2. タンパク質の数万変異[Tsuboyama et al. Nature 2023]と安定性予測

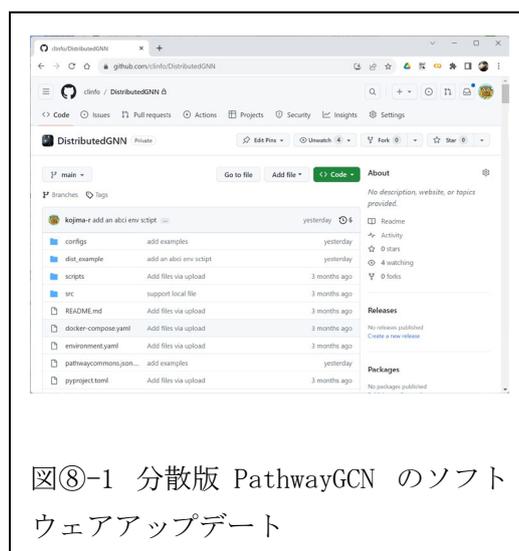
⑧ 大規模生体系ネットワーク処理技術開発（京大 小島、弘前大 玉田）：

本グループは、PathwayGCN および INGOR を用いた大規模生体系ネットワーク処理技術開発を行っており、以下にそれぞれの本年度での成果を記載する。

PathwayGCN の開発とソフトウェア整備

本年度は、PathwayGCN の基本的なクラスタマシン上での実行環境整備を継続しつつ、機能強化を行なった（右図）。より具体的には、大規模グラフをクラスタマシン上でのデータ共有を用いて分割したファイルを共有し、それらを用いた学習が容易に行える環境を整備した。また、Pathwaycommons などのグラフデータを活用した例題を用意し、実行環境の構築とデータの取り扱いについての実践的な手順例を提供した。さらに、他プロジェクトにおいて必要となった機能の提供も行っており、その一環として Node2vec による特徴量の作成に対応した。クラスタマシン上でのデータ共有に加え、ローカルへのダウンロードおよび実行にも対応し、柔軟な利用が可能とした。学習方法としては、PathwayGCN による GNN のリンク予測に基づく事前学習を採用し、この機能もソフトウェアに組み込んだ。これにより、教師データが少量しかない場合においても、自己教師あり学習によりリンクの有無を予測するモデルを効率的に学習することが可能とした。

また、「富岳」ノードにおいても本システムの実行環境を整備し、ハードウェア環境に合わせた最適化を進めた。さらに、ABCI（産総研：AI 橋渡しクラウド）上での複数ノードによる分散実行に対応し、ABCI 上での複数ノード分散実行 GPU を用いた効率的な実行のために、複数ノードを利用した分散実行環境を整備した。これにより、大規模なグラフデータに対する処理や GNN のトレーニングなど、計算資源を効果的に利用した高速な実行が可能となった。PathwayGCN の他グループへの提供および機能強化他グループとの連携として、PathwayGCN のコードの共有と利用可能にするための機能強化も行っており、特に、「①疾患多階層データベースの構築と応用」グループと共同で本ソフトウェアを活用した分子ネットワークを考慮した新しい PathwayGCN の活用方法である Net-DMPred (<https://github.com/clinfo/Net-DMPred>) を提案・公開整備した。



図⑧-1 分散版 PathwayGCN のソフトウェアアップデート

INGOR の開発とソフトウェア整備

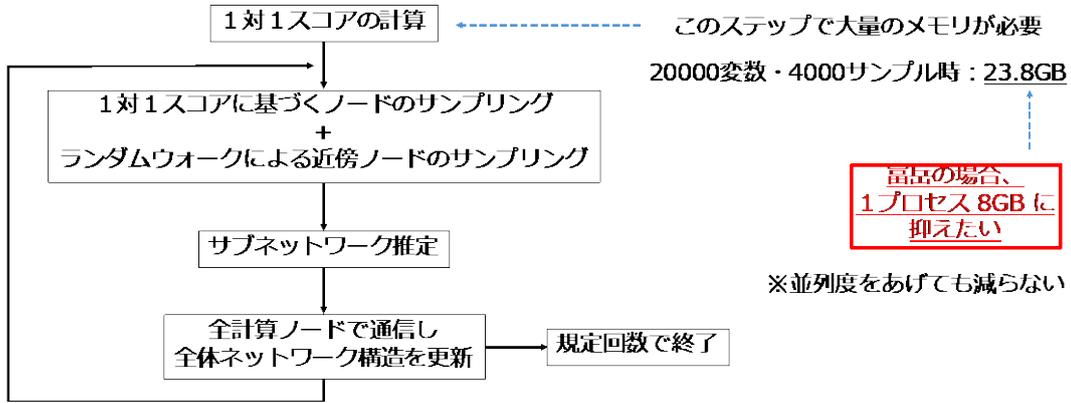
INGOR はベイジアンネットワークを用いた大規模生体ネットワーク推定ソフトウェアである。本年度は、大規模データ適用のためのベイジアンネットワークの改良を行った。アルゴリズムのメモリ使用量を大幅に削減し、超多サンプル入力データ使用時にメモリを使用して計算を高速化するモードが「富岳」のメモリ制約の範囲で動作するようになった。これにより、これまで「富岳」で動作不可能であった問題サイズが計算できるようになった。以下に具体的な方法を記す。

Neighbor Node Sampling & Repeat (NNSR) アルゴリズム

(Tamada et al., 2011)

- 2万変数以上のベイジアンネットワーク構造推定を実現するスパコン向け並列アルゴリズム
- 動作原理：1対1スコアとランダムウォークによる各変数の近傍サブセットに対してネットワーク推定を繰り返す。

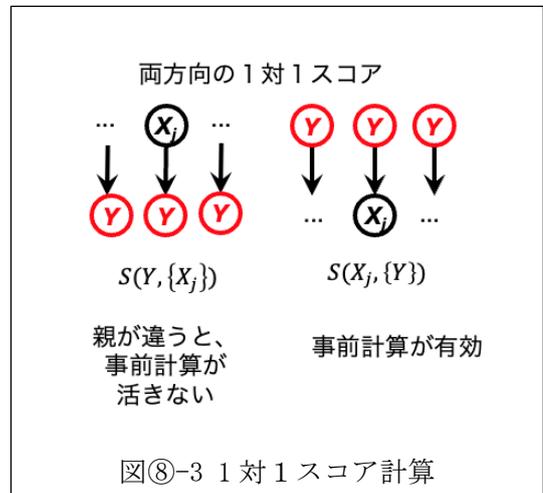
NNSR アルゴリズムの流れ



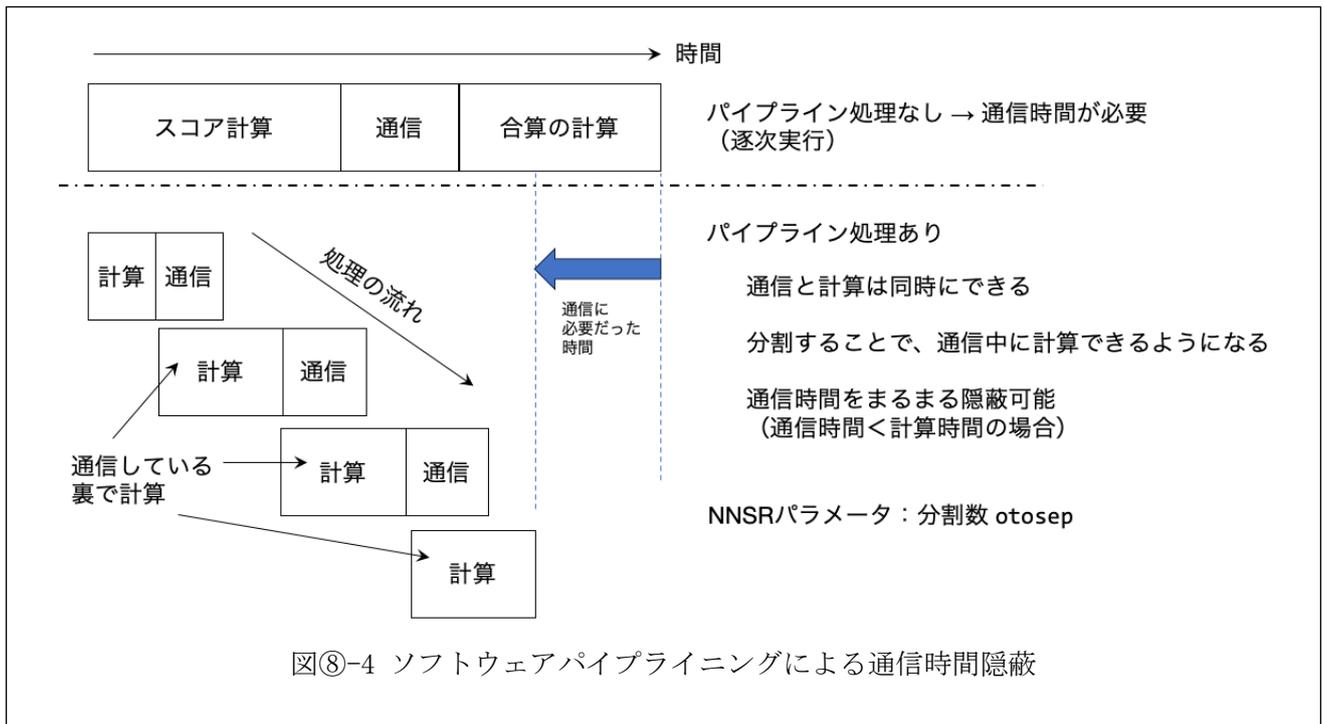
図⑧-2 NNSR アルゴリズム

図⑧-2は、NNSR アルゴリズムの概要である。このアルゴリズムは2万変数超のベイジアンネットワーク構造推定を実現する並列アルゴリズムで、全変数間の1対1の全組み合わせのスコア（以下、1対1スコア）とランダムウォークによる各変数の近傍サブセットに対するネットワーク推定を繰り返すことにより、変数をランダムサンプルした場合に比べてはるかに精度の高い大規模ベイジアンネットワーク構造推定を実現したものである。このアルゴリズムを「富岳」を用いて超多サンプルデータセットに適用する際にボトルネックになっていたのは、1対1スコアの計算時に大量にメモリが必要なことである。元々の実装では2万変数、4千サンプル時に23.8GBのメモリを全ての並列プロセスで消費するため、1ノード32GBの「富岳」では1プロセス分しか実行できなかった。これを推奨実行設定である1ノード4プロセスで実行させるには8GBの以下に抑える必要がある。図⑧-3は、1対1スコア計算の元々の計算方法を示している。並列計算の際に変数単位で分割を行っているが、この時図中の変数Yを担当する計算ノードでは、高速化のために事前計算を行う。

この際、親が異なるとこの事前計算が活かないため、Yを親として固定した子供を入れ替えた計算のみこの事前計算が活きる実装であった。この方法では全体として同じスコアを2回計算しているのと、多くの事前計算の無駄が発生していた。そこで、事前計算は図⑧-3の右側の変数に対してのみ行う実装に変更することでメモリ使用量を1/M（Mは並列数）に削減可能で、スコア計算の重複も省かれる。この実装の場合、事前計算した中間データを全ノードに対して通信しないといけないが、これはソフトウェアパイプラインングによって通信時間を隠



図⑧-3 1対1スコア計算



蔽することができる。この両者を実装し、効果を測定した。10540 変数 500 サンプルのデータを用いて、1 対 1 スコア部分のみ 64 並列で SHIROKANE を用いて評価したところ、旧手法でメモリが潤沢にある状況では 1.75GB 使用で 30.3 秒、メモリ節約設定で 189MB 使用で 82.7 秒であった。提案手法では 39MB 使用で 12.7 秒で計算が終了し、6 倍の高速化、及び 5 倍のメモリ使用効率(メモリ使用量が 1/5)となった。次に、「富岳」を用いて評価を行った。同様のデータを 384 ノード x 4 プロセスで比較したところ、旧手法のメモリ節約設定で 189MB 14.1 秒であったのに対し、提案手法では 5MB, 1.3 秒であった。10 倍の高速化と 1/40 のメモリ使用を達成することができた。このアルゴリズムにより大規模データを用いた「富岳」でのネットワーク推定が高速にできるようになった。

⑨ プロジェクトの総合的推進

令和6年度は、令和6年11月14日に上期の研究計画・進捗を発表する「成果創出ワークショップ」を課題内で開催した。令和6年4月16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、当課題の研究成果報告、連携する産業分野、医療・創薬におけるウェット研究の先生方の講演、及び実験科学と計算科学の融合に向け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6年12月25日のシンポジウム「富岳百景」において、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」で目指すシミュレーション・AI駆動型次世代医療・創薬』について紹介した。また、令和7年2月21日に開催された「第4回「富岳」成果創出加速プログラム 研究交流会」では、当課題より1名がオーラルセッションにおける若手パネリストとして参加した。また、富岳NEXTに向けて、次世代計算基盤（ポスト富岳）に係る生命科学分野調査研究に協力し、当課題の研究成果に基づいて成果報告書が作成された。

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、さらに若手研究者の人材育成を目指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6年5月27日、9月4日、11月6日、令和7年2月4日にGENESIS講習会を開催した。更に、第47回日本分子生物学会年会（令和6年11月28日）において、シンポジウム（「タンパク質の動的構造理解を介した疾患関連分子の治療標的探索」）を開催したことで、当課題の研究成果を生命科学分野に広くアウトリーチした。

2-3. 活動（研究会の活動等）

令和6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8チームの研究進捗報告、「富岳」利用、ツール利用などの情報交換
日時	令和6年11月14日 13:00-16:00
参加者	本プロジェクト参加者 約40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。本プログラムの研究内容の紹介（計8課題） / 実験と計算を融合した研究事例の紹介
日時	令和6年4月16日 13:00-16:00
参加者	約200名
開催方法	オンライン
プログラム	<p>【プログラム】</p> <p>13:00-13:05 あいさつ（課題代表 京都大学大学院医学研究科 奥野 恭史）</p> <p>■社会実装グループ</p> <p>13:05-13:17 ① 疾患多階層データベースの構築と応用（京都大学大学院医学研究科 鎌田 真由美）</p> <p>13:17-13:29 ② インシリコ心疾患データベースの公開と応用（UT-Heart 研究所 杉浦 清了）</p> <p>13:29-13:41 ③ 創薬 DX プラットフォームを用いた実践的創薬（京都大学大学院医学研究科 荒木 望嗣）</p> <p>13:41-13:53 ④ インシリコ心毒性評価システムによる抗がん剤服用患者の安全性確保およびシステムの高精度化（東京大学 寺田 透 根上樹）</p> <p>13:53-14:00 休憩</p> <p>■次世代アプリケーション開発グループ</p> <p>14:00-14:12 ⑤ 遺伝子と臓器を結ぶ究極のマルチスケール心臓シミュレーション（UT-Heart 研究所 鷺尾 巧）</p> <p>14:12-14:24 ⑥ MD×AI に基づく次世代創薬計算技術開発（横浜市立大学 寺山慧）</p> <p>14:24-14:36 ⑦ ニューモダリティ創薬（高分子・中分子創薬）のための創薬計算手法開発（理化学研究所 千葉 峻太郎）</p> <p>14:36-14:48 ⑧ 大規模分子ネットワーク処理技術開発（京都大学大学院医学研究科 小島 諒介）</p> <p>14:48-14:55 休憩</p> <p>■実験科学と計算科学を融合した研究事例</p>

	<p>14:55-15:25 ①MAIT 細胞の機能を制御する低分子リガンドの探索研究 (京都大学大学院薬学研究科 井貫晋輔)</p> <p>15:25-15:55 ②スパコンを駆使して解き明かす心筋の効率性：熱筋節振動の実験的発見と数理モデルの統合 (中部大学 生命健康科学部 新谷正嶺)</p> <p>15:55-16:00 閉会 (課題代表 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
<p>社会実装グループ：</p> <p>①疾患多階層データベースの構築と応用</p> <p>②インシリコ心疾患データベースの公開と応用</p> <p>③創薬 DX プラットフォームを用いた実践的創薬</p> <p>④インシリコ心毒性評価システムによる抗がん剤服用患者の安全性確保およびシステムの高精度化</p>	<p>神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 学校法人 北里大学 未来工学部</p> <p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p> <p>千葉県柏市若柴 1 7 8 - 4 - 4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト 3 階 株式会社 UT-Heart 研究所</p> <p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p> <p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p> <p>鳥取県米子市西町 86 国立大学法人 鳥取大学 医学部 保健学科 検査技術科学専攻</p> <p>東京都文京区本郷 7-3-1 国立大学法人 東京大学 農学生命科学研究科</p> <p>埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人 理化学研究所</p>	<p>鎌田 真由美 教授</p> <p>中澤 麻衣 特定助教</p> <p>杉浦清了 取締役社長</p> <p>糀谷 泰彦 特定助教</p> <p>荒木 望嗣 特定准教授 大塚 教雄 特定准教授</p> <p>岩田 浩明 教授</p> <p>寺田 透 教授</p> <p>井阪 悠太 特別研究員</p>

次世代アプリケーション開発		
グループ:		
⑤遺伝子と臓器を結ぶ究極のマルチスケール心臓シミュレーション	<p>千葉県柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前 サテライト3階 株式会社 UT-Heart 研究所</p> <p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p>	<p>鷲尾 巧 取締役副社長</p> <p>岡本 有司 特定助教</p>
⑥MD×AIに基づく次世代創薬計算技術開発	<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>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p>	<p>寺山 慧 准教授</p> <p>松本 篤幸 特定准教授</p>
⑦ニューモダリティ創薬のための創薬計算手法開発	<p>埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開発法人 理化学研究所</p> <p>大阪府吹田市山田丘2番8号テ クノアライアンス棟 AB棟5階 A507 大阪大学 ヒューマン・メタバ ース疾患研究拠点</p> <p>東京都目黒区大岡山2-1-2-1 M6-13 国立大学法人 東京科学大学 生命理工学院</p> <p>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</p>	<p>千葉 峻太朗 研究員</p> <p>信夫 愛 特任准教授</p> <p>Tran Phuoc Duy 助教</p> <p>吉野 龍ノ介 助教</p>

<p>⑧大規模生体系ネットワーク 処理技術開発</p>	<p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p> <p>青森県弘前市在府町5 弘前大学 健康未来イノベーション センター</p>	<p>小島 諒介 准教授</p> <p>玉田 嘉紀 教授</p>
<p>⑨プロジェクトの総合的推進</p>	<p>京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科</p>	<p>奥野 恭史 教授</p>

別添1 学会等発表実績

1. 学会誌・雑誌等における論文掲載

No.	掲載した論文（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
1	Large language models open new way of AI-assisted molecule design for chemists	S. Ishida, T. Sato, T. Honma, K. Terayama	Journal of Cheminformatics	2025年3月24日
2	A data-driven generative strategy to avoid reward hacking in multi-objective molecular design	T. Yoshizawa, S. Ishida, T. Sato, M. Ohta, T. Honma, K. Terayama	Nature Communications	2025年3月11日
3	QCforever2: Advanced Automation of Quantum Chemistry Computations	M. Sumita, K. Terayama, S. Ishida, K. Suga, S. Saito, K. Tsuda	Journal of Computational Chemistry	2025年1月25日
4	Constructing a graph neural network-based artificial intelligence model to predict drug-induced phospholipidosis potential	Igarashi Y, Hasegawa A, Matsumoto S, Iwata H, Kojima R, Okuno Y, Yamada H	Fundamental Toxicological Sciences, 11(6):279-288	2024年11月22日
5	Allosteric Changes in the Conformational Landscape of Src Kinase upon Substrate Binding	SH Chong, H Oshima, Y Sugita	J. Mol. Biol.	2024年11月19日
6	Synergistic involvement of the NZF domains of the LUBAC accessory subunits HOIL-1L and SHARPIN in the regulation of LUBAC function	Toda Y, Fujita H, Mino K, Koyama T, Matsuoka S, Kaizuka T, Agawa M, Matsumoto S, Idei A, et al.	Cell Death & Disease, 15(11):813	2024年11月11日
7	Serial Optical Coherence Tomography Assessment of Coronary Atherosclerosis and <i>Long-Term</i> Clinical Outcomes	Yamaji K, Kanenawa K, Morofuji T, Nishikawa R, Imada K, Kohjitani H, Watanabe H, Tazaki J, et al.; PREDICTOR investigators	J Am Heart Assoc., 13(21):e034458	2024年10月22日
8	Molecular Dynamics Unveils Multiple-Site Binding of Inhibitors with Reduced Activity on the Surface of Dihydrofolate Reductase	Araki M, Ekimoto T, Takemura K, Matsumoto S, Tamura Y, Kokubo H, et al.	<i>Journal of the American Chemical Society</i> , 146(42), 28685-28695	2024年10月12日
9	Detection of hypertension using a target spectrum camera: A prospective clinical study	Uchida R, Hasumi E, Chen Y et al.	Sci Rep.	2024年9月
10	Decoding the specificity of m6A RNA methylation and its implication in cancer therapy	Cun Y, Guo W, Ma B, Okuno Y, Wang J.	the journal of the American Society of Gene	2024年8月7日

			Therapy, 32(8):2461-2469	
11	Applying masked autoencoder-based self-supervised learning for high-capability vision transformers of electrocardiographies	Sawano S, Kodera S, Setoguchi N et al.	PLoS One	2024年8月
12	Balancing G protein selectivity and efficacy in the adenosine A _{2A} receptor	LP Picard, A Oraziotti, Duy Phuoc Tran et al,	Nat Chem Biol	2024年7月31日
13	Prediction of adverse cardiovascular events in children using artificial intelligence-based electrocardiogram	Nogimori Y, Sato K, Takamizawa K, et al.	Int J Cardiol.	2024年7月
14	On random force correction for large time steps in semi-implicitly discretized overdamped Langevin equations.	Washio T, Fujii A, Hisada T	AIMS Mathematics	2024年6月27日
15	Prevalence and characteristics of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with a bystander concealed nodoventricular/nodofascicular pathway	Nishiwaki S, Shizuta S, Inoue T, Morinaga A, Yoneda F, Tanaka M, Aizawa T, Kohjitani H, Ono K	Heart Rhythm., S1547-5271(24)02823-6	2024年6月26日
16	Prediction of the binding mechanism of a selective DNA methyltransferase 3A inhibitor by molecular simulation.	Kudo G, Hirao T, Harada R, Hirokawa T, Shigeta Y, Yoshino R.	Scientific Reports, 14(1):13508	2024年6月12日
17	Binding Mechanism between Platelet Glycoprotein and Cyclic Peptide Elucidated by McMD-Based Dynamic Docking	Bekker GJ, Oshima K, Araki M, Okuno Y, Kamiya N	Journal of Chemical Information and Modeling, 64(10):4158-4167	2024年5月15日
18	Development of interpretable machine learning models to predict in-hospital prognosis of acute heart failure patients	Tanaka M, Kohjitani H, Yamamoto E, Morimoto T, Kato T, Yaku H, Inuzuka Y, et al.; KCHF Study Investigators	ESC Heart Fail., 11(5):2798-2812	2024年5月15日
19	NIHA-HF: An artificial intelligence solution for heart failure diagnosis and monitoring based on lead-I electrocardiogram.	Chen Y.	JACC Basic Trans Sci., 9(4):454-455	2024年4月22日
20	Insight from the microelectrodes in case of two different types of premature ventricular contractions	Nishiwaki S, Shizuta S, Kohjitani H, Ono K	Indian Pacing and Electrophysiology Journal, 2024;24(4):212-216	2024年5月8日

	originating from left ventricular summit			
21	PaCS-Toolkit: Optimized Software Utilities for Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) Simulations and Subsequent Analyses	S Ikizawa, T Hori, TN Wijaya, H Kono, Z Bai, T Kimizono, W Lu, DP Tran, A Kitao	J. Phys. Chem. B	2024年4月5日
22	LTK mutations responsible for resistance to lorlatinib in non-small cell lung cancer harboring CLIP1-LTK fusion	Mori S, Izumi H, <u>Araki M</u> , Liu J, Tanaka Y, Kagawa Y, et al.	Communications Biology, 7(412), 1-10	2024年4月4日
23	One-shot screening: Utilization of a two-dimensional convolutional neural network for automatic detection of left ventricular hypertrophy using electrocardiograms	Cai C, Imai T, Hasumi E, Fujiu K	Comput Methods Programs Biomed., 2024; 247:108097.	2024年4月
24	Predicting condensate formation of protein and RNA under various environmental conditions	K.-Y. Chin, S. Ishida, Y. Sasaki, K. Terayama	BMC Bioinformatics	2024年4月
25	「[特別コラム]創薬プロセスを革新するDX基盤」	奥野恭史	「実験医学」2025年1月号, 羊土社	2024年12月20日
26	マルチスケール拍動シミュレーション	鷺尾巧	日本人工臓器学会学会誌 Vol.53 No.3	2024年12月
27	「AI・シミュレーションが切り拓くドラッグリポジショニング」	松本篤幸, 岩田浩明, 奥野恭史	月刊『細胞』2024年12月号, ニューサイエンス社, p22-25	2024年11月20日
28	「AlphaFoldの革新と挑戦:生命科学への応用と未来への展望」	奥野恭史	『化学』2024年12月号【特集】2024年のノーベル賞(AI×化学), 化学同人, p16-19	2024年11月18日
29	"The AI Trends in Chemical Space for Drug Discovery"	Takuto Koyama, Yasushi Okuno	Drug Development Supported by Informatics, Springer., pp 1-8	2024年10月19日
30	「速く、安く、上手く コンピュータで薬をつくる」	奥野恭史	京都大学 ビジュアルブック「KyotoU Future Commons」, p99	2024年10月18日
31	心臓シミュレーション 医用工学からみた未来の循環器診療	杉浦清了	「内科」特集 今この研究が面白い!, vol.134 No.3, 459-462	2024年9月

32	「スーパーコンピュータ「富岳」を活用した創薬 DX プラットフォーム開発」	奥野恭史、徳久淳師、千葉峻太郎、井阪悠太、岩田浩明、大塚教雄、鎌田真由美、中澤麻衣	スパコンと計算科学の産業利用事例集 (FOCUS) 第 14 号・スーパーコンピュータが創る身近な暮らしと未来社会【健康・医療】 , p6-7	2024 年 4 月 1 日
----	---------------------------------------	---	---	----------------

2. 国際会議・シンポジウムにおける口頭・ポスター発表

No.	発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名（所属機関）	発表した場所（学会名等）	発表した時期
1	Deep Learning Approaches for Protein Dynamics Extraction from Cryo-EM Maps and Structure-Based de novo Molecular Generation（口頭発表）	Mitsugu Araki, Yasushi Okuno	Biophysical Society 69th annual meeting (USA)	2025 年 2 月 18 日
2	A Multiscale Approach to Investigating EGFR Pathway Dynamics in Lung Cancer（口頭発表）	H Takagishi, A Shinobu, N Okimoto, M Taiji, M Okada	BPS2025	2025 年 2 月 15-19 日
3	過減衰ランジュバン方程式の半陰解法におけるコレスキー分解によるランダム力修正手法の分析（口頭発表）	梅田智広, 渡久地航, 藤井昭宏, 田中輝雄, 鷺尾巧	第 197 回 ハイパフォーマンスコンピューティング研究発表会 沖縄	2024 年 12 月 16 日
4	線維方向の異方性を考慮した連続体モデルで C ルーピングのメカニズムを考える（口頭発表）	鷺尾巧, 川平直史, 久田俊明, 白石公, 中野敦	第 23 回日本心臓血管発生研究会淡路夢舞台国際会議場	2024 年 12 月 14 日
5	多粒子系 Overdamped Langevin 方程式をランダム力修正付きの準陰解法で解く際の前処理付き共役勾配法の利用について（口頭発表）	鷺尾巧, 藤井昭宏	行列・固有値問題の解法とその応用」研究部会第 38 回単独研究会 オンライン	2024 年 12 月 12 日
6	疾患メカニズム解明・創薬標的探索のための疾患多階層データベースの構築（口頭発表）	鎌田 真由美	第 47 回日本分子生物学会年会 シンポジウム	2024 年 11 月 28 日
7	Non-Contact Biometric System for Early Detection of Hypertension and Diabetes Using AI and RGB Imaging（口頭発表）	Uchida R, Chen Y, Fujiu K et al.	AHA Scientific Sessions 2024, Chicago, Illinois, USA.	2024 年 11 月 16-18 日

8	Studying the effect of EGFR mutations in lung cancer at the cellular and molecular scales using MD simulations and mathematical modeling (口頭発表)	H Takagishi, A Shinobu, N Okimoto, M Taiji, M Okada	2024 Frontier Symposium in Computational Chemistry, Biophysics, and Biological Sciences, Seoul, Korea	2024年 11月8-10日
9	医療セミナー「生成AIで変わる診療・研究・教育」・「AI・シミュレーションによる創薬DX」(口頭発表)	奥野恭史	第32回日本消化器関連学会(JDDW 2024)(神戸)	2024年 11月2日
10	Integrating Mathematical Modeling and Molecular Dynamics Simulations to study the effect of EGFR Mutations in Lung Cancer (口頭発表)	H Takagishi, A Shinobu, N Okimoto, M Taiji, M Okada	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月31日
11	Large-scale MD-based CPI Prediction Using Supercomputer "Fugaku" (口頭発表)	Natsuki Kanazawa, Shigeyuki Matsumoto, Shuntaro Chiba, Yuta Isaka, et al.	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月31日
12	スポンサードセッション「LINCが目指す創薬DXプラットフォーム」・「創薬DXプラットフォームの概要と進捗」(口頭発表)	奥野恭史	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月30日
13	スポンサードセッション「LINCが目指す創薬DXプラットフォーム」・「ベイジアンネットにより標的分子探索」(口頭発表)	玉田 嘉紀	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月30日
14	スポンサードセッション「LINCが目指す創薬DXプラットフォーム」・「化合物生成AIのアルゴリズム」(口頭発表)	寺山 慧	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月30日
15	スポンサードセッション「LINCが目指す創薬DXプラットフォーム」・「Federated Learningの紹介」(口頭発表)	小島 諒介	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月30日
16	Predicting Novel Therapeutic Target Molecules Using Neural Networks: Validation and Applicability to Unknown Diseases (口頭発表)	Hayato Tsumura, Narumi Hatano, et al.	情報計算化学生物学会2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年 10月30日

17	「AI は創薬を変革できるのか」 (口頭発表)	奥野恭史	第 16 回 DMP 創薬セミナー (BioJapan2024 理研セミナー放映版) (オンライン)	2024 年 10 月 29 日
18	Utilization of Computational Science in Drug Development (口頭発表)	Araki M	Program in Biomedical Artificial Intelligence, National Tsing Hua University (オンライン)	2024 年 10 月 29 日
19	会長企画 教育シンポジウム 2「医学・医療における生成 AI の可能性と課題」・「生成 AI は創薬を変革できるのか」 (口頭発表)	奥野恭史	第 62 回日本癌治療学会学術集会 (福岡)	2024 年 10 月 26 日
20	Development of Prediction Model for Optimal Treatment Selection in Cancer Therapy using Genetic Testing Data (口頭発表)	Sakura Onozuka, Mayumi Kamada, Yohei Harada, Eiichiro Uchino, Yasushi Okuno	1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC 2024)	2024 年 10 月 25 日
21	Heart Failure Detection by Apple Watch (口頭発表)	Fujiu K et al. . (Univ. of Tokyo)	Health Summit 2024 (San Jose, California, USA)	2024 年 10 月 23-25 日
22	The optimization of product design and patient care using UT-Heart MEI (口頭発表)	Seiryu Sugiura	MEI Lab Summit 2024 (Osaka, Japan)	2024 年 10 月 23 日
23	理研の「AI for Science」取り組み最前線「創薬 DX プラットフォームで切り拓く創薬イノベーション」 (口頭発表)	千葉峻太郎, 奥野恭史	CEATEC2024(東京)	2024 年 10 月 18 日
24	Deciphering the molecular origin of cellular processes using advanced molecular dynamics simulations (口頭発表)	Ai Shinobu	Strasbourg-Osaka Interdisciplinary Symposium “From Innovation to Applications”	2024 年 10 月 16-18 日
25	招待講演「Signal Transduction in G-protein Coupled Receptors Class A and Class C」 (口頭発表)	DP Tran	4th KeyLab international conference on Experimental and Computational Approaches in Molecular Medicine, Hanoi Vietnam	2024 年 10 月 16 日

26	スポンサーセミナー：理化学研究所「AIは創薬を変革できるのか」（口頭発表）	奥野恭史	BioJapan2024(横浜)	2024年 10月9日
27	主催者セミナー：コホート研究から世界最先端のヘルスケア産業を！「AIによる疾患発症予測と予防戦略」（口頭発表）	奥野恭史	BioJapan2024(横浜)	2024年 10月9日
28	特別講演「AI・ビッグデータが拓く医療の新しいカタチ」（口頭発表）	奥野恭史	第29回日本糖尿病教育・看護学会学術集会(京都)	2024年9 月21日
29	シンポジウム5：医療におけるAI活用の多様なアプローチ「個人に寄り添う健診補助AIアプリの実証研究：COMPASS study」（口頭発表）	峰晴陽平, 内野詠一郎, 渡邊拓人, 平井啓, 吉田安里, 小島諒介, 奥野恭史	ARO協議会第11回学術集会(神戸)	2024年9 月21日
30	特別講演「AI・シミュレーションが画期的新薬を生み出す未来」（口頭発表）	奥野恭史	ARO協議会第11回学術集会(神戸)	2024年9 月20日
31	Keynote Lecture「AI platform to accelerate drug discovery」（口頭発表）	奥野恭史	日本薬物動態学会第39回年会/26th North American ISSX Meeting(日米合同薬物動態学会)(USA)	2024年9 月15日
32	基調講演「生成AI時代のヘルスケアDX」（口頭発表）	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(神戸)	2024年9 月6日
33	「創薬DXプラットフォーム」（口頭発表）	千葉峻太郎	サイエンティフィック・システム研究会「SS研HPCフォーラム2024」（東京）	2024年8 月6日
34	「タンパク質立体構造に基づく次世代創薬計算技術の開発と、医療・創薬への応用」（口頭発表）	荒木 望嗣	第12回 CBI 若手の会講演会～若手の眼差しで迫る創薬研究の最先端～(on line)	2024年8 月5日
35	Data-Driven Functional Molecule Design through the Integration of AI and Simulation（口頭発表）	Kei Terayama	The 2nd Korea-Japan Workshop on Artificial Intelligence	2024年8 月
36	「DXで目指す創薬イノベーション」（口頭発表）	奥野恭史	第24回薬制研究会(東京)	2024年7 月17日
37	Exploring Allosteric Changes in the Conformational Landscape of Src Kinase upon Substrate Binding by GENESIS（口頭発表）	SH Chong, H Oshima, Y Sugita	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6 月24-28 日

38	特別講演「DXで目指す創薬イノベーション」(口頭発表)	奥野恭史	第28回日本がん分子標的治療学会学術集会(東京)	2024年6月21日
39	Early Detection and Prediction of Cardiac Diseases and Arrhythmias Using Artificial Intelligence (口頭発表)	Katsuhito Fujiu	TSOC-JCS-KSC Joint Session, 54th Annual Convention & Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology(Taipei)	2024年6月1日
40	「遺伝性不整脈疾患における遺伝子変異特徴抽出手法の比較」(口頭発表)	三谷 孟司、岡本 有司1、糀谷 泰彦、相澤 卓範、牧山 武、大野 聖子、堀江 稔、奥野 恭史	第38回人工知能学会全国大会(浜松)	2024年5月28日
41	パネルディスカッション「ともに語ろう 薬学の未来」(口頭発表)	奥野恭史	日本薬系学会連合設立記念フォーラム(オンライン)	2024年5月11日
42	「DXで目指す創薬イノベーション」(口頭発表)	奥野恭史	ファーマIT&デジタルヘルス エキスポ 2024	2024年4月19日
43	「新規モダリティ創薬に資する次世代計算手法の開発」(口頭発表)	千葉峻太郎	(一財)バイオインダストリー協会 創薬モダリティ基盤研究会(オンライン)	2024年4月8日
44	Molecular Dynamics Simulation of Conformational Changes in the IGF1R/INSR Hybrid Heterodimer Induced by the Ala711-Glu714 Deletion Mutation (ポスター発表)	Yichao Wu, Sean E. Johnson, Antonio Lucena-Cacace, Vivian Hwa, Ai Shinobu	BPS2025	2025年2月15-19日
45	Parallel Bayesian Optimization of Atomic-Level Interaction Descriptors for Protein Modeling (ポスター発表)	S Chiba, T Yamane, M Ikeguchi, M Ohta	the 7 th R-CCS symposium,	2025年1月23日
46	Computational assessment of the binding mode of Verteporfin, an inhibitor targeting the YAP-TEAD protein-protein interaction (ポスター発表)	Y Ikegami, G Kudo, T Hirao, R Yoshino, T Hirokawa	情報計算化学生物学会 2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年10月28-31日
47	Automated Hit-to-Lead Optimization Using the SINCHO Protocol and ChemTS (ポスター発表)	G Kudo, S Nakajima, Y Ichikawa, T Hirao, R Yoshino, H Kamijim, T Hirokawa	情報計算化学生物学会 2024年大会(CBI2024)(東京)	2024年10月28-31日

48	Neural Network-Based Prediction of Therapeutic Targets Using Gene Expression Data of Diseases and Gene Perturbations (ポスター発表)	Hayato Tsumura, Narumi Hatano, Mayumi Kamada, Ryosuke Kojima, Hiroaki Iwata, Yasushi Okuno	APBJC2024(沖縄)	2024年 10月24日
49	Data-Driven Discoveries through Comprehensive Causal Network Exploration Using Gene Expression Data (ポスター発表)	Kotaro Harada, Yohei Harada, Minoru Sakuragi, Mai Nakazawa, Yusuke Koyanagi, Seiji Okajima, et al.	1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC 2024)	2024年 10月24日
50	Neural Network-Based Prediction of Therapeutic Targets Using Gene Expression Data of Diseases and Gene Perturbations (ポスター発表)	Hayato Tsumura, Narumi Hatano, Mayumi Kamada, Ryosuke Kojima, Hiroaki Iwata, Yasushi Okuno	1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC 2024)	2024年 10月24日
51	Development of large-scale gene network database using Bayesian network (ポスター発表)	Mai Adachi Nakazawa, Yoshinori Tamada, Yohei Harada, Shuntaro Chiba, et al.	1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC 2024)	2024年 10月23日
52	INGOR - Biological network estimation software (ポスター発表)	玉田嘉紀, 中澤麻衣, 藤本健二, 原田紘太郎, 櫻木実, 原田陽平, 奥野恭史	1st Asia & Pacific Bioinformatics Joint Conference (APBJC 2024)	2024年 10月23日
53	Validation of hypothesis on self-organization of twisting fiber structure using numerical models of chiral muscular tissues in ascidians (ポスター発表)	Washio T, Watanabe S, Fujikake Y, Nishino A	The 52nd Naito conference on Frontiers of Physical and Mechanical Biology	2024年 10月3日
54	Subgrouping Causal Networks of Disease Onset in Large-scale Health and Medical Data using Supercomputer Fugaku (ポスター発表)	Taisei Tosaki, Eiichiro Uchino, Yohei Harada, Minoru Sakuragi, Yusuke Koyanagi, Seiji Okajima, et al.	RIKEN Summer School 2024(神戸)	2024年9月2-3日
55	Evaluation of Protein-Peptide Docking Models Using Large Language Models and Interaction Descriptors (ポスター発表)	Hyeri Lim, Shigeyuki Matsumoto, Shuntaro Chiba, et al.	LINC SHOWCASE 2024 Summer(大阪)	2024年8月21日
56	量子化学計算情報の深層学習による分子間相互作用エ	小林 侑大, 大塚 教雄, 奥野 恭史	LINC SHOWCASE 2024 Summer(大阪)	2024年8月21日

	エネルギーの高精度・高効率予測 (ポスター発表)			
57	弘前健診データを用いた個人の「生活習慣-疾患発症ネットワーク」の時系列推移パターン解析 (ポスター発表)	池上 莉理子, 内野 詠一郎, 小島 諒介, 玉田 嘉紀, 三上 達也, 村下 公一, et al.	LINC SHOWCASE 2024 Summer (大阪)	2024年8月21日
58	ChemGLaM: Compound-Protein Interaction Prediction Using Large Language Models (ポスター発表)	Takuto Koyama, Hayato Tsumura, Shigeyuki Matsumoto, et al.	LINC SHOWCASE 2024 Summer (大阪)	2024年8月21日
59	What Happens to Cancer Patients before They Die? Extracting the Dynamics of Mortality Factors using Machine Learning (ポスター発表)	Tatsuki Yamamoto, Yuzuha Tsuji, Minoru Sakuragi, et al.	LINC SHOWCASE 2024 Summer (大阪)	2024年8月21日
60	ChemGLaM: Chemical Genomics Language Models for Compound-Protein Interaction Prediction (ポスター発表)	Takuto Koyama, Hayato Tsumura, Ryunosuke Okita, et al.	ISMB 2024 MLCSB (カナダ)	2024年7月12-16日
61	Exploring intermediate states along binding of inhibitors to protein kinases using large-scale molecular dynamics simulations (ポスター発表)	A Shinobu, S Re, H Oshima, Y Sugita	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日
62	Elucidating the Binding Pathway of Abltide to Abl Kinase through Enhanced 2D Replica Exchange Molecular Dynamics Simulations (ポスター発表)	I Wu, A Shinobu	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日
63	PROTAC-mediated ternary complex structure distribution profiles using enhanced sampling methods (ポスター発表)	G Kudo, T Hirao, T Hirokawa, R Yoshino	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日
64	3D Structure Prediction of the Odorant-bound Olfactory Receptor (ポスター発表)	T Hirao, Y Ihara, C Ijichi, G Kudo, R Yoshino, T Hirokawa	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日
65	Decoupling processes of the Adenosine A2A receptor from G- proteins	Louis-Philippe Picard, Alexander Oraziotti, Duy Phuoc Tran, et al.	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日

	through the lens of dPaCS-MD simulations (ポスター発表)			
66	Unveiling dynamics of Adenosine A2a receptor coupled to G proteins (ポスター発表)	S Hagimoto, DP Tran, A Kitao	21st IUPAB Congress 2024/IUPAB202, Kyoto, Japan	2024年6月24-28日
67	Prediction of Compound-Protein Interaction by Large-Scale Short-time Molecular Dynamics Simulations (ポスター発表)	Natsuki Kanazawa, Shigeyuki Matsumoto, Yuta Isaka, Hiroaki Iwata, et al.	第24回日本蛋白質科学会年会(北海道)	2024年6月12日
68	ChemGLaM: Compound-Protein Interaction Prediction Using Large Language Models (ポスター発表)	Takuto Koyama, Hayato Tsumura, Shigeyuki Matsumoto, et al.	第24回日本蛋白質科学会年会(北海道)	2024年6月11日
69	「グラフ間距離に基づく遺伝子制御ネットワークの重要遺伝子抽出法の提案」(ポスター発表)	大島 将, 岡本 有司, 原田 陽平, 鎌田 真由美, 奥野 恭史	第38回人工知能学会全国大会(浜松)	2024年5月31日