



私がこの課題の代表者です

理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー

ほんま てるき
本間 光貴 先生
HONMA, Teruki

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

C8-1 インシリコスクリーニング支援 など

北海道大学大学院修了 理学博士
万有製薬、ファイザーを経て平成 20 年から理研のチームリーダーに就任。
理研の創薬・医療技術基盤プログラム、計算科学研究センターを兼務して、
創薬応用や富岳を用いた大規模シミュレーション・AI の活用を推進。趣味は
天体観測（皆既日食）と街歩き。



研究室の様子

創薬、生命現象の解明のための分子設計

医薬品設計には、製薬企業での経験を含み 35 年くらい取り組んでおり、理研ではアカデミア創薬のための分子設計技術開発と開発した技術を用いたインシリコスクリーニング支援を行っています。これまでに 40 種類近くのターゲットの阻害剤探索を実施しており、BINDS では、急性骨髄性白血病薬の HCK 阻害剤、希少疾患 FOP 治療薬の ALK 阻害剤、抗がん剤の LSD1 阻害剤の他、DOCK1/2, Nobo, Rad-raf 等の阻害剤の発見に貢献しています。

発見した阻害剤は、ツール化合物としての活性や選択性の向上、創薬を目指した体内動態、毒性プロファイルの向上等の目的に応じて最適化設計を行っています。HCK や ALK2 では活性や kinase 間の選択性を向上させる設計を量子化学計算や人工知能 (AI) による構造生成を活用して取り組みました。また LSD1 では、心毒性に関係した hERG チャンネルの親和性を低下させる設計に成功しています。



シミュレーションと AI を組み合わせた分子設計手法

インシリコスクリーニングや最適化設計を行う技術としては、量子化学計算の一種であるフラグメント分子軌道法 (FMO 法) に基づく分子シミュレーション、及び活性・体内動態・毒性の AI 予測の両面から開発と応用を行っています。FMO 法は、分担研究者の阪大・福澤先生、九大・加藤先生が専門であり、世界初のタンパク質の量子化学計算値データベース FMODB の開発、FMO 法と分子動力学計算 (MD) との組み合わせによる精密な動的解析、FMO 法と AI を組み合わせた活性予測や分子力場の開発を行っています。AI 予測では、グラフ記述子による深層学習等の最先端の技術による予測 AI を構築しており、構造生成 AI と組み合わせることにより、創薬の進展とともに必要となる溶解度・膜透過性・代謝安定性・心毒性等の各種プロファイルの最適化設計を支援します。

AMED DAIIA 創薬 AI プラットフォームとの連携

創薬の現場で有用な AI を開発するためには、深層学習等の最先端の技術とともに学習に用いるデータの質 (多様性) と量が重要です。論文等で公知となっているデータは、活性が無い等のネガティブデータが少ないことと、少量ずつのデータが多くのグループによって測定されており、実験条件の差も問題となります。これらの問題を解決するために AMED DAIIA プロジェクトでは、製薬企業 17 社から数百種類のオン・オフターゲット、数十種類の体内動態・毒性についての 1500 万ポイント以上のデータ提供を受けています。それらのデータに基づくマルチモーダル学習を行い、予測精度が高く、適用範囲の広い AI 予測モデルを得ることに成功しています。AMED BINDS でも一部の AI 予測モデルを活用して設計を行っていきたくと考えています。

創薬を志向したシミュレーションと AI の将来

分子シミュレーションと AI は、別の手法として発展してきましたが、近年では、双方を融合するアプローチが目まぐるしく進んでいます。我々のグループで開発している量子化学計算結果を短時間で再現できる AI 手法はその先駆けです。創薬の領域で、AI 構築を考えると、画像や言語に比べると実測データが非常に少なく、AI の精度・適用範囲が不十分になりがちです。実測データの代わりにシミュレーションを学習データとして使うアプローチは将来的に大きな有用性が期待できます。また、シミュレーションを実施する際にも、初期設定の条件検討や結果の解析を AI によって効率化することは重要な課題です。

さらに将来的な夢としては、ライフサイエンスの「基盤モデル」を構築するアイデアがあります。ChatGPT のような大規模言語モデルに倣ってゲノム、マルチオミクス、画像などのデータをまとめて学習し、目的に応じて fine tuning することによりライフサイエンスの様々な質問に回答できる AI が使われる時代が来るかもしれません。

大阪大学大学院薬学研究科 教授

ふくざわ かおり

福澤 薫 先生

FUKUZAWA, Kaori

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

C8-2 タンパク質と他の分子との量子化学計算による相互作用解析 など

量子化学計算 (FMO 法) を通じた相互作用の解明と分子設計

私たちは、日本発のフラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いて、生命科学現象に量子化学的にアプローチする研究を行っています。FMO 法では、タンパク質や核酸などの生体高分子を便宜的に残基単位のフラグメントに分割して処理することで、分子全体の量子化学計算を実施することができます。また、フラグメント間の定量的な相互作用エネルギーを取り出し、物理化学的な解釈を付加することができるため、タンパク質-リガンドの結合性予測や分子設計に役立てることが期待されます。20 年ほど前までは、タンパク質の量子化学計算は夢の技術でしたが、現在では「富岳」などのスーパーコンピュータ、あるいはインハウスの計算機を用いた大規模なシミュレーションが可能になっています。これまでの計算化学は、実験結果の後付けの説明に使われることが多かったのですが、近年の革新的ともいえる IT・AI 技術の発展にともなって、実験との協業による「予測の科学」へ貢献できるようになってきたことを実感しています。BINDS の支援においても、構造生物学、生化学、ウイルス学などの研究者の方々から依頼を受ける機会が増えており、実験的なアプローチとは違った観点からタンパク質を観察し、あらたな機能の発見に結び付くような結果が出始めています。皆様と、支援を通じて協業できることを楽しみにお待ちしております。

この課題を支援しています



立教大学大学院理学研究科単位取得退学 東京大学博士 (工学) みずほ情報総研、日本大学松戸歯学部、星薬科大学薬学部を経て 2022 年から現職。量子化学計算によってさまざまな生命科学現象が手に取るように明らかになる世界を目指して、方法論の開発と応用研究を日々進めています。趣味はピアノ、食べ歩き。

この課題を支援しています



東京工業大学大学院修了 博士 (理学) 学位取得後、みずほ情報総研を経て令和 2 年 6 月から現職。分子シミュレーションと機械学習の融合により、創薬・機能性高分子・低次元半導体など広く研究を展開。趣味はめだか飼育 (始めたばかり) と子供と遊ぶこと。

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 准教授

かとう こういちろう

加藤 幸一郎 先生

KATO, Koichiro

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

C8-2 タンパク質と他の分子との量子化学計算による相互作用解析

FMO 法・MD・AI の融合による新たな支援技術

私はカーボンナノチューブと呼ばれる炭素原子のみでできた 1 次元ナノ材料の物性理論研究で博士号を取得しました。その後、前職にて福澤先生に師事することになり、FMO 法を用いた創薬研究にも携わるようになりました。さらに、世界的なマテリアルズ・インフォマティクスや AI 創薬の機運の高まりに合わせて私自身もこれらの手法を研究に取り入れて、現在は、分子シミュレーション (FMO 法、MD など) と AI の融合による研究開発を進めています。特に、FMO 法を用いたタンパク質の量子化学計算データは世界的にも例のない唯一無二のデータです。これらのデータを用いた AI モデルの開発は、創薬プロセスを大きく変えるポテンシャルを秘めていると考えています。「富岳」の様な最先端ハードウェアにより FMO 法・MD・AI の融合が具現化しつつあり、これらによる新たな支援技術が確立することで、皆様の研究開発に貢献できればと考えています。



ACS@サンフランシスコ