



第2回アドバンス・シミュレーション・セミナー2024 開催報告

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系

教授 秋山 泰 様

「ペプチド創薬を加速する分子動力学シミュレーションと深層学習」

アドバンス・シミュレーション・ニュースは、アドバンスソフト株式会社が2021年度から、我が国における計算科学技術の振興を目的として、幅広い分野の最先端研究を対象として開催している「アドバンス・シミュレーション・セミナー」の開催報告と今後の開催予定をご案内するサービスです。

本セミナーで紹介される多種多様な最先端研究をきっかけに、企業の研究開発を担う技術者の方が新たな視点を持つこと、最先端研究を産業に応用する起点となること、長期的には計算科学シミュレーション分野の裾野が広がること等を期待しています。

開催概要

- 日時：2024年5月17日（金）14:00～15:30
- 開催方法：オンラインセミナー（Zoomにて開催）
- 主催：アドバンスソフト株式会社 出版事業部
- 講演概要

ペプチド創薬は、従来型の低分子創薬と生体高分子を用いる抗体創薬との中間に位置するモダリティとして注目され、標的特異性の高い薬剤を比較的安価に製造可能であるなど優れた利点を持つ。一方、細胞膜透過性の低さなど特性上の課題が残されており、それらを設計時に予測する手法が待望されている。我々は二次元 REMD/REST 法を導入した分子動力学シミュレーション（約 200 レプリカ × 500 ナノ秒程度）による膜透過性予測



法を開発した。また文献や特許からの網羅的データ収集とデータ拡張の併用により、深層学習モデルの開発も進めてきた。

本講演では、両者のアプローチの得失などを紹介する。

ご講演内容

本稿は、2024年5月17日に開催した「アドバンス・シミュレーション・セミナー2024」において、秋山 泰 様にご講演いただいた内容をアドバンスソフトがまとめたものです。

1. 講演内容

1.1. ペプチド創薬への期待と課題

現在、我々の健康を守る医薬品を開発する創薬のコストが上昇しているという問題があります。これは、従来のアプローチでは新しい創薬が難しくなっていることを示しています。従来の創薬では、低分子と呼ばれるものが中心でした。しかし、これらの低分子の薬は、従来型の標的が枯渇しつつあることに加えて、大きなタンパク質とタンパク質の間に割って入り、それを阻害するといった新たな標的への対応は難しいなどの問題があります。一方で、抗体医薬

もよく知られていますが、製造コストが非常に高いという問題があります。

そこで注目されているのが、ペプチド創薬です。ペプチドは、低分子と抗体の中間の領域に位置し、分子量の観点から中分子と呼ばれる仲間です。ペプチド創薬の特徴として、分子が大きくて設計に自由度があるため、今まで扱にくかった標的もターゲットとすることができ、しかも特異的に作用できます。製造コストも工場で作成的な方法で作れるため、抗体に比べて安価になると期待されています。

ペプチド創薬が発展した理由の一つは、特殊環状ペプチドの利用です。環状ペプチドは、体内に入れたときに分解が遅くなるため安定性が上がります。また、人工的に変異を加えた特殊アミノ酸を扱うことで機能や安定性をさらに向上できます。これらの特性により、特殊環状ペプチドは、創薬の新たな骨組みとして期待されています。しかし、未解決の課題があります。その一つが体内持続性と呼ばれる性質で、もう一つが細胞膜透過性です。これらの課題を解決するためには、新しいアプローチが必要となります。

1.1.1. 課題1：体内持続性を予測せよ

特殊環状ペプチドの体内持続性、具体的には体内持続性に一番直結するような値である血漿タンパク質結合率 (PPB) の値を予測するための新たな手法を開発しました。低分子については、PPB の予測法が存在し、実験を行わなくてもソフトウェアで予測が可能です。しかし、特殊環状ペプチドについては、そのような予測が困難でした。

目標は、ペプチドの化学合成前に PPB の値を予測し、標的に対する良好な結合親和性を持つ化合物でありながら、後から PPB が不適切であったという失敗を避けることです。これにより、ペプチド創薬の期間短縮とコスト改善につながると考えています。

機械学習を用いて予測モデルを作成し、比較的うまく進めることができました。具体的には、複雑な構造を持つペプチドを高次元の特徴ベクトルに変換し、これを深層学習の枠組みに入れることができました。また、データの量が不足しているため、データ拡張と呼ばれる技法により、学習データを増やしました。

その結果、PPB の値が 85%以上の合格ラインか、全く話にならないかを区別することができるようになりました。これにより、実験現場での作業が助けられると考えています。

さらに、ソフトウェアシステムを開発し、クラウド上で動作させることができました。これにより、ユーザーはペプチドの構造情報を入力するだけで、AI が動作し、どのような PPB 値になるか、どこを変更すればより良くなるかなどを示唆することができます。

1.1.2. 課題2：細胞膜透過性を予測せよ

細胞膜透過性は、物質が細胞膜を越えて細胞内に入る現象であり、その予測は非常に難しい問題です。特に、小さな6残基ぐらいまでの環状ペプチドが通りやすく、10残基を超えると通りにくいという特性があります。この現象を分子動力学 (MD) を用いて模擬する際には、系が大きくなると計算の系も大きくなり、状態のサンプリングも多く必要となります。

また、ペプチドが大きくなると膜の厚みと同等のスケールになり、様々な複雑な相互作用が出てきます。

物質が細胞膜を越えて中に入る方法はいくつかあります。ただ穴を通る場合、エンドサイトーシスと呼ばれる現象を通じて取り込まれる場合など、多くの経路が存在します。しかし、私たちは受動拡散、つまり自分自身で入っていくことが達成できれば万能だと考えており、これを研究対象としています。

機械学習のアプローチを試みましたが、新規データに対応しにくいというのが機械学習の限界です。そこで、脂質二重層を越えていく環状ペプチドの問題に物理化学的なシミュレーションで挑戦しました。

分子動力学法では、フェムト秒の単位が計算の一ステップとなります。膜透過という現象はミリ秒の領域であると推定されます。これを達成するためには、千倍の千倍の千倍の千倍計算しなければならず、これは単純には実現できません。

最新の GPU がどんどん速くなっており、GPU を駆使した最新の分子動力学計算の速度を享受することで、マイクロ秒レベルのシミュレーションまでは到達できます。しかしまだ全く届かないので、見たい現象以外の無駄な計算をできるだけ減らすという、高度なサンプリング手法の議論が必要です。

Steered MD、Metadynamics、Supervised MD という三種類の手法を試しましたが、成功することはできませんでした。そこで、細胞膜と鉛直方向に 28 地点を取りその地点を中心としてペプチドに緩く拘束をかける REUS (レプリカ交換アンブレラサンプリング法) を採用し、さらに各地点に 8 種類の溶質温度を設けた REST (溶質温度レプリカ交換法) を組み合わせ、 $28 \times 8 = 224$ レプリカによる二次元レプリカ交換分子動力学シミュレーションを実施しました。加えて、脂質二重膜のモデルを見直し、コレステロールを 40~50%程度含むことで、膜の中まで水分子が安易に入ってくる現象を抑制しました。これらの手法を用いて、10 残基のペプチド 18 種類について実験と予測の相関が非常に良くなり、一定の成功を収めました。このシミュレーションでは一つのペプチドについて約 500 ナノ秒の計算を行い、224GPU を同時稼働させ合計で約 20,000GPU 時間がかかります。18 種類のペプチドの 2 種類のコレステロール濃度の計算では、約 700,000GPU 時間を費やしました。

最近、計算性能の高い H100 GPU が登場しています。しかし、H100 ほどの GPU になると、1 GPU で 1 レプリカを計算するのでは大幅に力が余ってしまいます。そこで、MPS と呼ばれる方法で各 GPU に複数の計算を同時に行わせる必要があります。

以上のことを考慮すると、一つのペプチドあたりのシミュレーションのコストは、現在、最大でも 200,000 円ぐらいで計算できます。まだ無駄の削減の余地がありますので、目標値はペプチドの合成や実験と比較し得る 50,000 円ぐらいです。これにより、世の中に多少の貢献をできると考えています。しかし、私が申し上げているのは 10 残基とか 12 残基ぐらいまでの話であり、1 残基増えるだけで大きく難易度が上がりますので、まだまだ技術開発が必要です。また、実験に勝るものはありませんので、必ずしも実験の代わりになるものでもないということは気

をつけたいと思います。

1.2. 機械学習での挑戦、ふたたび

最近、膜透過性予測のテーマでも、機械学習への再挑戦を開始しました。膜透過のデータは、以前はほとんど存在しなかったのですが、7,000種を超える環状ペプチドの膜透過の実験データを収集したデータベースを私たちのチームが発表しました。このデータベースは、正確に構造を記述するための階層型の記法、HELMを使用しています。また登録ペプチド全てに対して、クロロホルム中、水中、真空中での可能な三次元配座も計算しています。

このデータベースを作成したことで、私たちは機械学習への再挑戦を開始しました。結果は昨年12月にバイオアーカイブに投稿した後、現在、専門誌の査読を受けています。私たちは、原子レベル、残基レベル、そしてペプチド全体としての様々な性質の3レイヤーの深層学習を組み立てました。また、データ拡張も行い、データの量を増やしました。

1.3. 中分子製薬技術の拠点をめざして

今後、東京工業大学と東京医科歯科大学の統合に伴い、新たな形での貢献を目指しています。東京工業大学では、中分子IT創薬研究推進体を設立し、情報理工学院と生命理工学院を中心に研究を集約してきました。東京医科歯科大学には、核酸・ペプチド創薬治療研究センターがあります。大学統合後は、私たちが持っているデータサイエンスとシミュレーションの経験を組み合わせることで、新たな研究が可能になると考えています。

さらに、企業との連携を通じて、中分子創薬の勉強会や共同研究の母体となるグループを形成することも考えています。これらの取り組みを通じて、私たちは大規模シミュレーションと機械学習の進展を期待しています。これらは、両輪の関係にあり、互いに進展することで、より良い結果を生むと考えています。

2. 聴講における感想（アドバンスソフト）

ペプチド創薬が直面している課題とそれを克服するための革新的なアプローチについて深い印象を受けました。特に、機械学習と物理化学的シミュレーションを組み合わせた研究が、創薬の分野でどのように応用されているかを知ることができ、科学技術、具体的には計算機システムなどの進歩によって未来の創薬がどのように変わっていくかを想像することができました。また、東京工業大学と東京医科歯科大学の統合による新たな研究拠点の設立は、中分子創薬研究を加速させるのだろうと確信しています。それに加えて産学連携を強化し、さらなるイノベーションをもたらす可能性を秘めていると感じます。この分野の発展に期待を寄せるとともに、今後の研究成果に注目していきたいと思っています。

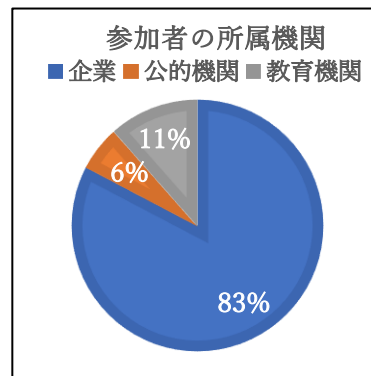
【ご経歴】

1990年 慶應義塾大学 大学院理工学研究科
博士課程修了 工学博士
1990年 通商産業省 工業技術院
電子技術総合研究所 研究官

1992年 京都大学 化学研究所 助教授
1996年 新情報処理開発機構 研究チーム長
2001年 産業技術総合研究所
生命情報科学研究センター長
2007年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科
教授
2016年 組織変更により現職

参加者

申込者は78名、当日の参加者は52名であった。参加者の内訳は、企業が43名、公的機関が3名、教育機関が6名であった。主な業種は、「材料/素材」、「大学/教育機関」、「電機/精密機器/IT 機器」であった。主な職種は、「研究/開発」であった。



参加者のご意見

- 業務と異なる分野の講演でしたが先生の説明や資料が分かりやすく、興味深く聴講できた。
- 専門外でしたが、シミュレーションによるDB構築、GPUによるMD高速同時計算や長時間計算の実現など大変参考になりました。
- MDを応用することが難しく頓挫したことがあったのですが、近年の発展を知るきっかけになる有益な情報でした。
- 環状ペプチドが現在盛んに開発されているのは知っていたが、MDの応用例は知らなかったので大変面白かった。

公開資料

ご講演のYouTube動画は、右のQRコードからご覧いただくことができます。



ご講演の資料は、右のQRコードの「資料をダウンロードする」からログイン後、ダウンロードすることができます。ログインアカウントをお持ちでない方は、「資料をダウンロードする」から新規メンバー登録後、ログインしてダウンロードすることができます。



右のQRコードから過去のアドバンス・シミュレーション・セミナーのYouTube動画をご覧いただくことができます。



今後の開催予定

アドバンス・シミュレーション・セミナー

2024 の開催要領

<https://www.advancesoft.jp/seminar/20299/>

| No. | 日程 受付状況 | 内容 | テーマ |
|-----|--|---|----------------------|
| 第1回 | 4月19日(金) 終了 | 「 ロケットと宇宙機に係る様々な自由表面流 」 東京大学大学院 工学系研究科 航空宇宙工学専攻 教授 姫野 武洋 様 | 自由表面流の予測 と管理 |
| 第2回 | 5月17日(金) 終了 | 「 ペプチド創薬を加速する分子動力学シミュレーションと深層学習 」 東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 教授 秋山 泰 様 | バイオ・計算科学 |
| 第3回 | 6月28日(金) 終了 | 「 デトネーションエンジン開発状況とシミュレーション事例の紹介 」 慶應義塾大学 理工学部 機械工学科 教授 松尾 亜紀子 様 | 航空宇宙エンジンの |
| 第4回 | 7月12日(金) 終了 | 「 シミュレーションのための情報可視化 」 お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科(兼) 文理融合 AI・データサイエンスセンター長 教授 伊藤 貴之 様 | 可視化・AI |
| 第5回 | 8月23日(金) 受付中 お申込みはこちら  | 「 シミュレーション技術のリスク評価への適用 」 東京大学大学院 工学系研究科 原子力国際専攻 教授 高田 孝 様 | 原子力・リスク評価 |
| 第6回 | 9月20日(金) 受付中 お申込みはこちら  | 「 ポスト・エクサ、ポストムーア時代の HPC と AI 」 神戸大学大学院 理学研究科 惑星学専攻 特命教授 牧野 淳一郎 様 | HPC・AI |
| 第7回 | 10月11日(金) 準備中 | 「 (準備中) 」 千葉工業大学 創造工学部 建築学科 元教授 森川 泰成 様 | 建築・都市の新たな 風環境デザイン |
| 第8回 | 11月22日(金) 準備中 | 「 (準備中) 」 九州大学大学院 システム情報科学研究院 情報知能工学部門 主幹教授 井上 弘士 様 | (仮) 計算機アー キテクチャ |
| 第9回 | 12月17日(火) 準備中 | 「 (準備中) 」 東京工業大学 科学技術創成研究院 ゼロカーボンエネルギー研究所 特任教授 浅野 浩志 様 | (調整中) |

【お問い合わせ先】

アドバンスソフト株式会社 出版事業部

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台四丁目3番地 新お茶の水ビルディング 17階西

TEL: 03-6826-3971 FAX: 03-5283-6580 E-mail: office@advancesoft.jp

<https://www.advancesoft.jp/>

当社では随時人材の募集も行っております。

<https://www.advancesoft.jp/recruit/>