October 3, 2018

第2編 構造生命科学のための分子シミュレーション

神戸大学大学院システム情報学研究科
田中　成典
Shigenori Tanaka (Kobe University)

分子シミュレーションから構造ベースの創薬に向けて：様々な計算・解析ツール

- リガンドドッキングシミュレーション
- 分子動力学シミュレーション
- 量子化学計算
- ハイブリッドシミュレーション（QM/MMなど）
- 液体論（統計力学）的手法
- 機械学習・人工知能
- ビッグデータ解析

「計算生命科学の基礎V」第2編では、生体分子シミュレーションの基礎となる様々な計算・解析アプローチが紹介されます。

講師の先生方

- 池口満徳先生（横浜市立大学）「生命系の分子動力学シミュレーション」11月7日
- 福澤薫先生（星薬科大学）「フラグメント分子軌道法に基づく構造生命科学」11月14日
- 松林伸幸先生（大阪大学）「溶液中における生体関連分子複合系の自由エネルギー解析」11月21日
- 広川貴次先生（産業技術総合研究所）「分子シミュレーションを活用したインシリコ創薬支援」11月28日
- 森聖治先生（茨城大学）「QM/MM法の概略と応用」12月5日

第2編のポイント

- 生体分子系の安定構造や熱力学、ダイナミクス等を理論的に解析するシミュレーション手法の最前線を紹介
- リガンドドッキングやタンパク質間相互作用等に関する洗練された高度な解析手法
- 電子状態を記述する量子力学的手法の取り入れ
- 溶媒や夾雑分子、生体膜などの環境効果の適切な考慮
- ディープラーニングなどの人工知能・機械学習手法とのハイブリッドアプローチ
- 得られる計算結果のデータベース化
- シミュレーションの膨大なアウトプットをビッグデータサイエンスの手法でいかに効果的に処理するか？

AMED-BINDSの活動

- AMED（Japan Agency for Medical Research and Development）：日本医療研究開発機構
- BINDS（Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research）：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業・創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム
- 創薬・生命科学分野の基礎研究の支援
- ５ユニット
  - プラットフォーム機能最適化ユニット
  - 構造解析ユニット
  - ケミカルシーズ・リード探索ユニット
  - バイオロジカルシーズ探索ユニット
  - インシリコユニット

In Silico Unit of AMED-BINDS

- 129 supports as of September 30, 2018
- Looking forward to receiving requests for research support

インシリコユニット（計算科学・情報科学→創薬）

- タンパク質の立体構造並びにタンパク質と生体分子若しくは低分子化合物等との相互作用様式の推定、インシリコスクリーニングのための構造インフォマティクス技術、ケモインフォマティクス技術を用いた外部研究者等の支援
- NMRやSAXS、XFEL、クライオ電子顕微鏡等の複数の構造解析手法から得られる情報を多面的に集め統合することによるタンパク質等の構造ダイナミクス研究を理論的側面から支援
- 開発したツール等を広く外部研究者等に提供するために、プラットフォーム機能最適化ユニットが運営するデータベースに移管し公開
- 上記の支援を効率的に遂行するための技術や設備の更なる拡充、改良

インシリコユニット代表課題名（9課題）

分子動力学計算による構造生物学データを活用した構造ダイナミクス研究
（横浜市立大）

モデリングとシミュレーションによる生体高分子の構造機能解析
（量子科学技術研究開発機構）

大規模分子シミュレーションによるインシリコスクリーニング支援と構造インフォマティクス技術の高度化
（東京工業大学）

タンパク質の複合体構造・分子間相互作用・ダイナミクス・機能の予測と解析
（東京大学）

分子モデリングおよびシミュレーションを活用したインシリコ創薬支援
（産業技術総合研究所）

構造インフォマティクスとFMO計算を融合したインシリコスクリーニング支援研究
（理化学研究所）

バイオマーカーおよび治療法開発を加速するデータ駆動型モデリング
（大阪大学）

タンパク質の高次構造情報を利用した創薬等研究加速に向けたバイオインフォマティクス研究
（産業技術総合研究所）

生薬データベースの高度化と構造創薬への応用
（奈良先端科学技術大学院大学）

主にシミュレーションによるアプローチ

主に複合技術によるアプローチ

主にインフォマティクスによるアプローチ

インシリコユニットの提供する支援例①

主にシミュレーションによるアプローチ

- 静的構造情報から動的構造情報を獲得したい！
- SAXS, NMR, 電子顕微鏡データと構造データを融合させ、超分子モデリングやメカニズムを理解したい！
- 大規模分子シミュレーションに取り組むためのプラットフォームを利用したい！
- より専門的な分子シミュレーション技術で、アミノ酸変異による構造変化や天然変性タンパク質構造解析を行いたい！
- 量子化学的解析を考慮した高精度分子シミュレーションおよび構造活性相関分析を行いたい。

J Med Chem. 2016 Sep 8;59(17):7888-900より

J Chem Phys. 2016 Aug 21;145(7):074116.より

http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/fmodd/より

インシリコユニットの提供する支援例②

主にインフォマティクスによるアプローチ

- BLAST等では検出できない難易度の高いターゲットタンパク質を高感度な検索技術で同定、モデリングを行いたい！
- 効果的な構造決定のために、ドメイン同定や、変異による結晶化改善、天然変性タンパク質領域を予測したい！
- 構造情報がないため、配列情報からタンパク質間相互作用ペアを同定したい！
- 生薬データを活用した創薬を行いたい！
- 大規模データ配列解析を活用して疾患・細胞特異的なターゲットを同定したい！
- タンパク質のポケット構造の検索、比較解析からリガンドを推定したい！

http://forteprtl.cbrc.jp/forte/より

http://kanaya.naist.jp/KNApSAcK_Family/より

http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/daron_standley/より

インシリコユニットの提供する支援例③

主に複合技術によるアプローチ

- リガンド結合に大きな構造変化を伴うようなタンパク質–リガンド、タンパク質–タンパク質ドッキングを行いたい！
- 中分子や抗原、天然物などフレキシブルなリガンドをドッキングしたい！
- 分子シミュレーションから機械学習まで様々な技術を融合したより高精度なインシリコ・スクリーニングを行いたい！
- リガンド情報を活用したインシリコ・スクリーニングを行いたい！
- リガンド・タンパク質の選択性を理解するための結合親和性の予測を行いたい！

J Comput Chem. 2014 Sep 30;35(25):1835-45.より

https://scienceportal.jst.go.jp/columns/technofront/20121207_01.htmlより

Key Issues

- Structural Biology
- High Performance Computing
- Big Data Science

Structural Biology: Cryo-EM

The Nobel Prize in Chemistry 2017

Jacques Dubochet, Joachim Frank, Richard Henderson

ILLUSTRATION: NIKLAS ELMEHED © NOBEL MEDIA AB 2017

Single-particle cryo-EM structure determination

https://www.chemistryworld.com/news/live-blog-cryo-em-wins-the-2017-chemistry-nobel-prize/3008088.article

単粒子クライオ電顕における分解能と分子量に関する技術進歩

A. Merk et al., Breaking Cryo-EM Resolution Barriers to Facilitate Drug Discovery, Cell 165(7), 1698-1707 (2016). http://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.040

水素結合ネットワークの可視化

Workflow overview

Explore. Discover. Resolve.

FEI™

Thermofisher Scientific（旧FEI）の広報資料より

分子構造変形技術を用いたヌクレオソーム3量体の３Ｄモデル構築支援

電顕画像から３Ｄモデルを構築する計算の流れ

（QST河野グループ）

High Performance Computing

- Flexible Docking
- Quantum Chemical Approach
- GPU Based Computing

Flexible Docking

- Accurate evaluation of ΔG requires reliable docking pose.
- In addition to flexibility of small compounds, one needs to incorporate flexibility of larger (bio)molecules in order to address the issues concerning PPI (e.g., antigen-antibody).

MP-CAFEE

Single conformation

Multi conformations

(M. Araki *et al.*, JCIM 56 (2016) 2445.)

Cosolvent-Based MD (CMD) for Ensemble Docking

- By mixing small organic molecules into solvent, CMD can stimulate dynamic protein motions and induce partial conformational changes of binding pocket residues appropriate for the binding of diverse ligands.

(S. Uehara & ST, JCIM 57 (2017) 742.)

Quantum Mechanical (QM) Approach

- Detailed comparisons between classical MD and QM results concerning ligand binding energy
- Improvement or construction of MM force field
- Database of QM results (*e.g.*, FMO database)

(Honma Group, RIKEN)

TSUBAME3.0

２０１７年９月１日　一般利用開始

（東京工業大学提供）

TSUBAME3.0諸元

計算ノードの構成

CPU	Intel Xeon E5-2680 V4 (14 core) ×2
GPU	NVIDIA TESLA P100 (16GB, SXM2)×4
Memory	DDR4-2400 DIMM 256GB
Network	Intel Omni-Path HFI 100Gbps ×4
SSD	Intel 2TB, NVMe

システム総計

倍精度演算性能	12.15 PFLOPS
メモリバンド幅	1.66 PByte/s
メモリ容量	168.75 TiB
インジェクション及びバイセクションバンド幅 双方向	216.0 Tbps 432.0 Tbps
NVMeローカルストレージ容量 ローカルストレージバンド幅	1080 TByte 最大2 TByte/s

（東京工業大学提供）

TSUBAME 2から3に伴う性能向上
MDシミュレーションでのベンチマーク

(AMBER pmemd benchmark　Nucleosome = 25,095 atoms)

関嶋政和＠東京工業大学

薬開発 AIで早く

アステラスなど、効能を予測

期間最大3割短縮

新薬開発の期間を人工知能（AI）を使って効率化する技術の開発が産学で進んでいる。がんや認知症などの新薬候補になりそうな化合物の特徴をAIが学習して絞り込み、効果や安全性にかかる試験などの時間を大幅に短くする。最大で3割弱の開発期間を短縮し、開発費の削減にもつながると期待される。

新薬開発は候補化合物を設計して化学合成する創薬研究と、細胞や動物で薬効や毒性を調べる開発研究、ヒトへの有効性を調べる臨床試験（治験）と厚生労働省への承認申請という主に4段階に分かれる。全体で9～17年かかり成功率は2万分の1以下、開発費は100億円以上になる。最短でも5年程度かかる前半の創薬研究と開発研究にAIを導入すれば、期間を2年半に短縮できる可能性がある。

アステラス製薬はがんなどを治療する抗体医薬の薬効に関わる性質を、抗体を作る前にAIで予測する技術を開発した。理化学研究所のスーパーコンピューター「京（けい）」の模擬実験で出たアミノ酸の配列と抗体のアミノ酸配列を参考に、AIが有望な抗体を絞り込む。「実験の時間と手間を大幅に節約できる」（白井宏樹専任理事）。4月から抗体医薬の設計に導入した。

エーザイは新たに設計した低分子化合物の薬効を調べる実験をAIで迅速化した。ヒトの培養細胞に化合物を加えて細胞の変化を見て薬効を素早く予測する。従来は専門家が多数の画像をみて10日ほどかかっていたが1日以下で判断できる。同社データサイエンスラボの青島健部長は「人間の目を置き換えるのが目標だ」と話す。がんや認知症薬の開発に活用する。

東京工業大学の関嶋政和准教授は、病気に関わる分子と強く結合する化合物をAIで探す技術を開発した。抗がん剤の効き目などに関わる既知の標的分子と、約4万種類の化合物の結合力をAIが学習。その後に未知の化合物との結合力を、1割以上高精度で予測した。1年後に実用化する。

AIによる新薬開発期間の短縮に向けて、産学の共同研究も本格的に始まった。京都大学は富士通、武田薬品工業など90社以上と「LINC」と呼ぶ研究グループを結成。薬の標的になる分子の探索や化合物の改良などを支援する約30種類のAIを2～3年以内に作る。グループを主導する京大の奥野恭史教授は「AIの活用により、最小限の労力で切れ味が良い薬を作れる」と話す。

近年は新薬開発の難易度が高まり、開発期間が延びている。化合物と強く結合する一部の標的分子などを狙う、開発が容易な医薬品が出尽くしつつあるためだ。AIの活用は期間短縮に加えて開発成功率の向上、費用抑制にもつながる。

東京工業大学はAIを使い、病気の治療につながるたんぱく質と低分子化合物の結合を予測＝東工大提供

（日本経済新聞
2018年8月19日）

Big Data Science: Drug-Protein Interaction

Prediction of ligand binding modes

Combination of two types of Deep Learning methods:
GNN for compounds & CNN for proteins

(Press release: August 29th, 2018)

(M. Tsubaki, K. Tomii and J. Sese, Bioinformatics (2018), in press.)