

AI 活用で挑む学問の革新と創成  
2020 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書
------------------

大上 雅史

東京工業大学 情報理工学院  
助教

タンパク質を制御するペプチドのデザイン AI

## § 1. 研究成果の概要

本研究では、低分子医薬品や高分子医薬品が標的とすることが難しかった細胞内のタンパク質間相互作用 (PPI) に対する革新的な分子デザイン技術の実現を目指し、6~12 残基程度の PPI 阻害可能なペプチドをデザインする AI 手法を開発することを目的とする。2021 年度は、結合界面のテンプレート構造を介さずに直接ペプチド複合体構造を最適化するアプローチを検討し、Deep Network Hallucination 法と AlphaFold2 を組み合わせることで、目的のタンパク質に結合するペプチドの配列を提案する方法を開発した。一方で、設計したペプチドの生化学実験を検討する際に、物性、特に水溶性が悪い難溶解性のペプチドが生成される傾向にあることがわかり、この結果に基づいてアミノ酸残基の水溶性パラメータを損失関数に組み込み、Hallucination を行う手法を提案した。提案手法により標的親和性を維持したまま水溶性の良好なペプチド分子が生成できることが示された。その他、2020 年度に開発した PPI 阻害指標 QEPPI のジャーナル論文の発刊、分子親和性予測における Applicability Domain の活用成果の国際会議論文発刊など、プロジェクトの成果を発表した。また、QEPPI を報酬とする深層強化学習による PPI 阻害化合物ライブラリーの構築の試みも新たに行った。ペプチド分子設計のみを対象としていた当初の計画を超えて、一般的な有機化合物の分子設計問題としての検討が大幅に進んだ。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Kosugi T, Ohue M. Quantitative estimate of protein-protein interaction targeting drug-likeness. In Proceedings of The 18th IEEE International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB 2021), 8 pages, 2021. doi:10.1109/CIBCB49929.2021.9562931
- 2) Sugita S, Ohue M. Drug-target affinity prediction using applicability domain based on data density. In Proceedings of The 18th IEEE International Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology (CIBCB 2021), 6 pages, 2021. doi:10.1109/CIBCB49929.2021.9562808
- 3) Kosugi T, Ohue M. Quantitative estimate index for early-stage screening of compounds targeting protein-protein interactions. International Journal of Molecular Sciences, 22(20): 10925, 2021. doi: 10.3390/ijms222010925
- 4) 大上雅史. AlphaFold のタンパク質立体構造予測の性能. 実験医学, 2022 年 2 月号, 40(2): 427-430, 羊土社, 2022. doi: 10.18958/6977-00002-0000038-00
- 5) 大上雅史. AlphaFold 利用のすすめ. 実験医学, 2022 年 2 月号, 40(2): 433-438, 羊土社, 2022. doi: 10.18958/6977-00002-0000040-00