

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	大上 雅史
研究機関名	東京工業大学
所属部署名	情報理工学院
役職名	准教授
研究課題名	マルチモダリティ創薬を拓くインフォマティクス基盤
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究は、薬のタネとなり得るさまざまな分子の種類（モダリティ）を、統一的な情報技術・手法によって扱うためのインフォマティクス基盤の実現を目的とする。今年度は、深層学習の学習済み構造予測モデルを活用した種々のモダリティデザインの手法開発と検証を中心に行った。AlphaFold2 に代表される学習済み構造予測モデルから、タンパク質単量体、タンパク質複合体、環状ペプチド、抗体などの分子デザイン手法を開発した。特にタンパク質複合体においては、本来相互作用しないタンパク質同士の複合体を予測する hallucination への対処方法として、予測結果に対するさらなる学習を行った SpatialPPI 法を提案した(Comput Struct Biotechnol J, 2024)。また、昨年度に行った直鎖ペプチドのデザインフローを応用した環状ペプチドのデザインフローの提案も行った(Int J Mol Sci, 2023)。当初計画ではステージゲート後の想定をしていた抗体に関するデザイン問題についても、同様の枠組みで一定の予測可能性があることを示した(Proc. PDPTA' 23; J Supercomput, 2024)。ただし、分子デザインにおける指標として結合のアフィニティ以外の指標を考慮すべきであるとの議論もあり、例えば物理化学的特性などで計測される、医薬品製造を考慮した際の開発難易度 (developability) も重要である。低分子化合物デザインについては、今年度にグラフアテンション構造から物性値を予測しつつその寄与を解釈可能な MMGX 法を提案した(Proc. IEEE CIBCB 2023)が、今後、その他のモダリティデザインにおいても目的変数を複数検討することや、developability を直接予測するための方法論の開発に取り組んでいく。