

合理的な薬剤設計を指向した 分子動力学シミュレーションと人工知能

Molecular Dynamics Simulation and Artificial Intelligence for Rational Drug Discovery and Drug Design

工藤玄己

筑波大学 数理物質科学研究群

1. 研究目的

本プロジェクトでは、多様な作用機序を有した医薬品分類(創薬モダリティ)を開発する上での設計課題について、Pegasus/Miyabi の大規模計算資源を活用した分子動力学シミュレーションと人工知能の使用を目的とする。具体的には、(1)低分子医薬品設計を指向した *de novo* リード化合物生成システムの利用、(2)PROTAC 作用機序予測解明を指向した構造サンプリングを実施する。これらの計算科学的アプローチ適用により、実際の創薬現場において律速となっているプロセスの効率化に貢献する。

2. 研究成果の内容

(1) 低分子医薬品設計を指向した *de novo* リード化合物生成システムの利用

以前より開発に取り組んでいた、リード化合物提案システムに関して、ベンチマーク計算を実施した。ベンチマーク計算においては、先行研究にて検証された既知ヒット化合物ーリード化合物ペアを正解として、本システムがリード化合物と同様の候補が生成可能か検証を行った。その結果、リード化合物に全体の構造が類似する化合物の他、新規骨格を持つ化合物も獲得可能であることが明らかになった。さらに、システムの有用性向上のために入力生成および出力解析を目的としたグラフィカルユーザーインターフェース(GUI)アプリケーションを開発した。これにより操作を簡略化させることを可能とした。これらの成果に関しては、第 53 回構造活性相関シンポジウム、第 42 回メディシナルケミストリーシンポジウムにてポスター発表を実施した。

(2) PROTAC 作用機序予測解明を指向した構造サンプリング

PROTAC 誘導 3 量体構造のサンプリングに関する手法開発および作用機序理解のための 3 量体構造解析を実施した。PaCS-MD/OFLOOD を使用した 3 量体サンプリングの後、マルコフ状態モデルを構築することにより、3 量体として安定な状態を複数抽出した。それらの 3 量体構造に関して、PROTAC の分解活性および複合体形成能に起因する構造特徴を解析した。また更に網羅的なサンプリングを実施するために、PaCS-MD/OFLOOD のサンプリングにおける構造空間定義の再検討を実施し、3 軸を用いたサンプリングによる構造抽出が可能であるこ

とが示唆された。これらの成果に関しては、*J. Chem. Inf. Model.*誌での論文発表を実施した他、CBI 学会 2025 年大会および第 39 回分子シミュレーション討論会にてポスター発表を実施した。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

(1)低分子医薬品設計を指向した *de novo* リード化合物生成システムの利用においては、システム内における化合物絞り込みに利用するドッキングシミュレーションにおいて、大規模並列計算によるスケーラビリティ向上に寄与した。また(2)PROTAC 作用機序予測解明を指向した構造サンプリングにおいては、その特性上、短時間の MD シミュレーションを並列に実行する必要があり、*Cygnus/Pegasus* の大規模ノード活用が有用であった。以上より、学際共同利用プログラムと *Cygnus/Pegasus* の計算リソースは本プロジェクトにおいて必要不可欠であり、意義が大きいものであった。

4. 今後の展望

- (1) 低分子医薬品設計を指向した *de novo* リード化合物生成システムの利用システムを実際のリード展開現場に使用して、提案されたリード化合物の妥当性について検証する必要がある。
- (2) PROTAC 作用機序予測解明を指向した構造サンプリング
新規に検討したサンプリング手法に関して、他 PROTAC 媒介 3 量体構造に対して適用する必要がある。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- ① Kudo G, Hirao T, Harada R, Shigeta Y, Hirokawa T, Yoshino R. Construction of PROTAC-Mediated Ternary Complex Structure Distribution Profiles Using Extensive Conformational Search. *J Chem Inf Model.* 2025;65(13):6939-6948.
- ② Hirao T, Ihara Y, Ijichi C, Kudo G, Yoshino R, Hirokawa T. Molecular simulation-based 3D structural construction of olfactory receptor with agonist binding. *J Comput Aided Mol Des.* 2025;40(1):15.

(2) 学会発表

- ① 第 53 回構造活性相関シンポジウム、工藤玄己、KP2-12(ポスター発表)。
- ② CBI 学会 2025 年大会、工藤玄己、P01-27(ポスター発表)。
- ③ 第 42 回メディスナルケミストリーシンポジウム、工藤玄己、2P-16(ポスター発表)。
- ④ 第 39 回分子シミュレーション討論会、工藤玄己、139P(ポスター発表)。

筑波大学計算科学研究センター 2025 年度学際共同プログラム利用報告書

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	17600		
Miyabi-G	○	46332		
Miyabi-C				
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				