

○ 日本医科大学との共同研究

「生成AI・MDシミュレーション・レアイベント解析による人工抗体設計の新戦略」

(薬品物理化学研究室 山下 雄史 准教授)

(概要)

本共同研究は、AI技術とMDシミュレーションを駆使したタンパク質設計とレアイベント解析を組み合わせることで、効率的な抗体ミメティクス開発法を確立しようとするものである。具体的には、第一段階としてAI設計技術とMDシミュレーションを用いて人工抗体の候補を作製し、第二段階として詳細なレアイベント解析を行う。この二段階アプローチにより、静的構造では評価しきれない結合親和性や安定性を動的に検証し、最適化につなげる。得られた人工抗体は、ドラッグデリバリーシステム「Cupid-Psyche」に結合させることで、即座に医薬品開発へと展開できる可能性が高く、がんや難治性疾患の新規治療法開発を加速させると期待される。

(研究成果報告)

近年、AIを活用したタンパク質構造予測・分子設計技術は急速に進展し、生命科学や創薬研究のあり方を大きく変えつつある。従来、タンパク質医薬や人工結合分子の開発には、多数の候補を実験的に作製・評価しながら最適化を進める必要があり、多大な時間と労力を要している。これに対し、近年の生成AIや構造予測技術は、標的分子に結合しうる候補構造や配列を効率よく提案できるようになってきており、創薬プロセスの高速化・高度化への期待が高まっている。

一方で、AIが与える情報の多くは静的な構造に基づくものであり、実際の分子機能を左右する結合過程や解離過程、分子界面の揺らぎ、中間状態の存在といった動的側面までは十分に扱えない場合がある。創薬応用においては、「結合しているように見えるか」だけでなく、「どのように結合に至るか」「どのように安定にとどまるか」「どのような経路で解離するか」といった反応過程そのものの理解も極めて重要である。したがって、AIによる候補設計と、物理に基づく動的評価を統合することが、次世代の高精度分子設計における重要課題となっている。

本研究では、この課題に対し、生成AIによる人工抗体設計と分子動力学(MD)シミュレーション、さらにレアイベント解析を組み合わせた新しい設計基盤の構築を目指している。1年目は、HER2標的アフィボディおよびリゾチーム(HEL)標的VHHを題材として、候補選抜のための評価指標と計算パイプラインの整備を進めた。その結果、AlphaFoldによる複合体予測だけでは有望候補を見落とす可能性がある一方で、物理ベースドッキングを併用することで、より妥当な結合様式を回復できることを示した。また、HEL-VHH系では、長時間MDシミュレーションにより、単一変異の効果が局所的な変化にとどまらず、界面全体の相互作用の再配分として現れることを明らかにした。さらに、次年度以降のレアイベント解析へ向けて、共同研究者間でデータ形式や共有手順の整備、反応座標候補の検討を進めた。