

# 10月25日 (火)

## October 25

### <大会長講演> 大ホール

- C-01** 坂田 恒昭（大阪大学共創機構） ..... 1  
「新しい医薬品の概念が変える医療」

### <プレナリー講演> 大ホール

『ウィズコロナ社会におけるライフサイエンス』

座長：坂田 恒昭（大阪大学共創機構）

- P-01** 永井 良三（自治医科大学） ..... 2  
「情報化時代の医学研究」
- P-02** 澤田 拓子（塩野義製薬株式会社） ..... 3  
「新型コロナ感染症への挑戦 -シオノギ流ヘルスケア戦略と社会課題への取り組み-」

### <招待講演> 大ホール

『新たなモダリティー多様化時代へ』

座長：小林 博幸（塩野義製薬株式会社）

- I-01** 小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科） ..... 4  
「架橋型人工核酸の開発とその核酸医薬研究への応用」
- I-02** 石井 健（東京大学医科学研究所） ..... 5  
「異所性核酸を起点とした生体応答研究と創薬」
- I-03** 小泉 誠（第一三共株式会社モダリティー研究所） ..... 6  
「難治性遺伝子疾患に対する核酸医薬品の創薬研究」

＜シンポジウム＞ 大ホール

**S-01 CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所** ..... 7

『代謝酵素を対象とした SBDD 手法の開発』

モデレーター：上村 みどり、近藤 史郎（CBI 研究機構 量子構造  
生命科学研究所）

講師：

上村 みどり

「量子構造生命科学研究所のプロジェクトとして CYP に取り組む  
意味について」

榊 利之（富山県立大学）

「医薬品の代謝予測および創薬ターゲットとしての CYP」

橘高 敦史、高野 真史、川越 文裕（帝京大学）

「CYP24A1 代謝に抵抗する VD3 誘導体の合成化学」

米倉 功治、濱口 祐、高場 圭章、川上 恵典、眞木 さおり（理研/  
東北大学）

「CYP を対象とした Cryo-EM（仮題）」

玉田 太郎、平野 優（量子科学技術研究開発機構）

「CYP を対象とした X 線＋中性子結晶構造解析の取り組み」

杉山 正明（京都大学）

「溶液散乱による CYP の溶液構造解析の展開」

東田 欣也（株式会社モルシス）、栗田 典之（豊橋技術科学大学）

「CYP の計算化学的解析手法への期待」

近藤 史郎

「おわりに」

＜ランチョンセミナー＞ 桃源・福寿・平安

**LS-01 株式会社Elix** ..... 9

結城 伸哉「AI創薬最新動向とオールインワンAI創薬プラットフォーム Elix Discovery™のご紹介」

波戸 園美「オールインワンAI創薬プラットフォーム Elix  
Discovery™ ライブデモ」

井上 貴央「分子構造生成モデルのクイックレビュー」

**LS-02 ドットマティクス株式会社** ..... 11

『マルチモダリティ時代に対応する、進化したドットマティクスの  
化学・生物研究統合プラットフォームのご紹介』

ゾルト レプ、福山 隆

<b>IS-03</b>	<b>株式会社モルシス</b> ..... 13
	『創薬モダリティ研究に向けたMOEの活用』
	「PROTACを介した三元複合体モデリング」
	「抗体設計アプリケーションとDevelopabilityの評価」
	「核酸モデリング」

#### <スポンサードセッション> 桃源・平安

<b>SS-01</b>	<b>クオンティニウム株式会社</b> ..... 15
	『NISQ 時代における量子コンピュータを用いた研究および顧客事例』
	「TKET（チケット）：量子ソフトウェア開発キット」
	「InQuanto（インクアント）：量子計算化学プラットフォーム」
	「クオンティニウム社について」
<b>SS-02</b>	<b>アマゾン ウェブ サービス ジャパン合同会社</b> ..... 17
	『創薬研究におけるクラウド活用の実際～第一三共でのデータ駆動型創薬化学研究基盤～』
	中島 丈博（アマゾン ウェブ サービス ジャパン合同会社）
	「AWS サービスを活用した High Performance Computing (HPC) 環境の構築」
	国本 亮（第一三共株式会社）
	「AWS サービスを活用したデータ駆動型の創薬化学研究基盤の構築」
<b>SS-03</b>	<b>エヌビディア合同会社</b> ..... 19
	『AI 創薬・生命科学関連技術の進展とそれを支える GPU ソリューション』
	大上 雅史（東京工業大学）

#### <シンポジウム> 福寿

<b>SP-01</b>	<b>国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)</b> ..... 21
	『生命科学・創薬研究のシームレスな支援に向けた AMED-BINDS の取り組み』
	モデレーター：善光 龍哉（AMED）
	講師：
	小島 宏建（東京大学）
	「東京大学の創薬リード創製支援」
	辻川 和丈（大阪大学）
	「創薬サイエンス研究支援拠点におけるシームレスな BINDS 創薬研究支援」

由良 敬（早稲田大学）

「1 細胞/微小组織マルチオミックスのオールインワン解析による生命科学研究支援」

**SP-02 MPS（生体模倣システム）の今後の展開を考える -AMED-MPS2、MPS-RS プロジェクト開始にあたって- …… 23**

モデレーター：石田 誠一（崇城大学/国立医薬品食品衛生研究所）

講師：

伊藤 弓弦（筑波大学）

「AMED-MPS2 プロジェクトの概要のご紹介」

石田 誠一（崇城大学/国立医薬品食品衛生研究所）

「MPS-RS 事業の概要のご紹介」

山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所）

「in vitro 試験法に求められるヒトへの外挿性について」

＜大会企画セッション＞ 平安

**OS-01 新規医療モダリティとしてのデジタルセラピーの最前線 …… 24**

モデレーター：小島 真一（田辺三菱製薬株式会社）、

山本 一樹（東京大学）

講師：

野田 恵一郎（株式会社日本総合研究所）

「我が国に求められるデジタルセラピューティクスの実装の在り方」

市川 太祐（サスメド株式会社）

「不眠障害における治療用アプリ開発」

石井 洋介（株式会社 omniheal）

「うんこでみるコミュニケーションデザインと DTx の未来」

＜フォーカストセッション＞ 401

**FS-01 生命の起源：知性の発現 …… 26**

モデレーター：田中 成典（神戸大学）

講師：

島村 孝平（熊本大学）

「非平衡分布関数の時間発展による知性の記述」

田中 成典（神戸大学）

「量子認知と意思決定の自由エネルギー理論」



<口頭発表O1>『臨床応用 (1)』 ..... 27

座長：加藤 幸一郎 (九州大学)、増田 友秀 (東レ㈱)

- 01-1** Tatsuya Ishimoto (Tokyo Institute of Technology) "Prediction of Chemical Reaction Type with Hierarchical Graph Neural Networks"
- 01-2** Shunya Makino (Tokyo Institute of Technology) "Molecular Optimization by Graph Generative Model using Transformers"
- 01-3** Mami Ozawa (Tokyo Institute of Technology) "An Enhanced Machine Learning Models for Predicting Retrosynthesis Accessibility"
- 01-4** Takamasa Suzuki (Tokyo Institute of Technology) "Multi-Objective Molecular Optimization by Monte Carlo Tree Search"
- 01-5** Ryuji Kato (Nagoya University, Tokai National Higher Education and Research System) "Morphology-based drug effect profiling for delicate label-free phenotypic screening"
- 01-6** Iori Azuma (Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo) "A recommendation algorithm for predicting drug effects considering directionality"

<口頭発表O2>『計算法学 (分子認識)』 ..... 33

座長：高岡 雄司 (ダッソー・システムズ㈱)、広川 貴次 (筑波大学)

- 02-1** Keisuke Yanagisawa (Tokyo Institute of Technology) "REstretto: An Efficient Protein-Ligand Docking Tool based on a Fragment Reuse Strategy"
- 02-2** Suyong Re (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition) "Binding specificity of phosphopeptide recognition domain analyzed by gREST simulation"
- 02-3** Shuhei Miyakawa (Hoshi University) "Dynamical interaction analysis of Remdesivir with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase by MD and FMO calculations"
- 02-4** Kazuma Harada (Graduate School of Science and Engineering, Kindai University) "Analysis of interaction energies for SMAD4 variants by computational science"
- 02-5** Tatsunori Miyajima (Kindai University Graduate School of Science and Engineering) "Interaction analysis of 14-3-3 and p53 using fragment molecular orbital method"
- 02-6** Yuuki Okayama (Graduate School of Science and Engineering, Kindai University) "Comparison of conformer models in PDB structure using Fragment Molecular Orbital Method"

<口頭発表O3> 『計算化学（分子計算）/モダリティ/ADME・毒性』 …… 39

座長：渡邊 博文（㈱ウィズメーティス）、北 寛士（㈱カネカ）、  
渡邊 怜子（大阪大学）

- 03-1** Hiraku Oshima (RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research) "Free Energy Perturbation Method in GENESIS"
- 03-2** Masatake Sugita (Tokyo Institute of Technology) "Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of large cyclic peptides by molecular dynamics simulations"
- 03-3** Hiromitsu Shimoyama (University of Tsukuba) ""Molecular Dynamics Study of 3D-DS dimerization of Cyt c"
- 03-4** Toru Ekimoto (Yokohama City University) "Complex model of the bile acid transporter NTCP and binding peptides involved in the HBV infection explored by molecular dynamics simulation"
- 03-5** Takashi Matsumoto (Rigaku Corporation) "MAXS for 3D molecular visualization of human antibody conformational changes"
- 03-6** YASUHIRO YOSHIDA (University of Occupational and Environmental Health, Japan) "CrotBiopsy: New methods for lung inflammation"

<口頭発表O4> 『データサイエンス/バイオインフォマティクス』 …… 45

座長：佐藤 朋広（理化学研究所）、夏目 やよい（国研 医薬基盤・健康・栄養研究所）

- 04-1** Chiduru Watanabe (RIKEN BDR) "Development of FMO DB and Auto-FMO protocol through 2022"
- 04-2** Nobuaki Yasuo (Tokyo Institute of Technology) "Hit Identification for SARS-CoV-2 Main Protease Using Convolutional Neural Network"
- 04-3** Haris Hasic (Elix, Inc.) "Evaluating Computer-assisted Single-step Retrosynthesis: How Significant are Recent Improvements?"
- 04-4** Midori Iida (Kyushu Institute of Technology) "Developing a network-based combination therapy approach for complex diseases"
- 04-5** Takayuki Kimura (Tokyo Institute of Technology) "Prediction of Protein Binding Region on RNA with Transformer and Attention Augmentation"
- 04-6** Chen Li (Kyushu Institute of Technology) "Molecular Generation using Sequence-based Transformer Generative Adversarial Network"

## 新しい医薬品の概念が変える医療 New concept of medicine will change the medical care

坂田 恒昭  
Tsuneaki Sakata, Ph.D.

大阪大学 共創機構  
Co-creation Bureau, Osaka University

従来は低分子化合物が主体であった医薬品であるが、ワトソン・クリックのセントラルドグマの提唱による分子生物学の発展を契機とする生命科学の進展による、基盤技術の精緻化と病気の理解が進むとともに医薬品の概念(モダリティ)も変わってきている。これは病気に苦しむ患者さんに福音をもたらす効き目が確かで安全の高い医薬品を創りたいという創薬科学者の欲求に基づいている。

一方、セントラルドグマに基づく医薬品である核酸医薬品、抗体医薬品をふくむ蛋白質医薬品、さらに遺伝治療薬などはまだ現状では生産コストも高く医療経済的に難問を抱えている。

昨年新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症対策として世界中に活用された mRNA ワクチンのように新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の遺伝子配列が 2020 年 1 月中国復旦大学により解明されてわずか 1 年余りで世に出すこともできた。しかしこの驚異的なスピードは過去の研究の積み重ね(RNA 修飾と DDS である LNP リン脂質研究)によって成し得たものである。これらの基本特許は米国ペンシルベニア大学およびカナダ Arbustus 社により保有されている。

また最近では、デジタルアプリ治療という IT 技術を駆使した治療方法も開発されている。これは禁煙だけでなく、生活習慣病改善、脳神経系の治療のためにスマートフォン、タブレットなどデジタル端末を用いての治療方法も開発されつつある。この開発には、ビッグデータと人工知能(AI: Artificial Intelligence)活用が不可欠である。

日本で発見され世に出た低分子化合物以外の医薬品も数多くある。大阪大学では赤堀四郎元総長を中心とするグループが世界のペプチド研究の中心であった。また国立循環器病研究センターにおいても寒川賢治元所長らにより、新規ペプチドが分離され医薬品また診断薬となっている。ANP、BNP はその例である。また、最近はアクテムラ(一般名トシリズマブ)、オプジーボ(一般名ニボルマブ)などの抗体医薬品だけでなく、エクソンスキッピング核酸医薬品(ビルテプソ)(一般名ビルトラルセン)、遺伝子治療薬コラテジェン(一般名ペペルミノゲン)も上市されている。

ただ、現在の新しい医薬品の形である核酸医薬品、抗体医薬品やデジタル治療法の基本概念特許の多くは日本で発明されたものではない。そのために現在医薬品の貿易収支は、大きな赤字になっている。

また、新規モダリティを世に出していくには、研究の独自性だけでなく、日本において生産、開発、薬事、承認などのバリューチェーンをどう構築していくかも議論する必要がある。

今後、病気で苦しむ患者さんを救うために、世界をリードできる医薬品のさらなる新しい概念が求められる。

本講演では本大会のテーマである次世代モダリティ、デジタルセラピーの歴史と今後の展望について概説を行う。

## 情報化時代の医学研究 Medical research in information era

永井 良三  
Ryozo Nagai

自治医科大学学長  
Jichi Medical University

多くの疾患は、生活習慣などの環境因子と遺伝体質の相互作用のなかで進展する。このため、疾患の予防には、さまざまな因子を考慮し、複雑なネットワークのなかで解析を行わなければならない。とくに個別化医療が謳われる時代においては、細胞分子レベルの要素還元型基礎研究と、予後を指標とする臨床・疫学研究が連携し、エビデンスを構築する必要がある。しかしエビデンスレベルの高い介入試験は容易には実施できないため、次善の策としてリアルワールドデータの活用が、近年注目されている。

コロナウイルス感染症においても、基礎研究と臨床・疫学研究の連携の重要性が明らかとなった。基礎研究は、感染経路の解明、ゲノム変異による感染力増大、さらにワクチンや抗コロナウイルス薬の開発などに大きく貢献した。迅速なワクチンと治療薬開発の背景には、COVID-19 の流行前から、科学的好奇心に基づいてコロナウイルス研究を進めていた研究者の存在があった。しかしコロナウイルス感染症は、ヒトだけでなく、人畜共通感染症というネットワークのなかで流行が拡大する。感染状況の把握だけでなく、予防・治療法の評価のためには、発症者を対象とする観察研究と臨床試験を欠かせない。同時に無症状感染者を含めたリアルワールドデータをいかに収集・分析するかも重要な課題である。

コロナ禍は、医療に限らず、わが国のデジタル改革の遅れを明らかにした。これは単にインフラ整備の遅れというよりも、デジタル化を好まない精神文化による可能性がある。実際、日本の科学技術の低迷はビッグデータ時代の到来とともに低下した。欧米の科学のような要素還元研究と推測統計学の連携が日本の風土に合わないのであれば、日本人になじみのある「相互依存のネットワーク」に基づく研究と人材育成を進めることも一つの方策である。

演者は、1980 年代に血管平滑筋ミオシンの多様性に関する研究を開始し、胎児型ミオシン遺伝子の転写因子 **KLF5** に焦点を当てて研究を進めてきた。研究は、要素還元だけでなく、シグナルネットワーク、実質間質細胞連関、臓器連関を考慮して進め、心血管系の病態形成や大腸癌の発癌機構、新しい抗癌剤開発などへ展開した。臨床データに関する研究は、疾患レジストリー、大規模臨床試験、異なる電子カルテからのリアルワールドデータセットの構築、症例報告の構造化とこれを用いた診断支援システムの開発を行ってきた。

講演では、これらの研究の展開を振り返るとともに、これからの医学研究のあり方、とくにウィズコロナ時代における要素還元研究とリアルワールドデータ分析の連携の重要性、さらにこれから開始される戦力的創造事業「統合型ヘルスケアシステムの構築」で計画されている医療デジタルツインの構想について紹介する。

新型コロナ感染症への挑戦 -シオノギ流ヘルスケア戦略と社会課題への取り組み  
Challenge to COVID-19 infection  
-Shionogi healthcare strategy and social issue approaches-

澤田 拓子  
Takuko Sawada

塩野義製薬株式会社取締役副社長  
SHIONOGI & CO., LTD.

医薬品業界は規制業界であるためか、他の業界と対比すると全般的に DX や AI の活用が遅れていた。しかし、一方で医薬品業界の生産効率は極めて悪く、1 薬剤を開発するためのコストは個別に見ても平均数百億円を要し、失敗したプロジェクトもいれると 1 薬剤あたり 2 千億円以上にも及ぶと言われている。このように開発に必要な投資額が相当に大きいだけでなく、研究開発に必要な期間も長く、さらには開発の成功確率も低いという三重苦に喘いでいる。加えてこれまでの進歩により、患者さんの満足度の高い疾患群が増加し、アンメットニーズの高い領域は比較的患者数の少ない領域になっていること、各国において薬価高騰に対する圧力が強まっており、旧来のように研究開発費用をそのまま薬価に反映させることが困難になってきたことなどから、1000 億円以上の市場を獲得できるブロックバスター薬の創出は更に難しくなって来ている。

一方、逆に言えば、医薬品の創出効率が極めて低いだけに、全てのプロセスにおいて効率化の可能性があるとさえ、今後 DX, AI の恩恵を最も大きく受ける可能性のある業界として医薬ならびにライフサイエンスの業界が注目されている。

既に多くの産業分野において、異業種連携による顧客あるいは顧客ニーズに関わる DX 活用により、新規ビジネスモデルの構築とデータの集積、AI を活用したシミュレーション、パーソナライゼーションが進んでいるが、それは医薬品業界においても同様であり、COVID-19 パンデミックにより大幅に加速されている。ただ、医薬品業界に固有の大きな課題も存在している。それは、特に国内ではまだ医療ビッグデータの構築、連結、利活用に課題があり、更に医療領域においては種々の課題を AI で処理できるよう形式知化して行くプロセスの構築にもまだ多くの課題が残されているからである。しかし、既に創薬の現場では AI の活用が始まっており、開発においてもデータ収集においてこれまでは収集できなかったような生活情報がオンタイムで入手できるようになり、医療ビッグデータを連結して行くことで、臨床の有効性や安全性のシミュレーションの精度を向上させていくことが可能になると考えられる。多くのベンチャー企業も含め積極的に種々の試みを進めている海外の状況を紹介した上で国内の状況ならびに課題について考えてみたい。

架橋型人工核酸の開発とその核酸医薬研究への応用  
Development of bridged nucleic acids for application to oligonucleotide  
therapeutics

小比賀 聡  
Satoshi Obika

大阪大学大学院薬学研究科  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University  
医薬基盤・健康・栄養研究所  
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

近年、新たな創薬モダリティとして核酸医薬品が注目を集めている。核酸医薬品は、「核酸あるいは修飾核酸が十数～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質に翻訳されることなく直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」と定義され、そこにはアンチセンス核酸や siRNA、CpG オリゴ、核酸アプタマーなど様々な種類が存在する。核酸医薬品は、これまでの低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる作用メカニズムに基づき薬効を示すことから、まだ治療法が見出されていない希少疾患や難治性疾患に対する新たな治療法として期待が高まっている。1998 年に米国において世界初の核酸医薬品(サイトメガロウイルスによる網膜炎に対するアンチセンス核酸)が承認されたのを皮切りに、今日までに日米欧で合計 16 品目の核酸医薬が承認されてきた(2022 年 7 月末時点)。このうち、一本鎖核酸であるアンチセンス核酸は、疾病の原因となる遺伝子の mRNA や pre-mRNA に配列特異的に結合し、翻訳を阻害したりスプライシングを制御することで薬効を示す。二本鎖 RNA からなる siRNA は、RNA 誘導サイレンシング複合体(RISC)と呼ばれる RNA-タンパク質複合体を介して、標的となる mRNA と作用し翻訳過程を阻害する。また核酸アプタマーは、自身が形成する特徴的な立体構造により標的タンパク質を厳密に認識することで薬効を発揮する。しかし、天然の DNA や RNA は生体内では比較的速やかに分解・代謝を受けるため、そのまま核酸医薬品として用いることはできない。実際に、これまでに承認された 16 品目の核酸医薬品全てにおいて、何らかの化学修飾や人工核酸が用いられている。

我々は、アンチセンス核酸への応用を目指して様々な人工核酸の開発研究をこれまでにこなってきた。1997 年に世界に先駆け開発に成功した架橋型人工核酸(Bridged Nucleic Acid)は、核酸の糖部の 2'位酸素原子と 4'位炭素原子の間にメチレン架橋を施すことで、核酸の立体配座(コンホメーション)のゆらぎを抑制している。これにより、アンチセンス核酸が相補鎖 RNA と二重鎖を形成する際のエン트로ピー損失を大幅に低減でき、その結果、架橋型人工核酸を搭載したアンチセンス核酸が相補鎖 RNA と形成する二重鎖は安定化する。こうした架橋型人工核酸の特徴はアンチセンス核酸への応用に際し大きなアドバンテージとなる。我々は、この架橋型人工核酸技術を基盤として、種々の新たな人工核酸の設計・合成および機能評価を継続して実施している。

本講演では、核酸医薬品開発の現状について簡単に述べた後に、架橋型人工核酸の開発コンセプトおよびその合成や機能について概説する。また、我々が開発を進めている最新の人工核酸の特徴や核酸医薬品としての応用に向けた研究例についても併せて紹介したい。

## 異所性核酸を起点とした生体応答研究と創薬

Biological response to, and therapeutic regulation by, ectopic nucleic acids

石井 健

Ken Ishii

東京大学・医科学研究所・感染免疫部門・ワクチン科学分野

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

30 年以上前に端を発し、2020 年コロナ禍にて突然世界から注目を集めた DNA ワクチン、mRNA ワクチンは、DNA や RNA を「設計図」として、また設計図以外の生物活性を目的とする「異所性核酸」として、実際の医療に使われるようになった。特に、SARS-CoV2 の Spike 抗原の遺伝子をコードし、脂質にくるまれた、ウイルスと見まがうほどの 100 ナノメートルの LNP-mRNA というワクチン開発研究の破壊的イノベーションは、サイエンスのカンブリア紀ともいえる変革を引き起こしている。「異所性核酸」を起点とした生体応答の研究は、今後多くの研究者を巻き込み、多くのノーベル賞を生んだ研究領域、RNA 干渉、自然免疫、DNA ダメージ、細胞死、エピジェネティクスといった分野を融合し、新しい研究の「種」を生み出すのでは、個人的には期待している。

核酸、すなわち塩基配列の設計図としての使命を持つ「DNA」、「RNA」だが、その実像は非常に多様性に富んでいる。病原体の DNA、RNA そしてその代謝産物だけでなく、宿主細胞由来の DNA、RNA も細胞死によって放出される核酸の量、質ともに異なる。ウイルス感染などによるプログラム細胞死としての Necroptosis や細菌やウイルス、そしてアジュバントなどによっても起こる好中球などの能動的なゲノム DNA の放出を伴う細胞死である NETosis は異所性核酸による生体応答を起こすことが詳細に明らかになりつつある。加えて感染が伴わず、細胞死に至らない場合でも、前がん病態や老化が進む細胞では、DNA ダメージやその他のストレスによるミトコンドリア DNA 由来の核酸が細胞質に異所性核酸として漏出したり、mRNA の翻訳の異常によって同様に異所性核酸によって引き起こされる生体応答シグナルが知られるようになり、その後の病態形成や増悪に深くかかわることが明らかになってきた。我々はこれらの異所性核酸を含有する微粒子を生体内で定量、定性できる技術を開発すべく研究を進めている。

([https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/1111095/1111095\\_2018.html](https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/1111095/1111095_2018.html))

加えて、今回のパンデミックほど「ワクチン」が世界の人々にとって「自分事」になったことは今までなかったことであり、感染症や免疫だけでなく、あらゆる分野も巻き込む基礎研究、臨床研究分野にも新しい潮流が生まれてきており、異分野融合が進むことが期待されている。一方、世界を見渡すと、ワクチン忌避や、ワクチン接種が進んでいない国も多くある現実があり、日本はもっと安全で良く効くワクチンを世界に提供し Global health coverage に貢献することが期待されています。本講義では「100 Days Mission to Respond to Future Pandemic Threats」やポストコロナのワクチン開発研究の新展開を議論できれば幸いである。

<https://vdesc.ims.u-tokyo.ac.jp/>

難治性遺伝子疾患に対する核酸医薬品の創薬研究  
Drug discovery research for nucleic acid therapeutics  
for refractory genetic diseases

小泉 誠  
Makoto Koizumi

第一三共株式会社 モダリティ研究所  
Modality Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

「核酸医薬」は、低分子化合物や抗体医薬では標的とすることができない分子に対して治療薬を設計することができる創薬モダリティとして注目されている。2018 年~2022 年にかけて 10 品目の核酸医薬品が承認されている。特に遺伝性 ATTR アミロイドーシス治療薬は、lipid nanoparticle (LNP)技術と組み合わせた siRNA であり、また、急性肝性ポルフィリン症治療薬は、GalNAc を結合させた siRNA であり、ともに肝臓への送達を高めたデリバリー技術を利用した核酸医薬品である。さらに、数多くの化合物が核酸医薬として前臨床・臨床試験に進んでいる。

有用な核酸医薬品の創出のために、核酸を化学修飾する技術が重要になっている。大阪大学の小比賀先生と今西先生は、RNA の 2'-酸素原子と 4'-炭素原子をメチレンで架橋したヌクレオシド、2',4'-Bridged Nucleic Acids/Locked Nucleic Acids (2',4'-BNA/LNA)を見出している。我々は、小比賀先生と今西先生との共同研究より RNA の 2'-酸素原子と 4'-炭素原子をエチレンで架橋した 2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids (ENA)を創出している。ENA を有するオリゴヌクレオチドは、相補鎖 RNA に対する結合力が強く、さらにヌクレアーゼに対して優れた耐性を有しており、核酸医薬に用いるために理想的な特性を有している。

本発表では、ENA オリゴヌクレオチドを用いて難治性遺伝子疾患に関係する遺伝子のスプライシングをモジュレートする創薬研究について紹介する。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)は、新生男児の約 3,500 人に 1 人の割合で発症することが知られており、年齢を経るに従って筋力の低下が進行する。医療技術の進歩により生命予後は延びているが、多くは 20~30 歳代で死に至ってしまう重篤な遺伝性疾患である。DMD は、責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子の一部が欠損することによりジストロフィン mRNA のコドンの読み取り枠にずれを生じ(out-of-frame)、ジストロフィタンパク質が全く産生されないことが原因になっている。本治療法は、ENA オリゴヌクレオチドを用いて遺伝子変異を持つジストロフィン pre-mRNA のエクソンをスキッピングすることで、コドンの読み取り枠を out-of-frame から in-frame とし、ジストロフィタンパク質を産生できるようにするものである。



## 代謝酵素を対象とした SBDD 手法の開発 Structure Based Drug Design against CYP enzyme

### 開催趣旨:

多くの医薬品は体内に取り込まれた後、主に肝臓や小腸に存在する種々の代謝酵素により代謝されて体外に排出される。この代謝反応は薬物自身の活性を変化させて治療に影響を与えるだけでなく、併用する医薬品の効力や副作用にも影響を及ぼすため、代謝反応の解明は医薬品開発の重要な課題の一つである。特に開発後期に薬物代謝酵素に対する悪影響が明らかになると、別な化合物の探索に戻らざるを得ず大幅な開発遅延となる。この薬物代謝過程で最も重要なものは Cytochrome P450(CYP)スーパーファミリーと呼ばれる酵素群である。一般的な酵素や受容体であれば SBDD と呼ばれる、タンパクの構造から化合物を合理的にデザインする方法が応用できる。しかし CYP がヘム鉄を含む金属タンパク質であり、電荷状態や水和状態を含む正確な構造情報が圧倒的に不足しているため、立体構造に基づいた基質との結合や反応様式を予測することが極めて難しい。そこで、最先端でかつ種々の計測手法や構造解析手法を確立し、正確な構造情報を取得して SBDD 活用に繋げていくことが安全で有効な医薬品を開発する上で急務である。本シンポジウムでは、VitaminD3 代謝酵素である CYP24A1, CYP105A1 を対象として、X 線、中性子線、電子線解析と計算科学を融合した合理的薬物設計手法を開発について紹介する。

モデレーター: 上村 みどり (Midori Takimoto-Kamimura)

近藤 史郎 (Shiro Kondou)

CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所(CBI Research Institute  
Quantum-Structural Life Science Laboratories)

### 1. 量子構造生命科学研究所のプロジェクトとして CYP に取り組む意味について

上村 みどり (Midori Takimoto-Kamimura)

CBI 研究機構 (CBI Research Institute)

本プロジェクトの趣旨説明。

### 2. 医薬品の代謝予測および創薬ターゲットとしての CYP

榊 利之 (Toshiyuki Sakaki)

富山県立大学 (Toyama Prefectural University)

ヒトゲノムには 57 種類のシトクロム P450 (P450) が存在し、ステロイドホルモンの生合成や医薬品の代謝に大きな役割を果たしている。これら P450 の構造と機能を分子・原子レベルで明らかにすることは、創薬につながる P450 阻害剤の設計や医薬品の代謝予測に大きな意義を持つ。P450 研究の現状、課題と将来展望について述べる。

### 3. CYP24A1 代謝に抵抗する VD3 誘導体の合成化学

○橘高 敦史 (Atsushi Kittaka)、高野 真史 (Masashi Takano)、川越 文裕 (Fumihito Kawagoe)

帝京大学 (Teikyo University)

当研究室では活性型ビタミン D3 の 2 位置換体、特に  $\alpha$  方向への炭素鎖 1~3 の化学的伸長を特徴とする合成化学研究をしている。その中で、転写因子として機能するビタミン D 受容体への結合親和性が、天然活性型ビタミン D3 よりも強力な誘導体を幾つか取得した。これらは同時に、活性型ビタミン D3 の責任代謝酵素 CYP24A1 に対する代謝抵抗性をも獲得していた。これら一群の VD3 誘導体の合成法および疾患治療に向けて期待される代表的生物活性について紹介する。

### 4. CYP を対象とした Cryo-EM (仮題)

○米倉 功治 (Koji Yonekura)、濱口 祐 (Tasuku Hamaguchi)、高場 圭章 (Kiyofumi Takaba)、川上 恵典 (Keisuke Kawakami)、眞木 さおり (Saori Maki-Yonekura)

理研/東北大学 (RIKEN/Tohoku University)

クライオ電子顕微鏡の単粒子解析、電子回折を用いて CYP を対象とした研究を進めている。前者は分子量、後者は結晶の厚さが制限になり挑戦的な対象であるため、解析技術の開発も並行して行っている。電子線は試料のクーロンポテンシャルに散乱され、価電子への感度が高い。X 線や中性子線と違った特性の活用も期待できる。水素原子の可視化、電荷情報の取得、X 線自由電子レーザーによる有機分子の微小結晶解析など創薬応用へ有望な種々の技術も実ってきた。私たちのこれらの取り組みも含め紹介したい。

#### 5. CYP を対象とした X 線+中性子結晶構造解析の取り組み

○玉田 太郎 (Taro Tamada)、平野 優 (Yu Hirano)

量子科学技術研究開発機構 (National Institutes for Quantum Science and Technology)

X 線結晶構造解析は PDB 登録構造の約 9 割を占める構造生物学における中心的な手法である。一方、中性子は原子核と相互作用するため、通常分解能での X 線結晶構造解析では困難な水素原子位置の決定が可能である。また、X 線に比べてエネルギーが約 6 桁低いため、照射損傷・還元フリーな測定が可能であることから、金属タンパク質の構造決定に適した手法と言える。本講演では CYP を対象とした X 線および中性子結晶構造解析取り組みについて紹介する。

#### 6. 溶液散乱による CYP の溶液構造解析の展開

杉山 正明 (Masaaki Sugiyama)

京都大学 (Kyoto University)

溶液散乱 (別名: 小角散乱) は、排除体積クロマトグラフィーや超遠心分析などの手法と組み合わせることで従来にはない精度データを取得することが可能になっている。現在、このデータを基に主成分解析 (Normal Mode Analysis : NMA) を用いて溶液中での平均構造の導出を行っている。この溶液構造と結晶構造との比較により、溶液中での構造変調と CYP 機能との関連解明を目指している。今回はこの結果と分子動力学シミュレーションや中性子を用いることで展開できる溶液構造解析についても紹介したい。

#### 7. CYP の計算化学的解析手法への期待

○東田 欣也 (Kinya Toda) 株式会社モルシス (MOLSIS Inc.)

栗田 典之 (Noriyuki Kurita) 豊橋技術科学大学 (Toyohashi University of Technology)

近年、計算化学の分野では、CYP 研究に応用できる様々な解析手法が開発されており、これまで適用が難しかった、CYP 研究における計算化学的解析手法への期待が高まっている。CYP の反応中心の特徴づけ、被代謝化合物の反応中心へのアクセシビリティと親和性の評価、ヘム鉄周辺の電子状態の解析など、CYP の代謝反応メカニズムを解析するための計算化学的なアプローチを紹介する。

#### 8. おわりに

近藤 史郎 (Shiro Kondou)

CBI 研究機構 (CBI research Institute)



ELIX

# CBI学会 2022年大会 ランチョンセミナーのご案内

「創薬を再考する」をミッションとした AI 創薬企業である弊社 Elix は、化合物プロファイル予測・構造発生モデルからコンサルティング・導入支援までを一括で提供する、唯一のオールインワン AI 創薬プラットフォーム「Elix Discovery™」をローンチいたしました。セミナーでは、最新の AI 創薬の動向と、弊社 Elix の取り組みについて発表させていただきます。

## SESSION

10月25日|火| 12:00-13:30 LS-01 会場 2階 桃源

### 01 AI 創薬最新動向とオールインワン AI 創薬プラットフォーム Elix Discovery™のご紹介

本講演では、変化の激しい AI 創薬という分野の最新動向を分かりやすく解説するとともに、弊社が今年ローンチした統合型の AI 創薬プラットフォーム Elix Discovery™のご紹介いたします。また、プラットフォーム活用事例も併せてご紹介いたします。

登壇者 株式会社 Elix CEO 結城 伸哉

### 02 オールインワン AI 創薬プラットフォーム Elix Discovery™ライブデモ

実際に Elix Discovery™を操作しながら、その魅力をお伝えいたします。AI 創薬に必要で充実した機能、そして直感的でケミストファーストな UI/UX をご体験ください。

登壇者 株式会社 Elix Business Development 波戸 園美

### 03 分子構造生成モデルのクイックレビュー

機械学習を用いて分子構造を発生させる分子構造生成モデルは、医薬品構造の設計への活用が期待されています。本講演では、最新のモデルを含むいくつかの分子構造生成モデルについてご解説いたします。

登壇者 株式会社 Elix Research Engineer 井上 貴央

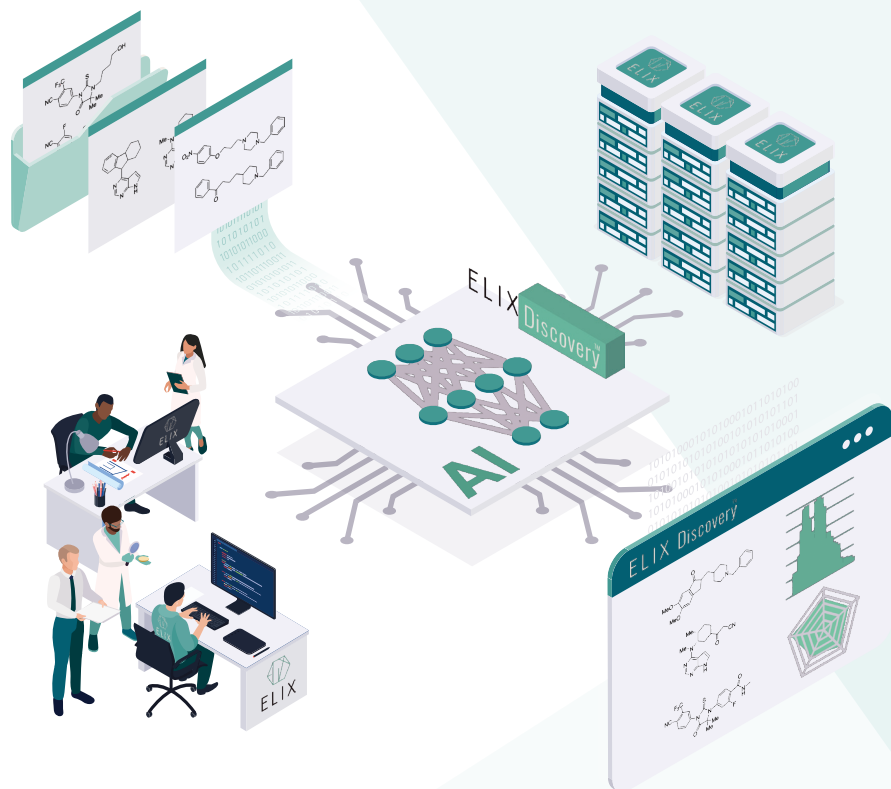
※講演内容が変更となる場合がございます。

1 階展示ホールにてブース出展を行っております。  
是非お気軽にお立ち寄りください。

出展日時 全日予定

出展場所 16 番ブース

# オールインワン AI創薬プラットフォーム ELIX Discovery™



## FEATURE Elix の特徴

### 統合型 AI創薬プラットフォーム

膨大な手間を掛けることなく、  
AI創薬に必要な機能のほとんど  
全てを一括で導入可能。

### コンサル・サポート 及びノウハウ提供

個別具体的な課題に対する、徹  
底的な解決支援と惜しみないノ  
ウハウ提供。

### ケミストファースト UI/UX

創薬化学者から計算化学者まで  
が直感的に利用でき、研究者の知  
見を最大限に引き出す UI/UX。

## 主要取引先



製薬企業



製薬企業



製薬企業

製薬企業

他多数の製薬会社様と取引実績がございます。

## 学術機関



京都大学大学院  
医学研究科

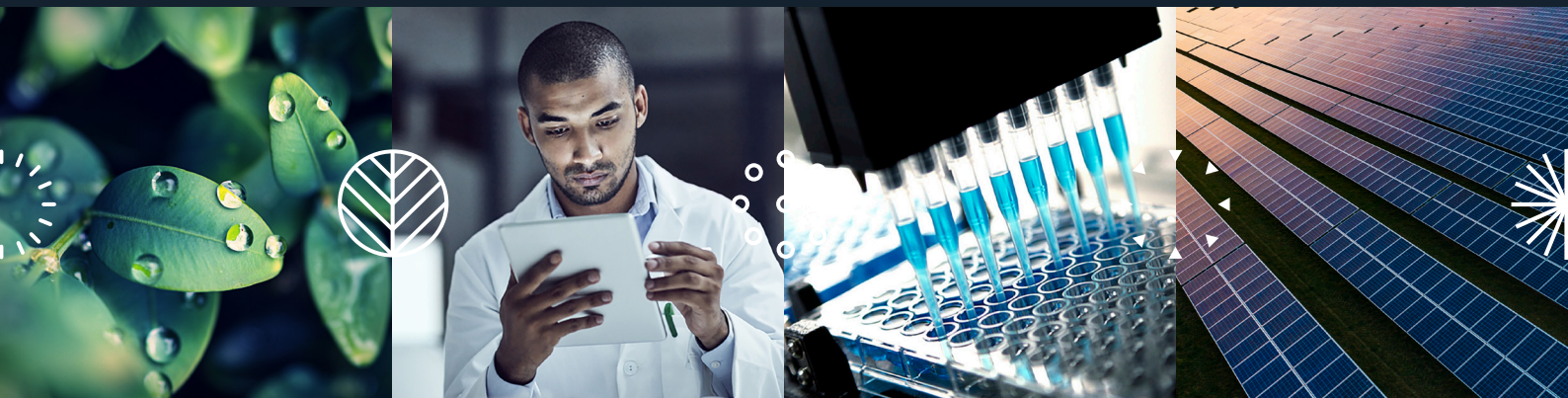
## パートナー（協業先）



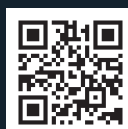
お気軽にお問い合わせください。お待ちしております。

株式会社 Elix 〒102-0081 東京都千代田区 四番町 8-34 第2 東郷パークビル 3 階  
elix-inc.com/jp/ info@elix-inc.com





Prism、SnapGene、ProteinMetricsなどの  
各種アプリケーションが加わり、  
AI/MLを活用できるワンプラットフォームへ。



## マルチモダリティ時代に対応する、 進化したドットマティックスの化学・生物研究 統合プラットフォームのご紹介

低分子～高分子、核酸、遺伝子治療、CAR-Tなど、日々様々なモダリティ研究が進むマルチモダリティ創薬の時代においては、これまで以上に化学・生物研究者間のコラボレーション、機器データ等を含む多種多量のデータセットへの対応と、それらを横断的に解析する高度な技術が求められています。ドットマティックスでは、これらのニーズに対して単一プラットフォーム上でのコラボレーション強化・機器データ収集&成形の自動化、データ横断検索&分析機能を実現し、創薬研究を強力にサポートする事が可能です。本セッションでは、実際のソリューションをお見せしながらドットマティックスのプラットフォームをご紹介します。

日時: 10月25日(火) 12:00～13:30

会場: 2階 福寿 (お弁当をご用意しております)

講演者: ゾルト レプ、福山 隆



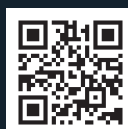
## ドットマティックスについて

### About Dotmatics

ドットマティックスは、科学、データ、意思決定を結び付ける科学研究開発ソフトウェアのリーディングカンパニーです。2021年にInsightful Science社と統合し、SnapGene、Geneious、Prism、Protein Metricsなどの多くのアプリケーションが新しく加わりました。世界中で200万人以上の科学者が使用する最大級の科学研究開発プラットフォームを是非ご体験ください。

ドットマティックス株式会社

dotmatics.com | TEL: 03-4577-1480 | Email: jp\_sales@dotmatics.com





# 創薬モダリティ研究に向けた MOE の活用

LS-03 10月25日(火) 12:00-13:30

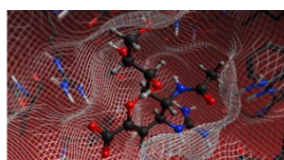
会場: 平安 (2 階)

創薬モダリティの多様化に伴い、様々な分子のデザインに対応した計算化学環境が求められています。例えば、多様な計算化学手法が統合されていること、幅広いスケールの分子の解析に対応していること、多くの分子について連続処理できること、研究者が自身のアイデアで目的の解析を達することができること、などが望まれます。

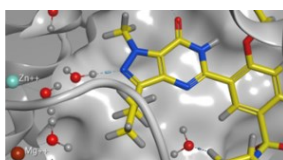
MOE (Molecular Operating Environment) は、これらの要望を満足する統合計算化学プラットフォームです。低分子、ペプチド、抗体、核酸のためのモデリング機能、Structure/Fragment/Ligand-Based Drug Design、QSAR/QSPR 解析、ファーマコフォア解析、タンパク質モデリング/デザイン等の豊富な計算化学アプリケーションが搭載されています。低分子から生体高分子まで幅広い分子を登録できる分子構造データベースは、分子の前処理や特徴量計算、統計解析が可能です。さらに、使用目的や使用頻度にあわせたインターフェースや、計算科学言語 SVL を用いた機能拡張により、様々な研究者が目的の解析を実現できます。MOE を研究者のための共通の計算化学環境とすることで、創薬研究の加速化・効率化を図れます。

本セッションでは、創薬モダリティとして注目されている、PROTAC、抗体、核酸についてフォーカスし、MOE の対応アプリケーションとその活用事例を紹介します。

## MOE –創薬モダリティのための分子モデリング環境–



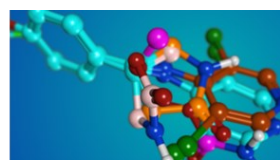
立体構造の可視化



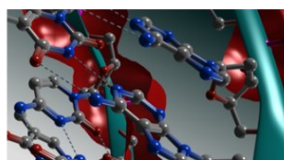
Structure-Based Design



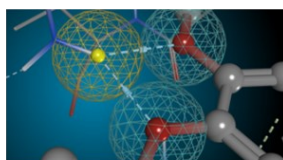
MOEsaic – SAR, MMP



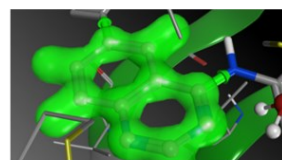
Ligand-Based Design



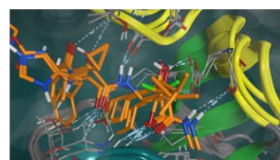
核酸モデリング



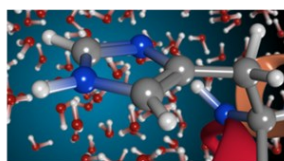
バーチャルスクリーニング



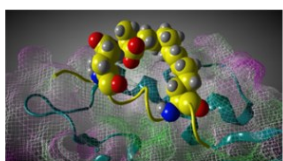
Fragment-Based Design



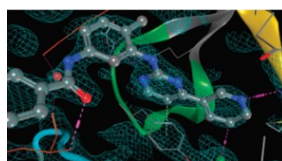
構造生物学



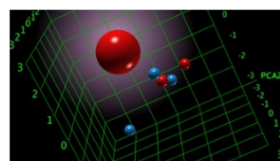
分子シミュレーション



ペプチド・抗体デザイン



X線結晶構造解析



ケモインフォマティクス/QSAR



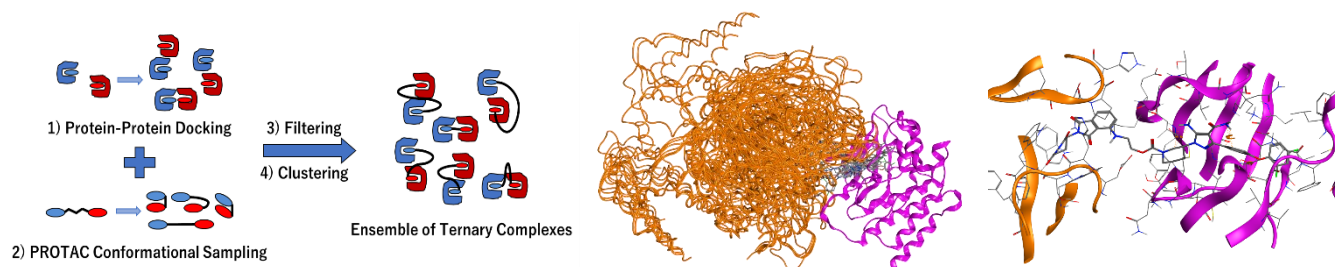
株式会社モルシス ライフサイエンス部

TEL: 03-3553-8030 E-mail: sales@molsis.co.jp

<https://www.molsis.co.jp/>

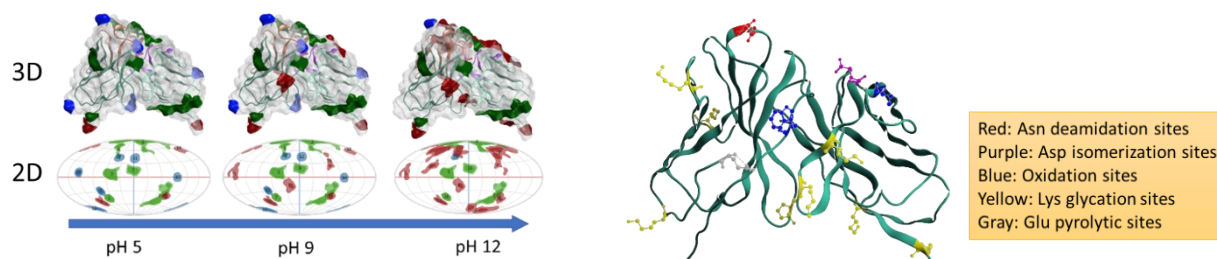
## 「PROTAC を介した三元複合体モデリング」

PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera) は、細胞内のユビキチン・プロテアソーム系を利用して標的タンパク質を選択的に分解誘導する化合物です。従来の低分子薬が標的とすることができないタンパク質も標的にできることから、近年、注目を集めている創薬モダリティです。PROTAC が効果を発揮するには、細胞内で安定な三元複合体（標的タンパク質–PROTAC–E3 リガーゼ）を形成することが必須であり、合理的な PROTAC の設計には、この複合体を適切にモデリングすることが重要です。MOE のカスタムアプリケーションである PROTAC Modeling Tools を用いることで、三元複合体の候補構造を容易に構築できます。



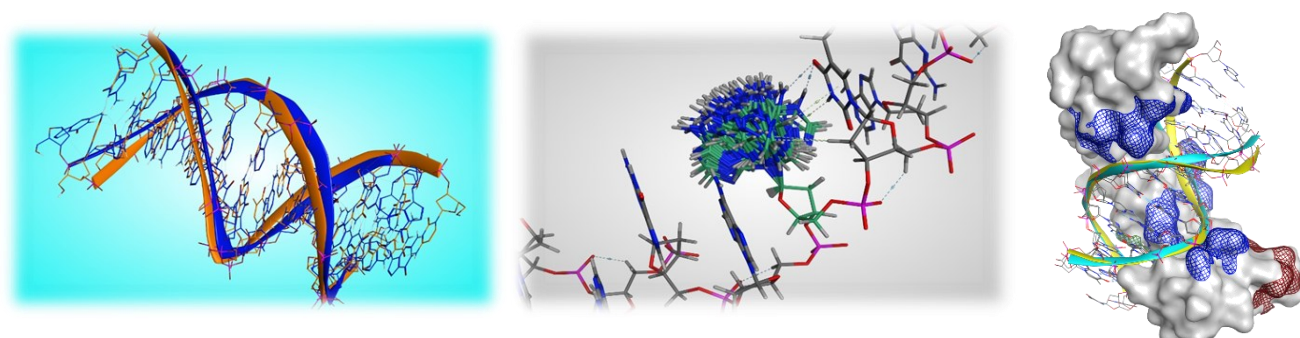
## 「抗体設計アプリケーションと Developability の評価」

近年、抗体医薬品開発を効率化するためにインシリコによる合理的な設計が益々重要となっています。また、抗体医薬品の Developability（開発可能性）の評価には、抗原との親和性・選択性の調整だけでなく、抗体自身の溶解性や凝集性等の物性の調整や、化学的修飾の受けやすい部位の特定も重要です。MOE には、ホモロジーモデリング、タンパク質デザイン、エピトープマッピングといった抗体設計に必須なアプリケーションの他、分子表面解析、物性推算、化学的修飾候補部位の検出といった抗体の Developability の評価に活用できるアプリケーションも統合されています。



## 「核酸モデリング」

DNA や RNA といった核酸分子は、創薬の標的分子として利用される他、近年、創薬モダリティの 1 つとしても注目されており、アンチセンス、siRNA、アプタマーなど様々な種類の核酸医薬品が上市されてきています。核酸の立体構造を用いて医薬品開発を効率良く行うためには、研究者が核酸の立体構造を柔軟にモデリングでき、分子間相互作用を解析できる分子モデリングツールが必須です。MOE は、核酸分子のモデリングや分子間相互作用解析を行うための解析機能を搭載しています。





## NISQ 時代における量子コンピュータを用いた研究および顧客事例

クオンティニウム株式会社

2022年10月25日（火） 13:30 – 15:00

### セッション内容

- ゲート型量子コンピューティング概要
- 量子ソフトウェア開発キット TKET（チケット）
- 量子計算化学プラットフォーム InQuanto（インクアント）
- 研究 & 顧客事例のご紹介

### TKET（チケット）：量子ソフトウェア開発キット

TKET は、ゲート型量子コンピュータのプログラムを作成・実行するための先進的なソフトウェア開発キットです。TKET はプラットフォームを選ばず、最先端の回路最適化ルーチンにより、今日のノイズの多い量子デバイス（= NISQ デバイス）の性能を最大限引き出すことが可能です。

TKET はオープンソースであり、Python パッケージ pytket を通じて簡単にアクセスできます。

### InQuanto（インクアント）：量子計算化学プラットフォーム

InQuanto は、分子・材料シミュレーションの新時代を切り開く、エンタープライズ向けの量子計算化学パッケージです。InQuanto のモジュール式ワークフローにより、計算化学者や量子アルゴリズム開発者は、最新のアルゴリズムと高度なサブルーチンやエラー補正技術を容易に組み合わせ、既存の量子デバイスを使って業界最高レベルの結果を得ることができます。

### クオンティニウム社について

Quantinuum（クオンティニウム）社は、Honeywell Quantum Solutions の最先端のハードウェアと Cambridge Quantum の最先端のミドルウェアおよびアプリケーションを併せ持つ世界最大の量子コンピューティング企業です。米国、欧州、日本の7つの拠点で、300人以上の科学者・エンジニアを含む400名以上の従業員を擁しています。

科学主導・企業駆動（science led, enterprise driven）で、量子コンピューティングと化学、サイバーセキュリティ、金融、最適化などのアプリケーションの開発を加速しています。エネルギー、物流、気候変動、健康などの分野で、世界で最も差し迫った問題を解決するためのスケーラブルで商業的な量子ソリューションを創造することに重点を置いています。

### お問合せ

cqcjapan.business@cambridgequantum.com

Quantum Computational  
Chemistry Platform for  
Quantum Computers

**INQUANTO™**

詳細な InQuanto 解説ブログは[こちら](#)



### 創薬研究におけるクラウド活用の実際 ～第一三共でのデータ駆動型創薬化学研究基盤～

近年の創薬開発を取り巻く環境はモダリティの増加に伴い変化し続けており、人工知能 (AI) や機械学習をはじめとした最新技術の導入によりデータ駆動型創薬へのアプローチも増加している。これらは大規模なパブリックデータからのインサイトや化合物に関する立体構造予測等の取り組みによって創薬への活用拡大が期待されている。本セッションでは、Amazon Web Services (AWS) 上に構築された第一三共のデータ駆動型創薬化学研究基盤に関連する AWS サービスの概要に加え、第一三共研究統括部スマートリサーチ推進グループの国本様より、研究への活用状況や今後の発展性についてご紹介いただく。

#### AWS サービスを活用した High Performance Computing (HPC) 環境の構築

中島 丈博

アマゾン ウェブ サービス ジャパン合同会社 技術統括本部

データサイエンスにおける人工知能 (AI) の活用を実現するためには、これまでにはない実験的な試行を繰り返すことによって様々なアプローチを行うことが必要となり、これらを実現するためのプラットフォームとして、初期投資なく利用可能なクラウドコンピューティング環境に大きな期待が寄せられている。クラウド上には 200 を超える様々なサービスが提供されており、お客様がこれらを組み合わせて頂くことにより、それぞれの目的にそったスケーラブルな計算環境をフレキシブルに構築することが可能である。またこれらのクラウドの特性を活かしてすでに大規模なバーチャルスクリーニングや、ゲノム解析、クライオ電子顕微鏡単粒子解析等で活用されている。本セッションでは AWS の基本的な概要や、AWS 上に創薬研究基盤を構築する際に活用されるサービスとして、自動的に HPC クラスタを構築することが可能な AWS ParallelCluster や、高スループットな分散ファイルシステムである Lustre を AWS マネージドで提供する Amazon FSx for Lustre、化合物情報を格納するために必要となる rdkit extension がサポートされた Amazon Aurora PostgreSQL を紹介する。

## AWS サービスを活用したデータ駆動型の創薬化学研究基盤の構築

国本 亮

第一三共株式会社 研究統括部 スマートリサーチ推進グループ

近年、人工知能（AI）やデータサイエンスが創薬研究に大きな影響を与え始めており、各社より成果が示されている。第一三共創薬化学研究所においても、これまでの研究フローに種々のデータサイエンス手法を取り入れる「データ駆動型創薬化学」を推進してきた。我々が志向するデータ駆動型創薬化学は、Medicinal Chemist が個人の直感や経験に基づいた意思決定を行うのではなく、アクセス可能な全ての情報を利用して、説明可能な化合物デザインと合成研究の最適化を目指している（図1）。本目標を達成するには、複数のデータソースからデータを統合し、分析・可視化および予測モデリングによりシームレスに補完され、知識抽出と検証可能な仮説を生成する必要がある。また、これらの研究は一つのソフトウェアで完結することは困難であり、現状では複数のソフトウェアを状況に応じて使い分けている。本発表では、AWS を用いたデータ駆動型創薬化学を実現するためのプラットフォームについて紹介する。

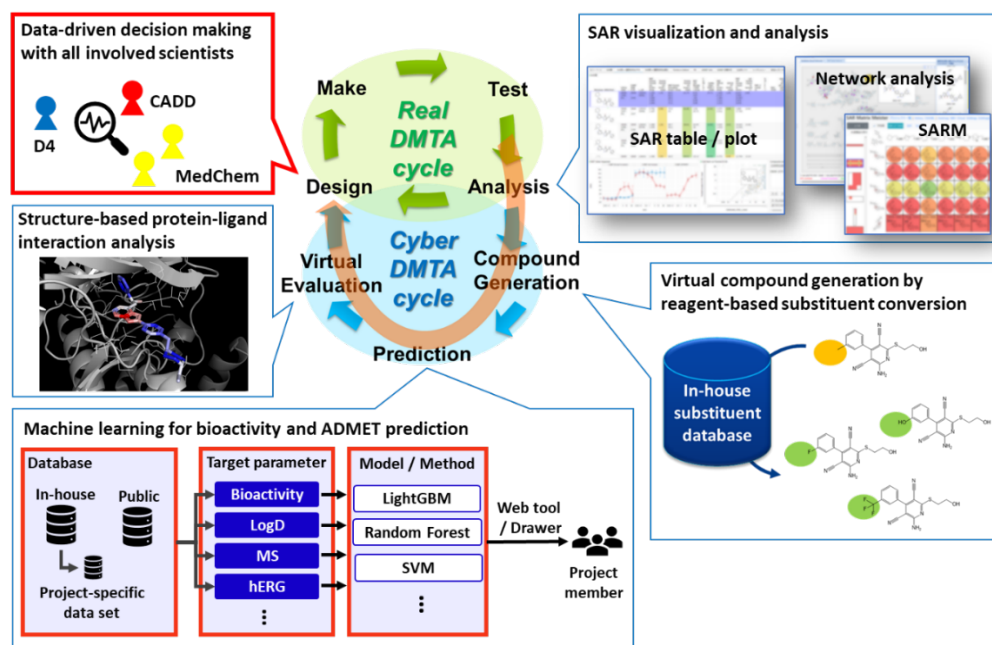


図1. データ駆動型の化合物デザインのワークフロー（Kunimoto R et al, Drug Discov Today 27, 2065-2070, 2022. Figure 1(b)より引用）

AWS ヘルスケア・ライフサイエンスのご紹介ページ：

<https://aws.amazon.com/jp/local/health/>

お問い合わせ先：<https://aws.amazon.com/jp/contact-us/>



## SS-03

CBI 学会 2022 年大会 スポンサーセッション SS-03

2022 年 10 月 25 日 15:30 – 17:00 会場:「平安」

### AI 創薬・生命科学関連技術の進展とそれを支える GPU ソリューション

近年の計算/AI 創薬の進展にはシミュレーションと AI 学習/推論の両面で大規模な計算環境が必須であり、これまでも当社の GPU ハードウェアと関連ソフトウェアは縁の下で力持ちとして、これらの計算需要を支えてきました。

ハードウェア面では、本年発表した「H100 GPU」にて AI に適した 8 ビット浮動小数点計算性能で最大 4 ペタ FLOPS の性能を実現し、さらに AI モデルの精度を保ちながらこの低精度演算を有効活用するためのハード/ソフト連携機構である Transformer Engine も搭載しています。

ソフトウェア面では従来からポータルサイト「NVIDIA NGC」にて、GPU に最適化された各種ディープラーニングフレームワークのコンテナ、GROMACS や RELION 等の HPC アプリケーションのコンテナ、さらに様々な学習済み AI モデルも無償公開しています。

現在は特に AlphaFold2 でも活用されている Transformer を基盤とした、大規模自然言語モデルの創薬・生命科学領域への適用が非常に注目されており、当社では「OpenFold」「ESM-1」「ProtT5」といったタンパク質を対象としたモデルと、化合物を対象にした「MegaMolBart」モデルを搭載した「BioNemo フレームワーク」の限定公開を開始するとともに、どなたでも手軽にクラウド API 経由でこれらのモデルの推論が行えるマネージドサービス「BioNemo サービス」も展開予定となっています。

本セッションでは上記を含む AI 創薬・生命科学に役立つ GPU 関連情報、最新情報をお届けするとともに、第一線で研究に携わるゲストスピーカーから、最新動向についてじっくりとご講演頂きます。

ゲストスピーカー:

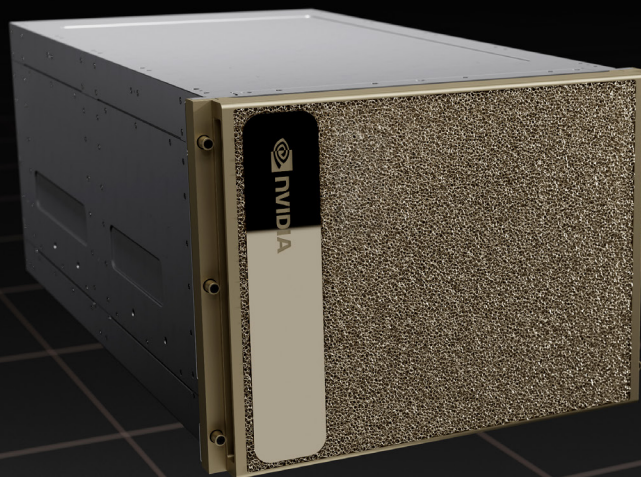
東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 准教授

大上雅史 先生

#### [講演概要]

AlphaFold2 の登場から 1 年が経った。世間を沸かせた AI によるタンパク質立体構造予測技術は、今ではあたりまえのように生命科学や創薬分野の研究開発に活用されている。自然言語処理分野で発展した基盤モデルによる AlphaFold2 を超える構造予測 AI の展開など、白熱する創薬・生命科学分野の AI 研究の一端を紹介したい。





# NVIDIA DGX H100

## AI インフラの金字塔

人工知能（AI）はビジネスにおける困難な課題を解決するための有力な手段になりました。顧客サービスの向上、サプライチェーンの最適化、ビジネス上の知見や洞察の獲得、ほぼすべての業界における最先端の製品やサービスの設計など、AI は組織にイノベーションを実現するための仕組みを提供します。AI インフラの先駆者となった NVIDIA DGX™ システムは、このような重要な概念を実現するための最も強力に完結した AI プラットフォームを提供します。

NVIDIA DGX H100 はビジネスのイノベーションと最適化を支援します。NVIDIA の伝説的な DGX システムの最新モデルであり、NVIDIA DGX SuperPOD™ の基盤である DGX H100 は、画期的な NVIDIA H100 Tensor コア GPU を搭載し、AI の活用を推し進めます。AI スループットを最大化するように設計されており、高度に洗練され、システム化された拡張可能なプラットフォームを企業に提供し、自然言語処理、リコメンデーションシステム、データ分析などにおいて、飛躍的な進歩を達成できるように支援します。NVIDIA DGX H100 は、オンプレミスに導入できるほか、さまざまなアクセスと展開の選択肢があり、企業の大規模な課題を AI で解決するために必要なパフォーマンスを実現します。

### AI の大規模活用の壁を打ち破る

NVIDIA DGX H100 は世界で初めて NVIDIA H100 Tensor コア GPU を搭載したシステムであり、AI のスケールとパフォーマンスの限界を突破します。NVIDIA ConnectX®-7 スマート ネットワーク インターフェイス カード（SmartNIC）で 9 倍のパフォーマンスと 2 倍高速なネットワーキングを実現し、NVIDIA DGX SuperPOD 向けのハイスピード スケーラビリティを提供します。この次世代アーキテクチャは、自然言語処理やディープ ラーニングによるレコメンデーション モデルなど、大規模で複雑な AI ジョブに対応できるように強化されています。

### NVIDIA Base Command による強化

NVIDIA Base Command によって、すべての DGX システムはさらにパワーアップし、企業は進化した NVIDIA ソフトウェアを活用できるようになります。さらに、エンタープライズ レベルのオーケストレーションとクラスタ管理、コンピューティング、ストレージ、ネットワーク インフラストラクチャを高速化するライブラリ、AI ワークロードに最適化されたオペレーティング システムを含む実証済みのプラットフォームを使用して、DGX の可能性を最大限に引き出すことができます。また、DGX システムには NVIDIA AI Enterprise が含まれており、AI の開発と導入を効率化するために最適化されたソフトウェアスイートを提供します。

### 仕様

GPU	8x NVIDIA H100 Tensor コア GPU
GPU メモリ	合計 640GB
パフォーマンス	32 petaFLOPS FP8
NVIDIA® NVSwitch™	4x
システム消費電力	最大 10.2kW
CPU	デュアル x86
システム メモリ	2TB
ネットワーキング	4 個の QSFP ポートで 8 基のシングルポート ConnectX-7 VPI への接続 400 Gb/s InfiniBand 200 Gb/s Ethernet 2 基のデュアルポート NVIDIA ConnectX-7 VPI 1x 400 Gb/s InfiniBand 1x 200 Gb/s Ethernet
管理ネットワーク	10Gb/s オンボード NIC（RJ45 付き） 50Gb/s Ethernet オプション NIC ホストベースボード管理コントローラー（BMC）（RJ45 付き）
ストレージ	OS：2x 1.9TB NVMe M.2 内部ストレージ：8x 3.84TB NVMe U.2
ソフトウェア	NVIDIA AI Enterprise – AI ソフトウェア NVIDIA Base Command – オーケストレーション、スケジューリング、クラスタ管理 Ubuntu / Red Hat Enterprise Linux / CentOS – オペレーティングシステム
動作温度範囲	5 °C ~ 30 °C (41 °F ~ 86 °F)

## 生命科学・創薬研究のシームレスな支援に向けた AMED-BINDS の取り組み Initiatives of AMED-BINDS for Seamless Support of Life Science and Drug Discovery

### 開催趣旨:

「生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)」は、我が国の幅広い生命科学関連研究に立脚し、その中の優れた研究成果を創薬研究などの実用化研究開発に繋げることを目的として本年 4 月に開始した事業である。構造解析に係る大型機器では、クライオ電子顕微鏡、放射光施設、中性子線構造解析施設等を備え、化合物ライブラリーについては、製薬企業拠出ライブラリー、ドラッグ・リポジショニングに資する既存薬ライブラリー、中分子創薬ライブラリー、天然物ライブラリーなど特徴あるライブラリーを整備している。創薬研究の臨床への外挿性に資する疾患モデル細胞・動物の提供、生体模倣評価系 (スフェロイド、オルガノイド等) の整備、さらに、新規モダリティ探索に資する核酸・ペプチド合成、創薬標的核酸の構造解析、AI 技術を活用したインシリコスクリーニング、生命現象を追究するオミックス解析、バイオインフォマティクスなど、最先端の生命科学・創薬研究を推進するための高度な研究支援を行っている。

このシンポジウムでは、BINDS の数々の研究領域のシームレスな支援に焦点を絞って 3 名の先生方にご講演をいただき、AMED-BINDS の取り組みと今後 5 年間の展望について議論する場としたい。

モデレーター: 善光 龍哉 Tatsuya ZENKOH  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

### 1. 東京大学の創薬リード創製支援

小島 宏建 Hirotatsu KOJIMA

東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構

Drug Discovery Initiative, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

創薬機構は、市販低分子化合物を主として、大学独自の合成化合物や製薬企業の寄託化合物、AMED DISC のタンパク質相互作用阻害中分子ライブラリーを受け入れ、約 34 万サンプルからなる化合物ライブラリーを管理・運用している。その化合物ライブラリーやサンプル溶液の超微量分注装置、各種スクリーニング機器、経験豊かなスタッフを基盤として、機構創設以来、ライフサイエンス研究での新しい知見やアイデアをもとに、医薬や農薬、化粧品、研究ツールに繋がる有用な化合物の創出を目指す約 800 の研究テーマを支援してきた。近年は導入した Echo MS® システムを用いた SARS-CoV-2 Main Protease 阻害剤探索を報告するなど、質量分析に基づく HTS アッセイ系構築にも力を入れている。

見出されたスクリーニングヒット化合物からの展開合成支援を機構内の構造展開ユニットが担当しており、ADME 指標も考慮した実用化支援研究を実施している。

本シンポジウムでは、これまでの経緯や成果の例、現状と今後についてお話ししたい。

なお、化合物サンプルの利用方法や化合物スクリーニング研究支援の最新情報は弊機構のウェブサイト ([www.ddi.u-tokyo.ac.jp](http://www.ddi.u-tokyo.ac.jp)) をご覧ください。

### 2. 創薬サイエンス研究支援拠点におけるシームレスな BINDS 創薬研究支援

辻川 和丈 Kazutake TSUJIKAWA

大阪大学大学院薬学研究科/薬学部

Graduate School/School Pharmaceutical Sciences, Osaka University

大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点は、生命科学・創薬研究支援基盤事業

(BINDS) のユニット連携・ユニット融合においてアカデミアの創薬研究をシームレスに支援する体制を構築している。創薬標的分子の探索では、整備された最新の質量分析計によるメタボロミクスやリポミクスの解析支援を行っている。また、がん臨床検体由来細胞を利用した解析も可能である。発見された標的分子に対するハイスループットスクリーニング

(HTS)系の構築は、元大手製薬企業出身の HTS 担当者により支援される。当拠点では All Japan で低分子化合物を整備する J-PUBLIC のライブラリーを含めた多様な化合物ライブラリーを HTS 用に保有している。ヒット化合物が取得できると、製薬企業出身・出向のメディシナルケミストによる誘導体合成展開や初期 ADMET・物性評価の支援も受けられる。また創薬研究における種々の相談も受け付けている。これら創薬支援は、どの段階からでも利用できる。本シンポジウムではアカデミアにおける創薬研究を加速し、革新的イノベーションを創出させる創薬サイエンス研究支援拠点のこれら BINDS 支援体制を紹介する。

### 3. 1 細胞/微小組織マルチオミックスのオールインワン解析による生命科学研究支援

由良 敬 Kei Yura

早稲田大学理工学術院・先進理工学部

School of Advanced Science and Engineering, Faculty of Science and Engineering,  
WASEDA University

1 細胞や微小組織から分子データを抽出することができれば、組織の内部で何が起きているかを詳細に調べることができる。しかしそのような解析には、高度な測定技術とデータ解析技術が必要である。そこで我々は、測定技術をもつグループと情報解析ができるグループをたばねた連携・融合ユニットを構成し、1 細胞/微小組織から DNA/RNA 解析、プロテオーム解析、メタボローム解析、およびバイオインフォマティクス解析のオールインワン解析を実施できる体制を構築した。代表機関の早稲田大学には、1 細胞 RNA 解析とともに、独自の微小組織採取装置を活用して空間的位置情報を担保した微小組織 DNA/RNA-seq ライブラリー調製法がある。分担機関の九州大学には、各種クロマトグラフィーおよび質量分析技術に立脚した高感度メタボロームおよびプロテオーム解析システムがある。電子データの解析は、代表機関の早稲田大学と分担機関の東京大学で実施し、ノンコーディング RNA を含む RNA 情報、発現タンパク質、タンパク質と相互作用するメタボライトの情報など有益な情報を文献情報からも抽出する。連携・融合ユニットでは、初期段階からウェットとドライが融合して研究支援を実施する。

## 2022年度 AMED関連イベントのお知らせ

シ ...シンポジウム 講 ...講習会  
W ...ワークショップ セ ...セミナー  
公 ...公開講座 他 ...その他

会 期	カテゴリー・イベント名	会 場
6 終了木	W 第22回 日本蛋白質科学会年会	オンライン つくば国際会議場
6 終了金	W 第15回 日本エピジェネティクス研究会年会	オンライン 九州大学医学部百年講堂
8/24 水	シ BINDSシンポジウム	オンライン 一橋講堂(東京都)
9/22 木	公 BINDS公開講座(第1回)	オンライン
10/1 土	講 BINDS発現機能解析インシリコ融合ユニット講習会	オンライン 早稲田大学 西早稲田キャンパス63号館
10/14 金	セ BINDSセミナー(北海道大学)	オンライン
10/25 火	W CBI学会2022年大会	タワーホール船堀
11/4 金	講 BINDSユニット連携講習会(東京大学)	オンライン
11/18 金	セ BINDSセミナー(東北大学)	オンライン
12/1 木 または 2 金 <small>講演予定 ※講演日は決まり次第HP上でお知らせいたします。</small>	W 第96回日本薬理学会年会 第43回日本臨床薬理学会学術総会	オンライン パシフィコ横浜
3/25 土 ~ 28 火 <small>講演予定 ※講演日は決まり次第HP上でお知らせいたします。</small>	W 日本薬学会第143年会	北海道大学(札幌)



国立研究開発法人  
日本医療研究開発機構

創薬事業部 医薬品研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル22F

Email: 20-ddlsg-16@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/>



MPS (生体模倣システム) の今後の展開を考える  
-AMED-MPS2、MPS-RS プロジェクト開始にあたって-

Future development of Microphysiological Systems (MPS)  
-Kicking off the AMED-MPS2 & MPS-RS projects-

開催趣旨:

Microphysiological Systems は、スライドガラスからマルチウェルプレートサイズの培養器に配置された複数の培養コンパートメントに様々な臓器由来細胞を培養し、培地を循環させることで組織や臓器内の血液の流れを模倣し、血流が細胞に及ぼす力学的影響と共に、細胞の栄養素や代謝老廃物、または薬剤などの物質移動の影響を *in vitro* で解明できる培養装置である。動物試験を主としてきた医薬品開発や食品、化粧品、化学物質の安全性評価における次世代の評価系として、製薬企業をはじめとして、世界のライフサイエンス業界がその研究の動向に注目している。

本邦でも MPS の社会実装を促進する目的で 2017 年度より AMED-MPS プロジェクトが開始され、2021 年度で第 1 期が終了した。本学会でも進捗報告を兼ね毎年シンポジウムを開催してきており、昨年度はプロジェクトの総括報告を行った。

この度、このプロジェクトの後継として、AMED-MPS プロジェクトの第 2 期が開始された (AMED-MPS2 プロジェクト)。また、それと連携して、MPS の行政的利活用を目指し、レギュラトリサイエンスの視点から MPS 開発を先導する MPS-RS プロジェクトも新たに立ち上がった。

本シンポジウムでは、それぞれを取りまとめる研究代表者である筑波大学 伊藤弓弦先生、崇城大学石田にプロジェクトの概要を紹介していただくとともに、MPS の社会実装と行政的利活用についての行程を俯瞰していただく。

また、新規のヒト型 *in vitro* 試験法として注目される MPS に求められるヒトへの外挿性 (*in vitro* to *in vivo* extrapolation: IVIVE) について、国立医薬品食品衛生研究所 山崎大樹先生より、ご自身が研究代表を務められている AMED 創薬基盤推進研究事業「ヒト細胞資源の活用による非臨床試験の予測性向上を目指した IVIVE 研究」からご紹介をしていただく。

モデレーター: 石田 誠一 (Seiichi Ishida)  
崇城大学 (Sojo University)  
国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences)

はじめに モデレーターよりシンポジウム趣旨のご紹介

1. AMED-MPS2 プロジェクトの概要のご紹介

伊藤 弓弦 (Yuzuru Ito)  
筑波大学 (University of Tsukuba)

2. MPS-RS 事業の概要のご紹介

石田 誠一 (Seiichi Ishida)  
崇城大学 (Sojo University)

3. *in vitro* 試験法に求められるヒトへの外挿性について

山崎 大樹 (Daiju Yamazaki)  
国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences)

## 新規医療モダリティとしてのデジタルセラピーの最前線 Frontiers of Digital Therapy as a Novel Modality in Medicine

### 開催趣旨:

治療や予防医療を目的としたデジタルアプリケーション開発が今まさに黎明期にある。既存の医療モダリティだけでは十分にカバーされてこなかった領域のヘルスケアを、最新の情報科学技術やモバイル端末等の活用によって開拓する試みが進んでいる。日進月歩のデジタルセラピー分野における国内トップランナーの講演で最前線の実例を概観しつつ、当分野の今後を展望する。

モデレーター: 小島 真一 (Shin-ichi Kojima)  
田辺三菱製薬株式会社 (Mitsubishi Tanabe Pharma)  
山本 一樹 (Kazuki Yamamoto)  
東京大学 アイソトープ総合センター (Isotope Science Center, UT)

### 1. 我が国に求められるデジタルセラピューティクスの社会実装の在り方

野田 恵一郎 (Keiichiro Noda)  
株式会社日本総合研究所 (The Japan Research Institute, Limited)

我が国に求められるデジタルセラピューティクスの社会実装の在り方  
日本総合研究所 野田恵一郎

日本の医療費支出をコントロールしつつ、患者が受ける価値を最大化するためには、デジタルを活用して医療を個別化・最適化しながら省力化し、効率的・効果的な医療を提供することが求められる。現在、大枠として医療・健康分野のデジタル化に着目した議論が進められているが、デジタルセラピューティクスについては議論が始まったばかりであり、適切な活用を推進させるための業界の垣根を超えた課題解決とルール作りが必要である。

2022 年 3 月に、日本総合研究所を事務局として日本デジタルヘルス・アライアンス (JaDHA) を発足し、「デジタルの特性や機能」を前提に「デジタルならではの価値」を適正に評価しつつ、技術進展に対する柔軟性のある制度・規制などの環境整備を目指す取り組みを開始させた。本講演では、JaDHA の活動を紹介するとともに、海外の早期承認制度/推進策の最新動向を踏まえた、我が国に求められる社会実装の在り方について述べる。

### 2. 不眠障害における治療用アプリ開発

市川 太祐 (Daisuke Ichikawa)  
サスメド株式会社 (SUSMED, Inc)

日本におけるスマートフォンの保有率は 2010 年には 10%弱だったが、2020 年には 80%を超えている。モバイル端末の普及は医療分野への応用も検討が進められており、欧米が先行する形で様々な疾患に対する治療用アプリが規制当局による承認を経て、臨床現場で用いられている。

不眠症に対する治療法として、欧米や韓国、豪州など諸外国のガイドラインにおいて認知行動療法が第一選択として明記され、睡眠薬の適正使用が求められている。一方で、臨床現場では限られた診療時間の中で外来診療を行うことが求められ、エビデンス・プラクティスギャップの存在が指摘されている。我々は不眠症の治療を行うプログラム医療機器を開発し、倫理審査委員会による承認と省庁との議論の上で検証的治験を実施し、承認申請を行った。本講演はこれらの開発経験について共有・議論を行う。今後の治療用アプリ開発に資することがあれば幸いである。

### 3. うんこでみるコミュニケーションデザインと DTx の未来

石井 洋介 (Yousuke ISHII)

株式会社 omniheal (omniheal Inc.)

初期症状の強い感染症に比べると、ゆるやかに進展していくことが多い悪性腫瘍等は症状を自覚しにくく困らない。これが病気の早期発見、更には自身の健康への関心度が高まらない原因になっていると考えられた。

我々はこの初期症状が起きる前の無関心層にどうやって症状があることを自覚してもらい行動変容を起こすかを、デジタルコミュニケーションやゲーミフィケーションの技術を利用し実装した。課金の代わりに排便報告をすることで、ゲームが有利に進む、医療ログを背景にしたスマートフォンゲームの「うんコレ」である。

今回は現時点で 3.5 万 DL、100 万データを保有するうんコレの実データや事例を紹介し、他にもヘルスビリーフモデルを利活用した実装事例など、これまで行ってきたコミュニケーションデザインと DTx の活動についてまとめ、これから始まろうとしている NFT や Web3.0 への期待感や課題について報告をする。

## 生命の起源: 知性の発現 Origin of Life: Emergence of Intelligence

### 開催趣旨:

毎年 CBI 大会のフォーカストセッションで開催させていただいている「生命の起源」セッションも今回で 5 回目となる。今回のテーマは「知性の発現」で、生命系と関係づけられる「知性」がどのように（主に物理学的に）記述できるのかについて議論する。30 分程度の 2 件の話題提供の後、自由な討議の場を設けたい。

モデレーター: 田中 成典 (Shigenori Tanaka)  
神戸大学 (Kobe University)

### 1. 「非平衡分布関数の時間発展による知性の記述」(13:30-14:00)

島村 孝平 (Kohei Shimamura)  
熊本大学 (Kumamoto University)

ランダムなゆらぎ外力下にある相互作用する多自由度系の運動を過減衰ランジュバン方程式で表すとき、その分布関数はフォッカー・プランク型のマスター方程式に従う。ここで、壁や障害物に取り囲まれた相互作用する 2 粒子系の 2 次元運動を考えることで、障害物を乗り越えてダイナミカルに最適分布を探す「知性の発現」をモデル化することを試みる。 $2 \times 2 = 4$  次元空間座標上の非平衡分布関数の時間発展を、拡散量子モンテカルロ法に倣ってウォーカー粒子で記述する。分布関数から系のエンタルピー、エントロピー、自由エネルギーが時間の関数として求まり、2 粒子が協調して迷路探索を行う様子を熱力学的に表現することができる。効率的な並列計算を行い、分布関数が有限温度の平衡ボルツマン分布へと漸近していく様子を観察することができる。

### 2. 「量子認知と意思決定の自由エネルギー理論」(14:00-14:30)

田中 成典 (Shigenori Tanaka)  
神戸大学 (Kobe University)

ヒトの認知行動や意思決定を量子論の枠組においてモデリングする可能性について論じる。意思決定の（心理学的）理論モデルとしては従来、期待効用理論やプロスペクト理論などに基き、古典（ベイズ）確率論の枠組の中で議論されることが主であった。しかしながら近年、連言錯誤や当然原理の破れなど、古典確率論では記述の困難な事例が見つかり、量子論的モデルの導入の試みがなされつつある。ここでは、囚人のジレンマ問題を例にとり、2 人のプレイヤーのエンタングルした意思決定を記述するハミルトニアンを導入して、その有限温度の環境と相互作用しつつ示す動的振舞いを理論的に定式化する。Liouville-von Neumann 方程式に従う密度行列の時間発展を正確に記述できるシミュレーション手法を用いて系のエントロピーや自由エネルギーの時間変化を計算し、当然原理の破れのメカニズムなどを議論する。

### 3. 総合討論 (14:30-15:00)

以上

# Prediction of Chemical Reaction Type with Hierarchical Graph Neural Networks

**Tatsuya Ishimoto**<sup>1</sup>

[ishimoto.t.ac@m.titech.ac.jp](mailto:ishimoto.t.ac@m.titech.ac.jp)

**Nobuyuki Yasuo**<sup>2</sup>

[yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp](mailto:yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp)

**Masakazu Sekijima**<sup>1</sup>

[sekijima@c.titech.ac.jp](mailto:sekijima@c.titech.ac.jp)

<sup>1</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics (TAC-MI), Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

**Keywords:** Chemical reaction classification, Graph Neural Networks

Chemical reaction classification help chemists to index their reaction database and identify new types of reaction [1]. Data-driven reaction classification methods have been developed [2-3]. However, most of them do not adequately represent the hierarchical structure of chemical reactions. In this study, we propose the method of reaction classification with hierarchical graph representation. We experimented the model using the USTPO dataset to evaluate its efficiency.

- [1] Bawden, D. Classification of Chemical Reactions: Potential, Possibilities and Continuing Relevance. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1991**, 31 (2), 212–216.
- [2] Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Landrum, G. A. Development of a Novel Fingerprint for Chemical Reactions and Its Application to Large-Scale Reaction Classification and Similarity. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, 55 (1), 39–53.
- [3] Schwaller, P.; Probst, D.; Vaucher, A. C.; Nair, V. H.; Kreutter, D.; Laino, T.; Reymond, J.-L. Mapping the Space of Chemical Reactions Using Attention-Based Neural Networks. *Nature Machine Intelligence* **2021**, 3 (2), 144–152.

# Molecular Optimization by Graph Generative Model using Transformers

**Shunya Makino**<sup>1</sup>

makino.s.ad@m.titech.ac.jp

**Nobuaki Yasuo**<sup>2</sup>

yasuo@cbi.titech.ac.jp

**Masakazu Sekijima**<sup>1</sup>

sekijima@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics (TAC-MI), Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

**Keywords:** machine learning, molecular optimization, graph generation, Transformers

In drug discovery, the significant cost and time required to develop new drugs have become a problem, and computational methods to reduce these costs have been actively researched. Lead optimization plays an important role in drug discovery and aims to enhance the activity or improve the ADMET properties of a compound known to be active against a target by changing its structure.

Recent advances in deep learning technology have led to the development of graph generation methods such as VAE and GAN[1, 2], which have been applied to the generation of molecular graphs. In the latest research, the Transformer[3] model has also been applied to graph representation learning, with excellent results in the task of predicting molecular properties.[4]

In this study, we extend graph representation learning with Transformer and propose a molecular graph generation method using the Transformer model and we test the model on the ZINC[5] database to demonstrate the usefulness of the proposed method.

[1] Simonovsky, Martin, and Nikos Komodakis. "Graphvae: Towards generation of small graphs using variational autoencoders." *International conference on artificial neural networks*. Springer, Cham, 2018.

[2] De Cao, Nicola, and Thomas Kipf. "MolGAN: An implicit generative model for small molecular graphs." *arXiv preprint arXiv:1805.11973* (2018).

[3] Vaswani, Ashish, et al. "Attention is all you need." *Advances in neural information processing systems* 30 (2017).

[4] Ying, Chengxuan, et al. "Do transformers really perform badly for graph representation?." *Advances in Neural Information Processing Systems* 34 (2021): 28877-28888.

[5] Irwin, John J., and Brian K. Shoichet. "ZINC— a free database of commercially available compounds for virtual screening." *Journal of chemical information and modeling* 45.1 (2005): 177-182.

# An Enhanced Machine Learning Models for Predicting Retrosynthesis Accessibility

**Mami Ozawa**<sup>1</sup>

[ozawa.m.ac@m.titech.ac.jp](mailto:ozawa.m.ac@m.titech.ac.jp)

**Nobuaki Yasuo**<sup>2</sup>

[yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp](mailto:yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp)

**Masakazu Sekijima**<sup>1</sup>

[sekijima@c.titech.ac.jp](mailto:sekijima@c.titech.ac.jp)

<sup>1</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics (TAC-MI), Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

**Keywords:** drug discovery, machine learning, synthesizability prediction, retrosynthesis, molecular generation

In the field of drug discovery, the amount of time and money spent on research and development is a problem. According to [1], it takes about as much as 10-15 years and 2.6 billion. In this context, the use of computational science to reduce the cost of drug discovery is attracting attention. An example of use is to generate new compounds using molecular generation models and filter them by predicting their synthetic accessibility using machine learning. RAScore[2] is one of the predictive models based on machine learning, and this study examines the practicality of the RAScore model and the problems associated with it. It also proposes a method for building models that can make more accurate predictions based on hypotheses about causes. Specifically, in addition to the ChEMBL[3] data used to train the original RAScore, the model was trained using data generated by a molecular generation model, ChemTS[4]. As a result, better area under the curve (AUC) and binary accuracy were achieved. The models, datasets, and source code are available at [https://github.com/sekijima-lab/retrosynthesizability\\_prediction\\_models](https://github.com/sekijima-lab/retrosynthesizability_prediction_models).

- [1] Hansen RW DiMasi JA, Grabowski HG. *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of r&d costs*. J Health Econ, 47(4):20–33, 2016.
- [2] Amol Thakkar, Veronika Chadimov a, Esben Jannik Bjerrum, Ola Engkvist, and Jean-Louis Reymond. *Retrosynthetic accessibility score (rascore) – rapid machine learned synthesizability classification from ai driven retrosynthetic planning*. Chem. Sci., 12:3339–3349, 2021.
- [3] Nowotka M et al. Gaulton A, Hersey A. *The chembl database in 2017*. Nucleic Acids Res, 45(D1):D945–D954, 2017.
- [4] Xiufeng Yang, Jinzhe Zhang, Kazuki Yoshizoe, Kei Terayama, and Koji Tsuda. *Chemts: an efficient python library for de novo molecular generation*. Science and Technology of Advanced Materials, 18(1):972–976, 2017.

# Multi-Objective Molecular Optimization Using Monte Carlo Tree Search

**Suzuki Takamasa**<sup>1†</sup>  
suzuki.t.dq@m.titech.ac.jp

**Ma Dian**<sup>1†</sup>  
ma.d.ab@m.titech.ac.jp

**Yasuo Nobuaki**<sup>2</sup>  
yasuo@cbi.titech.ac.jp

**Sekijima Masakazu**<sup>1</sup>  
sekijima@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>†</sup> Corresponding Author

**Keywords:** In silico drug design, Molecular Generation, Multi-Objective Optimization

Drugs have saved millions of lives in human history, but the cost of developing a new drug has risen dramatically in the last decades. Recently, more and more computer-aided drug discovery (CADD) methods have been practiced in the pharmaceutical industry [1].

To address that problem, studies on molecular generation models which can generate compounds with novel structures have been raised in recent years. Early generative models decide their search direction on optimization for a single objective [3], however, a drug candidate required more multiple evaluations.

In this study, we developed a new deep learning-based extendable multiple-objective molecular generator, which could optimize molecules based on their properties and their affinity towards target proteins. This generator utilizes a recurrent neural network (RNN) to generate molecules and Pareto Multi-Objective Monte Carlo Tree Search (Pareto MOMCTS) to decide search direction.

By using our method, we have validated the generation of compounds for specific target proteins using the drug-like properties and docking scores as objective functions. In each search process, a new Monte Carlo search tree is built, and the change of the Pareto front, which decide the search direction, shows the transfer of the search process in different stages. This study will enable our method to provide more effective drug design assistance when compared to methods with a single objective, such as QED. However, compared with a single objective of drug-like properties, which made our method more effective in drug design.

- [1] Stephen J. H.; Thomas U. M.; David T M.; Reza F.; Randall W. K.; Timothy J. M.; Stuart L S.; Dissecting cellular processes using small molecules: Identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis. *Chemistry & Biology*, **2000**, 7(4), 275–286.
- [2] Rafael G. B.; Jennifer N. W.; David D.; José M. H. L.; Benjamín S. L.; Dennis S.; Jorge A. I.; Timothy D. H.; Ryan P. A.; Alan A. G.; Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Central Science*, **2018**, 4(2):268–276
- [3] Robin W.; Floriane M.; Andreas S.; Hans B.; Frank N.; Djork-Arn´e C.; Efficient multi-objective molecular optimization in a continuous latent space. *Chemical Science*, **2019**, 10(34):8016–8024



# Morphology-based drug effect profiling for delicate label-free phenotypic screening

**Ryuji Kato**<sup>1</sup>

kato-r@ps.nagoya-u.ac.jp

**Kenjiro Tanaka**<sup>1</sup>

tanaka-k@ps.nagoya-u.ac.jp

**Yuto Takemoto**<sup>1</sup>

takemoto.yuto.p2@s.mail.nagoya-u.ac.jp

**Yuta Imai**<sup>1</sup>

imai.yuta95@gmail.com

**Yuto Okumura**<sup>1</sup>

okumura.yuto@f.mbox.nagoya-u.ac.jp

**Kei Kanie**<sup>1,2</sup>

kanie-k@hiro.kindai.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Tokai National Higher Education and Research System, Furocho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8601, Japan

<sup>2</sup> Department of Biotechnology and Chemistry, Faculty of Engineering, Kindai University, 1 Umenobe, Takaya, Higashi-Hiroshima, Hiroshima 739-2116, Japan.

**Keywords:** Label-free, phenotypic screening, cell morphology,

By the advances of cell science, in vitro phenotypic screening has become a leading drug screening method. Label-free phenotypic analysis, which combines the recent image processing and machine learning technologies for quantitative cell image analysis, offers a balanced combination of high throughput and low cost, while providing a platform for non-invasive cell evaluation. It is not only cost-effective, but also flexible since label-free assay is free from complex validation and optimization of staining (such as customizing fluorescence wavelength overlap, bleaching effects, and transfection efficiency). Moreover, it is also free from the pre-knowledge of biomarkers.

In conventional label-free cell image analysis, there are basically two types of image data utilization concepts. The first type extracts multiple features from the cellular area in the image to describe cell morphology, such as area, roundness, and peripheral features [1], or intensity patterns and textures for the following analysis. Commonly, such features reflect the microscopically observed morphological characteristics, therefore analysis results, especially validity of the trained model, can be interpreted biologically. The second type uses image-tiles in the image as representative pixel patterns, and use them directly for training prediction models, such as deep learning models [2]. The collected image-tiles serve as functional descriptors, however, their features and how they were used in the model are not interpretable.

We have been proposing the importance of the former concept to establish explainable machine learning models for cell quality profiling. Practically, we have reported that morphology-based features from single cells can be summarized to describe the “population profile” of cells, and such features are important and effective for robust morphology-based cell analysis with various types of cells. In this presentation, we will present the performances and effectiveness of our morphology-based “cell population analysis” in the application of phenotypic drug screening [3].

- [1] Sasaki, H. *et al.*: Label-free morphology-based prediction of multiple differentiation potentials of human mesenchymal stem cells for early evaluation of intact cells. *PLoS ONE*, **2014**, 9, e93952.
- [2] Piotrowski, T. *et al.* Deep-learning-based multi-class segmentation for automated, non-invasive routine assessment of human pluripotent stem cell culture status. *Computers in Biology and Medicine*, **2021**, 129, 104172.
- [3] Imai, Y. *et al.*: Label-free morphological sub-population cytometry for sensitive phenotypic screening of heterogenous neural disease model cells. *Scientific Reports*, **2022**, 12, 9296.

# A recommendation algorithm for predicting drug effects considering directionality

**Iori Azuma**<sup>1</sup>

azuma-iori@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

**Tadahaya Mizuno**<sup>1,†</sup>

tadahaya@mol.f.u-tokyo.ac.jp

**Hiroyuki Kusuvara**<sup>1,†</sup>

kusuvara@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<sup>1</sup> Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan

<sup>†</sup> Author to whom correspondence should be addressed

**Keywords:** Matrix factorization, Recommendation system, Side effects, Therapeutic indications

Considerable information is available regarding the safety, efficacy, and tolerance of approved drugs, which can minimize the expenditure and time required to predict new drug effects. With the development of machine learning techniques, recommendation systems based on matrix factorization for the prediction of drug effects have been well studied and various algorithms have been devised. However, most algorithms use only the presence or absence of known interactions as binary information and no studies that predict drug side effects using a recommendation system that considers the bilateral character of drug effects (i.e., a therapeutic effect and a side effect) are available. In the present study, we proposed a novel algorithm named neighborhood regularized bidirectional matrix factorization (NRBdMF) to predict drug effects by incorporating bidirectionality, which is a characteristic property of drug effects.

First, we conducted a survey of existing drug effect prediction algorithms using matrix factorization recommendation systems, focusing on their conceptual aspects. We found that existing methods are broadly classified into seven representative algorithms and employ binary information without considering the bilateral character of drug effects. Then we compared the prediction performance of these methods. Among the representative methods, neighborhood regularized logistic matrix factorization (NRLMF) [1] showed the best performance in benchmark tests.

Next, inspired by NRLMF, we developed a more generalized multilabel learning algorithm named NRBdMF that can handle bidirectionality and predict potential drug-target interaction. We used this proposed method for predicting side effects using a matrix that considered the bidirectionality of drug effects, in which known side effects were assigned a positive (+1) label and known treatment effects were assigned a negative (−1) label. We compared the side effect prediction performance between NRBdMF and NRLMF with enrichment score (ES), defined as the difference in enrichment values for each of the side effects and indications. The mean ES of NRBdMF ( $0.588 \pm 0.101$ ) outperformed that of NRLMF ( $0.191 \pm 0.106$ ). This indicates that the proposed method, NRBdMF, can enrich side effects and eliminate indications in the top-ranked predictions, which reduces the false positives and provides interpretable prediction results.

In a case study of the top 10 and bottom 10 of the predicted drug candidates that can cause hypertension, NRBdMF model could enrich more plausible drug candidates at the top ranks and less plausible candidates at the bottom ranks in predicting drug side effects.

These results indicate that the proposed NRBdMF achieves highly interpretable side effect prediction in the framework of recommendation systems based on matrix factorization.

[1] Y. Liu, M. Wu, C. Miao, P. Zhao, X.-L. Li, Neighborhood Regularized Logistic Matrix Factorization for Drug-Target Interaction Prediction, PLOS Comput. Biol. 12 (2016) e1004760

# REstretto: An Efficient Protein-Ligand Docking Tool based on a Fragment Reuse Strategy

**Keisuke Yanagisawa**<sup>1</sup>  
yanagisawa@c.titech.ac.jp

**Rikuto Kubota**<sup>1,2</sup>  
kubota@bi.c.titech.ac.jp

**Yasushi Yoshikawa**<sup>1</sup>  
y\_yoshikawa@bi.c.titech.ac.jp

**Masahito Ohue**<sup>1</sup>  
ohue@c.titech.ac.jp

**Yutaka Akiyama**<sup>1</sup>  
akiyama@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Computer Science, School of Computing, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> AIST-Tokyo Tech Real World Big-Data Computation Open Innovation Laboratory (RWBC-OIL), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba, Ibaraki 305-8560, Japan

**Keywords:** Protein-ligand docking, Fragment commonality, Software implementation

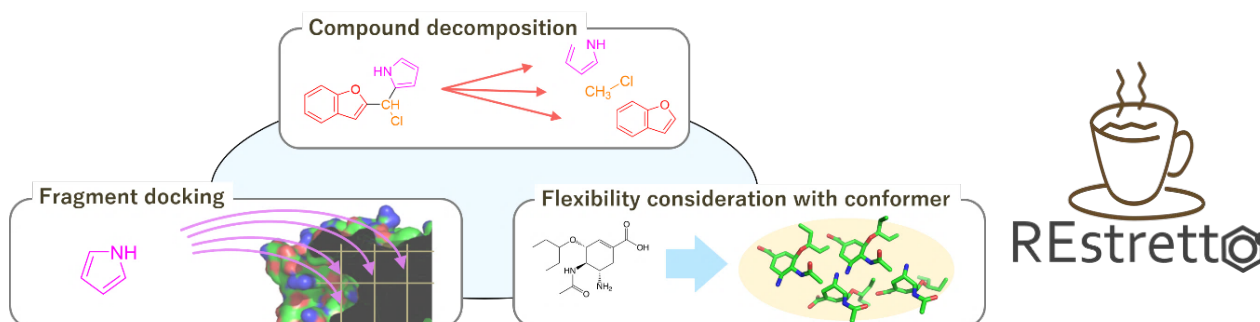
Virtual screening is a commonly used process to search for feasible drug candidates from a huge number of compounds during the early stages of drug design. As the compound database continues to expand to billions of entries or more, there remains an urgent need to accelerate the process of docking calculation. Reuse of calculation results is a possible way to accelerate the process.

In this study, we first propose novel virtual screening-oriented docking strategy by combining three factors, namely, compound decomposition, simplified fragment grid storing  $k$ -best scores, and flexibility consideration with pre-generated conformers. Candidate compounds contain many common fragments (chemical substructures). Thus, the calculation results of these common fragments can be reused among them.

As a proof-of-concept of the aforementioned strategies, we also conducted the development of REstretto, a tool that implements the three factors to enable the reuse of calculation results. We demonstrated that the speed and accuracy of REstretto were comparable to those of AutoDock Vina, a well-known free docking tool. The implementation of REstretto has much room for further performance improvement, and therefore, the results show the feasibility of the strategy.

The code is available under an MIT license at <https://github.com/akiyamalab/restretto>.

[1] Yanagisawa K.; Kubota R.; Yoshikawa Y.; Ohue M.; Akiyama Y. Effective Protein-Ligand Docking Strategy via Fragment Reuse and a Proof-of-Concept Implementation. *ACS Omega*, doi: 10.1021/acsomega.2c03470. (Epub ahead of print)



# Binding specificity of phosphopeptide recognition domain analyzed by gREST simulation

Suyong Re<sup>1</sup>

suyongre@nibiohn.go.jp

Kenji Mizuguchi<sup>1,2</sup>

kenji@protein.osaka-u.ac.jp

<sup>1</sup> Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition 7-6-8, Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka, 567-0085, Japan

<sup>2</sup> Institute for Protein Research, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan

**Keywords:** Protein-peptide binding, Molecular dynamics simulation, generalized replica-exchange with solute tempering

Protein-protein interactions play an important role in intracellular signal transduction. Protein phosphorylation is common in modulating interacting partners to induce signals of interest. Thus, the binding specificity of phosphopeptide recognition domains is an important subject for understanding cellular function and for therapeutic purpose. Peptide array techniques and available three-dimensional structures of complexes provide a powerful means to determine the binding specificity of phosphopeptide recognition domains. However, the underlying recognition mechanisms remain elusive due to their dynamic and complex nature, making the development of reliable predictive models difficult. Here, we apply the generalized replica-exchange with solute tempering method, gREST [1] implemented in GENESIS [2], which is a generalization of REST/REST2 [3], to analyze the binding mechanism of phosphopeptides by Src homology 2 (SH2) domain. By selecting the phosphopeptide and the binding site residues as the solute region, the protein-peptide interactions are effectively weakened, and many of the 16 replicas showed the binding/unbinding events, which is not possible using conventional molecular dynamics simulations. Details of binding mechanism and possible determinants of specificity will be discussed.

[1] Kamiya, M.; Sugita, Y. *J. Chem. Phys.* 2018, 149, 072304.

[2] Jung, J.; Mori, T. et al., *WIREs Comput. Mol. Science.* 2015, 5, 310-323. Kobayashi, C.; Jung, J. et al., *J. Comput. Chem.* 2017, 38, 2193-2206.

[3] Wang, L. et al. *J. Phys. Chem. B* 2011, 115, 9431–9438. Moors, S. L. C. et al. *J. Chem. Theory Comput.* 2011, 7, 231–237. Terakawa, T. et al. *J. Comput. Chem.* 2011, 32, 1228–1234.

# Dynamical interaction analysis of Remdesivir with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase by MD and FMO calculations

**Shuhei Miyakawa<sup>1</sup>** **Koji Okuwaki<sup>1</sup>**

s181232@hoshi.ac.jp k-okuwaki@hoshi.ac.jp

**Yuma Handa<sup>1,3</sup>** **Takayuki Furuishi<sup>1</sup>** **Etsuo Yonemochi<sup>1</sup>**

d2002@hoshi.ac.jp t-furuishi@hoshi.ac.jp e-yonemochi@hoshi.ac.jp

**Koichiro Kato<sup>2</sup>** **Kaori Fukuzawa<sup>1,3</sup>**

kato.koichiro.957@m.kyushu-u.ac.jp fukuzawa-k@phs.osaka-u.ac.jp

<sup>1</sup> Hoshi Univ., 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8501, Japan

<sup>2</sup> Kyushu Univ., 744 Motoka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395, Japan

<sup>3</sup> Osaka Univ., 1-6 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565-0871, Japan

**Keywords:** SARS-CoV-2, RNA dependent RNA polymerase (RdRp), Molecular Dynamics, Fragment Molecular Orbital Method (FMO)

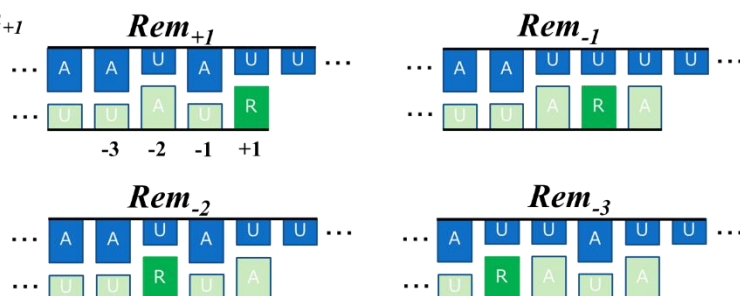
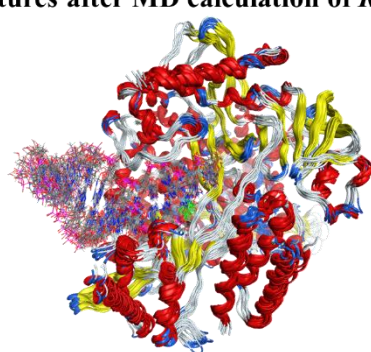
Remdesivir (Rem), one of the COVID-19 therapeutics, is incorporated into the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of the SARS-CoV-2 virus in competition with Adenine and inhibits RNA elongation when located at the position -3 on the RNA recognized by RdRp. In this study, we aim to investigate the detailed molecular mechanism of Rem.

Based on the cryo-EM structure of the RdRp-RNA-Rem complex (PDBID:7BV2), seven structures were generated: five structures in which bases at the positions +1 to -3 of the elongated strand in the RNA duplex were replaced with Rem/Adenine (Rem<sub>+1</sub> ~ Rem<sub>-3</sub>, and A<sub>-3</sub>), a structure in which a cyano group was deleted from Rem in Rem<sub>-3</sub> (Rem'<sub>-3</sub>), and a structure in which Lys593 in Rem<sub>-3</sub> was mutated to Ala (Rem[K593A]<sub>-3</sub>). Then molecular dynamics (MD) calculations using the Amber20 program were performed for 50 ns for each structure. Finally, fragment molecular orbital (FMO) calculations were performed on a total of 70 structures extracted from the MD trajectories using the ABINIT-MP program on the supercomputer Fugaku (hp220143) to analyze the molecular interactions around Rem.

The inter-fragment interaction energy (IFIE) between the complementary strands in the RNA duplex was examined for Rem<sub>+1</sub> to Rem<sub>-3</sub>, and it was confirmed that the hydrogen bonds of base pairs from the position +1 to -2 were disrupted only when Rem was located at the position -3. In the interaction between Rem at the -3 position and the surrounding residues, the cyano group of Rem acquired a cation- $\pi$  interaction with the Lys593. Therefore, we compared the average distance between Rem/Adenine at the -3 position and the Lys593, and found that Rem maintained an interaction with the Lys593 at a distance 0.7 Å shorter than that of Adenine. We compared the IFIE between Rem/Adenine at the -3 position and the Lys593, and found that Rem interacted with the Lys593 about 16.8 kcal/mol more stable than Adenine. The structure of RNA duplex was maintained in Rem'<sub>-3</sub> and Rem[K593A]<sub>-3</sub>.

These results suggest that Rem affects downstream RNA structure by interacting with the Lys593 at position -3, thereby inhibiting RNA elongation.

**Structures after MD calculation of Rem<sub>+1</sub>**



# Analysis of interaction energies for SMAD4 variants by computational science

**Kazuma Harada<sup>1</sup>**

2133310125b@kindai.ac.jp

**Ai Itagaki<sup>1</sup>**

1833310128a@kindai.ac.jp

**Norihito Kawashita<sup>2</sup>**

nkawashita@emat.kindai.ac.jp

<sup>1</sup> Graduate School of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-8502, Japan

<sup>2</sup> Faculty of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi Osaka, 577-8502, Japan

**Keywords:** SMAD4, Fragment Molecular Orbital Method, protein-protein interaction, mutation

TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) is involved in numerous biological processes, including regulation of cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis [1]. SMAD4 (Small Mothers Against Decapentaplegic 4) mediates this TGF- $\beta$  signaling, and genetic mutations in SMAD4 have been associated with many cancers, including pancreatic cancer [2]. We have previously performed interaction analysis of SMAD4 mutants using the fragment molecular orbital (FMO) method [3-4]. In this research, we analyzed the mutations reported subsequently with the addition of pair interaction decomposition analysis (PIEDA) [5].

The crystal structure used in the calculations was obtained from the Protein Data Bank (PDB) as a wild-type homotrimer (PDBID: 1dd1) [6]. Mutations reported to be pathogenic and likely pathogenic in ClinVar were introduced the wild-type structure, followed by structure preparation and optimization by MOE. FMO calculations were performed on these structures and compared before and after mutation introduction using IFIE and PIEDA. ABINIT-MP was used for FMO calculations, and FMO2-MP2/6-31G\* was used as the calculation level.

As a result of comparing the interaction energies for the Arg361 mutants, All five mutations reported in ClinVar were destabilized by loss of hydrogen bonding with Asp537 on adjacent strands, suggesting that they had a profound effect on trimerization. Structural comparison of mutations within the monomer revealed that Asp351His is destabilized by the loss of hydrogen bond with Arg361 and SH-O interaction with Cys363, which may affect the stability of the monomer.

This research was conducted within the activities of the FMO drug design consortium (FMODD); RIKEN R-CCS Fugaku was used for the FMO calculations (hp220143).

[1] Nakao, A.; *et al.*, TGF- $\beta$  receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4, *The EMBO Journal*, **1997**, 16(17), 5353-5362.

[2] Ming, Z.; *et al.*, The role of TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling in cancer, *Int. J. Biol.Sci.*, **2018**, 14(2), 111-123.

[3] Itagaki A.; *et al.*, The 64th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, Presentation No. O3-3.

[4] Kitaura, K.; *et al.*, Pair interaction molecular orbital method: an approximate computational method for molecular interactions, *Chem Phy Lett.*, **1999**, 312, 319-324.

[5] Tsukamoto, T.; *et al.*, Implementation of Pair Interaction Energy Decomposition Analysis and Its Applications to Protein-Ligand System, *J. Comput. Chem.Jpn.*, **2015**, 14(1), 1-9.

[6] Bin, Q.; *et al.*, Crystal structure of a transcriptionally active Smad4 fragment, *Structure.*, **1999**, 7,1493-1503.

# Interaction analysis of 14-3-3 and p53 using fragment molecular orbital method

**Tatsunori Miyajima**<sup>1</sup>  
2133310123b@kindai.ac.jp

**Midori Takimoto-Kamimura**<sup>2</sup>  
kamimura@cbi-society.org

**Norihito Kawashita**<sup>3</sup>  
nkawashita@emat.kindai.ac.jp

- 1 Graduate School of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-8502, Japan
- 2 Quantum-Structural Life Science Laboratories, CBI Research Institute, Kyowa Create Dai-ichi build 3F, 3-11-1 Shibaura, Minato, Tokyo, 1008-0023 Japan
- 3 Faculty of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-8502, Japan

**Keywords:** 14-3-3, p53, Fragment Molecular Orbital Method

14-3-3 $\sigma$  is associated with several types of cancer and down-regulates malignancy. [1] 14-3-3 $\sigma$  is a positive regulator of p53, one of the tumor suppressor proteins, and protects p53 from proteasome degradation by MDM2 and increases transcriptional activity of p53. [2-3]

In this study, we performed interaction analysis of 14-3-3 and p53 complexes with stabilizing ligand by fragment molecular orbital (FMO) method to provide important information for the design of PPI stabilizers. 14-3-3 $\sigma$  is associated with several types of cancer and down-regulates malignancy.

The 22 crystal structures of structure of 14-3-3 and p53 complex with stabilizing ligand in the literature [4] were downloaded from Protein Data Bank (PDB). Structural preparation and optimizations were performed using MOE. We also prepared the complexes that was not registered in the PDB by MOE Dock. FMO calculations were performed for the structures and the inter-fragment interaction energies (IFIE) and pair interaction decomposition analysis (PIEDA) between each residue and inhibitor were calculated. ABINIT-MP was used for the FMO calculation, and MP2/6-31G\* was used as the calculation level.

FMO calculations indicated that the amidine group, which is a common structure of ligand, has a large electrostatic interaction energy with residues in the 14-3-3 pocket. Structural analysis confirmed that the amidine group strongly interact with each other by forming salt bridges and hydrogen bonds. PIEDA also suggest that the structures with calculated the dispersion energies with CYS38 and the electrostatic interaction energies with ASP215 in 14-3-3 strongly interact with ligand. Therefore, it is considered that designing ligands to have these interactions will make them more stable stabilizers. In the interaction between 14-3-3 and p53, it was confirmed that the energy was significantly different by the conformational changes of charged amino acids such as LYS382 and ASP391 in p53.

This research was done in activities of the FMO drug design consortium (FMOODD). For FMO calculations, RIKEN R-CCS Fugaku were used (hp210130, 220143 quota).

- [1] Mhawech, P.; 14-3-3 proteins—an update, *Cell Res*, **2005**, 15, 228–236.
- [2] Yang, H.-Y.; *et al.*, 14-3-3 Positively Regulates p53 and Suppresses Tumor Growth, *Mol. Cell. Biol.*, **2003**, 23, 12.
- [3] Rayburn, E.; *et al.*, Recent Advances in Validating MDM2 as a Cancer Target, *ACAMC*, **2009**, 9, 882–903.
- [4] Guillory, X.; *et al.*, Fragment-based Differential Targeting of PPI Stabilizer Interfaces, *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 6694–6707.

# Comparison of conformer models in PDB structure using Fragment Molecular Orbital Method

**Yuuki Okayama**<sup>1</sup>  
2133310124j@kindai.ac.jp

**Norihito Kawashita**<sup>1,2</sup>  
nkawashita@emat.kindai.ac.jp

<sup>1</sup> Graduate School of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-8502, Japan

<sup>2</sup> Faculty of Science and Engineering, Kindai University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-8502, Japan

**Keywords:** Protein Data Bank, Conformer, Fragment Molecular Orbital Method, Protein modeling

We are currently performing Fragment Molecular Orbital (FMO) Method [1] calculations on high-resolution crystal structure data registered in the PDB, and the problem of conformer model selection has arisen. When selecting conformers, modeling software usually reads the one with the highest occupancy as conformer A. However, we found that some structures registered in the PDB destabilize the energy of the calculation results when Conformer A is selected. Therefore, we performed FMO calculations on several high-resolution crystal structure data to identify differences in molecular stability between conformer combinations.

In this study, the high-resolution structure (PDB ID: 1W0N) [2] of the calcium-dependent carbohydrate-binding module (CBM36) was used to analyze the difference in molecular energy due to conformational selection.

The crystal structure of CBM36 was downloaded from Protein Data Bank (PDB), and four conformer combinations of Ile12 and Glu128 (A-A, A-B, B-A, and B-B) were prepared. Structural modifications and optimizations were performed using MOE2020 (CCG Inc.). FMO calculations were performed for the created structures and the inter-fragment interaction energies (IFIE) and the energy components by pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA) [3] between Ile12 and Glu128 were calculated. ABINIT-MP was used as the FMO calculation, and FMO2-MP2/6-31G was used as the calculation level.

As a results of the FMO calculations, the interaction energies are very unstable in the structure between conformer A. This is because the closest atomic distance between conformer A is 2.0 Å. Comparing the Ile12-Glu128 interaction energies in the other three models showed that only conformer A-B are stabilized. Thus, it was found that the appropriate selection of conformers should be made when performing the calculations.

This research was done in activities of the FMO drug design consortium (FMODD). For FMO calculations, RIKEN R-CCS Fugaku was used (hp220143 quota).

- [1] K. Kitaura, *et al*, Fragment molecular orbital method: use of approximate electrostatic potential, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 318(6), 614-618.
- [2] Sheelan J. T., *et al*, Ab Initio Structure Determination and Functional Characterization of CBM36: A New Family of Calcium dependent Carbohydrate Binding Modules., *Structure*, **2004**, 12(7), 1177-1187.
- [3] K. Kitaura, *et al*, Pair interaction energy decomposition analysis, *J. Comput. Chem.*, **2007**, 28, 475-480.



# Free Energy Perturbation Method in GENESIS

**Hiraku Oshima**<sup>1</sup>  
 hiraku.oshima@riken.jp

**Yuji Sugita**<sup>1,2,3</sup>  
 sugita@riken.jp

- <sup>1</sup> Laboratory for Biomolecular Function Simulation, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Integrated Innovation Building 7F, 6-7-1 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan
- <sup>2</sup> Theoretical Molecular Science Laboratory, RIKEN Cluster for Pioneering Research, 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan
- <sup>3</sup> Computational Biophysics Research Team, RIKEN Center for Computational Science, Integrated Innovation Building 7F, 6-7-1 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan

**Keywords:** Molecular dynamics, GENESIS, Free energy perturbation, Protein-ligand binding free energy

Accurate predictions of protein-ligand binding affinities have been a central challenge in in-silico drug design to reduce the total cost and time required for drug development. The free energy perturbation (FEP) method based on the all-atom molecular dynamics (MD) simulation is one of the most essential tools to predict the binding affinity and solubility of ligands with high accuracy. We implemented the FEP method to MD software “GENESIS” [1]. FEP in GENESIS can predict relative and absolute binding affinities as well as relative and absolute solvation free energies with high accuracy [2,3]. We also proposed a modified FEP scheme by introducing non-uniform scaling parameters into Hamiltonian [4]. Modified FEP greatly improves the computational performance, which is marked for large biomolecular systems. Here we introduce the FEP functions in GENESIS and discuss about the applicability of modified FEP to drug discovery on supercomputer “Fugaku”.

[1] <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>

[2] Oshima, H.; Re, S.; Sugita, Y.; *J. Chem. Inf. Model.*, **2020**, *60*, 5382-5394.

[3] Kim, S.; Oshima, H.; Zhang, H.; Kern, N. R.; Re, S.; Lee, J.; Roux, B.; Sugita, Y.; Jiang, W.; Im, W.; *J. Chem. Theory Comput.*, **2020**, *16*, 7207-7218.

[4] Oshima, H.; Sugita, Y.; *J. Chem. Inf. Model.*, **2022**, *62*, 2846–2856.

# Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of large cyclic peptides by molecular dynamics simulations

**Masatake Sugita**<sup>1</sup>  
sugita@bi.c.titech.ac.jp

**Takuya Fujie**<sup>1</sup>  
fujie@bi.c.titech.ac.jp

**Keisuke Yanagisawa**<sup>1</sup>  
yanagisawa@c.titech.ac.jp

**Masahito Ohue**<sup>1</sup>  
ohue@c.titech.ac.jp

**Yutaka Akiyama**<sup>1</sup>  
akiyama@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Computer Science, School of Computing, Tokyo Institute of Technology, W8-76, 2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo, 152-8550, Japan

**Keywords:** Cyclic peptides, Membrane permeability, Molecular dynamics

Poor membrane permeability is the biggest bottleneck hindering successful drug discovery based on cyclic peptides. Therefore, the development of computational methods that can predict membrane permeability and support elucidation of the membrane permeation mechanism of drug candidate peptides is eagerly awaited. In this study, we developed a protocol to simulate the behavior in membrane permeation steps and estimate the membrane permeability, especially for large cyclic peptides which are prone to achieve high affinity with the target.[1] This protocol requires the use of more realistic membrane model than a single-lipid phospholipid bilayer. To select a membrane model, we first analyzed the effect of cholesterol concentration in the model membrane on the potential of mean force and hydrogen bonding networks along the direction perpendicular to the membrane surface as predicted by molecular dynamics simulations using cyclosporine A. These results suggest that a membrane model containing 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and 40 or 50 mol% cholesterol was suitable for predicting the permeation process. To validate the efficiency of our protocol the membrane permeability of 18 10-residue peptides were predicted. The total calculation in this study took approximately 860 thousand GPU hour using NVIDIA P100 GPUs. Correlation coefficients of  $R > 0.8$  between the experimental and calculated permeability values were obtained. The results of this study demonstrate that the lipid membrane is not just a medium, but also among the main factors determining the membrane permeability of molecules. The computational protocol proposed in this study and the findings obtained on the effect of membrane model composition will contribute to build a schematic view on the membrane permeation process. Furthermore, the results of this study will eventually aid the elucidation of design rules for peptide drugs with high membrane permeability.

[1] Sugita, M.; Fujie, T.; Yanagisawa, K.; Ohue, M.; Akiyama, Y. Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of cyclic peptides by molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Under review

# Molecular Dynamics Study of 3D-DS dimerization process of Cyt *c*

**Shimoyama Hiromitsu**  
simoyama@ccs.tsukuba.ac.jp

**Shigeta Yasuteru**  
shigeta@ccs.tsukuba.ac.jp

Center for Computational Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, 305-8577, Japan

**Keywords:** Molecular Dynamics, 3D-DS, Free-energy analysis

The 3-dimensional domain swapping (3D-DS) is a phenomenon where multiple proteins form unique complexes by donating part of their domains each other [1,2]. One of the characteristic points of 3D-DS is that the formed 3D-DS complexes are rather stable because the inter-protein interaction is the same as the intra-protein one in their monomer structure. Then, 3D-DS is possibly utilized to make an artificial protein complex to regulate, combine, encourage or discourage their functions and activities. 3D-DS formation occurs when denatured monomers by alcohol or salt refold by dilution. However, its detailed formation process is not so well understood.

In this study, 3D-DS formation process of the cytochrome *c* (cyt *c*) complex as shown in Fig. 1 was studied by molecular dynamics simulations with a coarse-grained (CG) model and the smoothed Wang-Landau (SWL) method [3]. As the distance of the two cyt *c* monomer plays a critical role in forming their complex, the 1- (energy) and 2-dimensional SWL-MD (energy and gyration radius) are applied to enhance the conformational sampling. In Fig. 2, obtained trajectories by the conventional CG simulation and 1D and 2D SWL simulations are mapped onto the subspace spanned by root-mean-square deviations (RMSDs) from monomer A/B structures indicating the sampling efficiency of each method. Although 3D-DS region is the lower left corner, the conventional CG did not sample this region. On the other hand, 1D and 2D SWL simulations can sample the 3D-DS structures. As an example, the sampled CG model was superimposed with the crystal structure (see figure legend in detail). The model fit well with the crystal structure, indicating the robustness of our SWL method. The results of a free-energy analysis will be explained in the presentation.

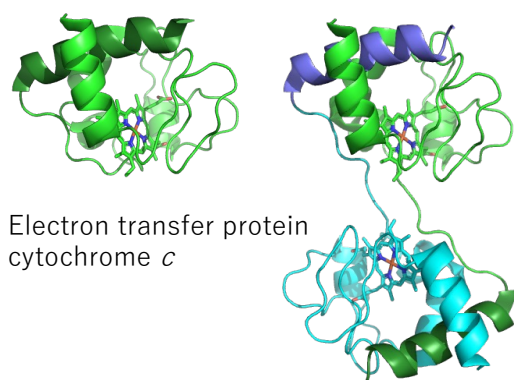


Fig. 1 Monomer and 3D-DS dimer structure of cyt *c*, where blue and cyan colors indicate chain A and light and deep green ones chain B, respectively.

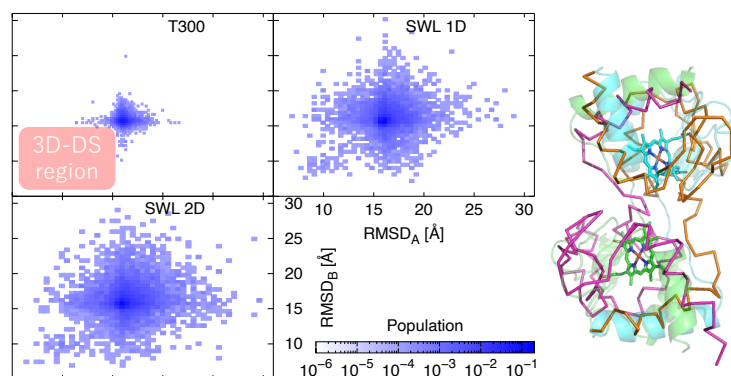


Fig. 2 Population of the samples on the  $\text{RMSD}_{A/B}$  plane;  $\text{RMSD}_{A/B}$  is RMSD of the monomer A/B with respect to the 3D-DS structure (PDB ID: 3NBS). Right panel shows the most similar structure to the 3D-DS structure obtained from MD simulation.

**Reference:** [1] Margoliash, E. *Lustgarten, J. J. Biol. Chem.* **237**, 3397–3405 (1962), [2] Hirota, S. *et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**(29), 12854–12859 (2010), [3] Shimoyama, H. *et al., J. Chem. Phys.*, **134**(2), 024109 (2010), [4] Shimoyama, H. and Shigeta, Y. *Life*, **11**(11), 1241 (2021)

# Complex model of the bile acid transporter NTCP and binding peptides involved in the HBV infection explored by molecular dynamics simulation

**Toru Ekimoto<sup>1</sup>**

ekimoto@yokohama-cu.ac.jp

**Kenichiro Yamamoto<sup>1</sup>**

w225434g@yokohama-cu.ac.jp

**Tsutomu Yamane<sup>2</sup>**

tsutomu.yamane@riken.jp

**Sam-Yong Park<sup>1</sup>**

park@yokohama-cu.ac.jp

**Mitsunori Ikeguchi<sup>1,2</sup>**

ike@yokohama-cu.ac.jp

<sup>1</sup> Graduate School of Medical Life Science, yokohama City University, 1-7-29 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0045, Japan

<sup>2</sup> Center for Computational Science, RIKEN, 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0045, Japan

**Keywords:** hepatitis B virus, sodium taurocholate cotransporting polypeptide, preS1, Mycludex B, cyclosporine A, molecular dynamics simulation

Hepatic diseases involved in the infection of hepatitis B virus (HBV) are one of the worldwide issues of health [1]. In the cellular entry process of HBV, the N-terminal myristoylated preS1 domain (myr-preS1) of the viral large protein interacts with sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), i.e., NTCP acts as both a bile acid transporter and a receptor of the HBV entry [2]. Therefore, NTCP is a pharmaceutical target, and its inhibitors, such as small compounds, a peptide drug mimicking myr-preS1 called MycludexB, and a cyclic peptide cyclosporine A (CsA) and CsA derivatives, have been approved and developed [1,3]. In 2022, the structure of human NTCP has been solved for the first time using cryo-EM technique [4,5]. The structure adopts an outward-facing state, and a hole is formed. However, in complexes with myr-preS1 or Mycludex B, the binding peptide were unresolved, and therefore, the complex structure and interaction modes were still unknown. Since the binding peptide is flexible and is presumed to be non-resolving due to its dynamic binding mode, a method that is capable for searching dynamic binding modes, such as molecular dynamics (MD) simulation, will be effective. In this study, using MD simulation, complex structure model of NTCP and binding peptides was explored. The regions of NTCP in contact with myr-preS1, Mycludex B, and CsA were analyzed from the complex model. The NTCP residues with high frequency of contacts were essentially identical to the regions experimentally shown to be important for the HBV infection.

- [1] Zakrzewicz, D.; Geyer, J. Multitasking Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) as a drug target for HBV infection: from protein engineering to drug discovery, *Biomedicines*, **2022**, 10, 196.
- [2] Yan, H.; *et al.*, Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*, **2012**, 1, e00049.
- [3] Watashi, K.; *et al.*, Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), *Hepatology*, **2014**, 59, 1726-1737.
- [4] Park, J-H; *et al.*, Structural insights into the HBV receptor and bile acid transporter NTCP, *Nature*, **2022**, 606, 1027-1031.
- [5] Asami, J.; *et al.*, Structure of the bile acid transporter and HBV receptor NTCP, *Nature*, **2022**, 606, 1021-1026

# MAXS for 3D molecular visualization of human antibody conformational changes

**Takashi Matsumoto**<sup>1</sup>  
[t-matumo@rigaku.co.jp](mailto:t-matumo@rigaku.co.jp)

**Akihito Yamano**<sup>1</sup>  
[yamano@rigaku.co.jp](mailto:yamano@rigaku.co.jp)

**Takashi Sato**<sup>1</sup>  
[satow@rigaku.ac.jp](mailto:satow@rigaku.ac.jp)

<sup>1</sup> Rigaku Corporation, 3-9-12 Matsubara-cho, Akishima-shi, Tokyo 196-8666, Japan

**Keywords:** solution scattering, MAXS, conformational change, flexibility

Biopharmaceuticals, especially antibody drugs, have been increasing their use and presence. While they have the advantage of higher specificity and lesser side effects, they have the disadvantage of expensive development and production costs. Moreover, maintaining and controlling their quality is more difficult since they consist of extensive protein moieties with a complex molecular nature. The complexities come from both chemical and physical characteristics and also their heterogeneities. The chemical heterogeneities come from spontaneous degradation; charge variants are one of them, and biochemical heterogeneity is like sugar chain variation. Such chemical characteristics have been well assigned and controlled; however, the rapid expansion of novel modalities is becoming more challenging to develop analytical methods for novel antibody-based drugs.

In contrast, most analytical methods for physical characterizations tolerate the varieties in those novel modalities. However, many of those are time and sample-requiring processes. Moreover, the results are challenging to manage and limited in use, such as monitoring the identities because the essential information for physical properties, the three-dimensional structures, are unavailable. X-ray crystallography and single particle cryo-EM observation are the established methods to explore the tertiary structure of biomolecules. However, those results are from some extreme conditions, may be affected by crystallization or freezing, and are experimentally selected from a specific group of the original ensemble. Those limitations come from the flexible nature of biomolecules. Especially antibodies are highly flexible, mainly between Fab-Fc domains and essential sugar chains, making crystallization of whole antibody molecules unrealistic and/or limited insight from frozen snapshots.

It is undoubtedly of great help in developing novel modalities, their CMC studies, and quality control; once we had a method to visualize the flexible biomolecules avoiding prerequisites and specific requirements. X-ray solution scattering experiments have been utilized to analyze structures and conformational changes. In those experiments, scattering data within a small-angle region are widely used and thus called SAXS (Small Angle X-ray Scattering). The SAXS experiments often focus on macroscopic shapes and sizes of the molecules. In principle, the scattering data among the higher region contains detailed structural information; thus, we could obtain much information; for example,  $q$  values around 0.30 to 0.65 Å<sup>-1</sup> reflect distances between domains, secondary structure components, and/or adjunct chemical groups in ADCs. The experiments should give us a novel picture of complex molecular behaviors as well as conformational changes of flexible biomolecules.

In the above background, we are substantially working on the molecular visualization of medicinal macromolecules utilizing extensive SAXS data reaching the sub-WAXS region. We abbreviate it as MAXS, Middle Angle X-ray Scattering. As shown in our presentation, MAXS experiments give us novel and valuable information that could lead to the molecular design and processing of antibody drugs. In this presentation, as the first step of our work, we will discuss the solution structure analysis of human IgG that revealed significant differences between the solution and crystalline states, as well as a novel observation of its flexibility. We also discuss the effects of the sugar chain moiety in the Fc region on the structural nature of human IgG.

# CrotBiopsy: New methods for evaluation of lung inflammation

**YASUHIRO YOSHIDA**<sup>1</sup>

[freude@med.uoeh-u.ac.jp](mailto:freude@med.uoeh-u.ac.jp)

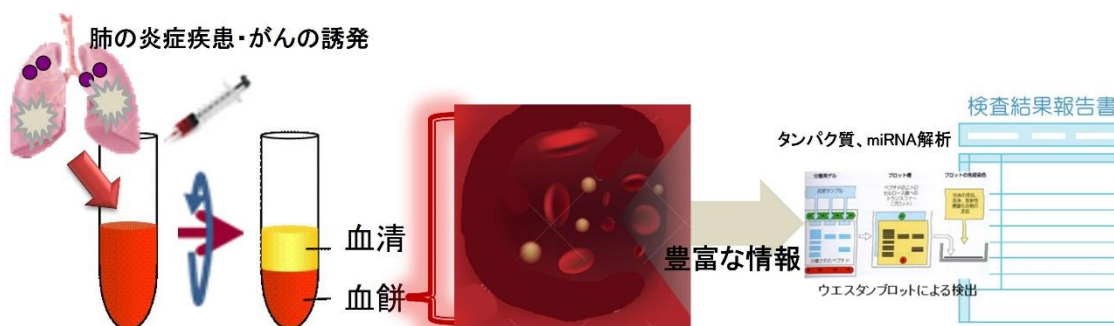
**Duo WANG<sup>1</sup> Zirui ZENG<sup>1</sup> Mengyue SHEN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> University of Occupational and Environmental Health, Japan. Iseigaoka 1-1, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807-0804, Japan

**Keywords:** CrotBiopsy, serum, lung inflammation, bleomycin

In general, laboratory methods for assessing health effects rely heavily on blood tests. However, the amount of sample used in the test is limited, and since it is only for the liquid factor, the data obtained is also limited. Furthermore, there are often various limitations when collecting samples, and repeated sample collection from the same patient should be avoided. Therefore, we proposed a testing method that focuses on clots that are discarded as precipitates during serum preparation. An advantage of using a clot biopsy is that both the protein contained in the clot and the industrial waste discarded during serum preparation can be used.

In this study, we succeeded in detecting NF- $\kappa$ B as an activation marker in a mouse model of bleomycin-induced pulmonary inflammation by preparing clot lysates. These results strongly suggested that the clotbiopsy method would be a useful method for assessing biological effects.



# Development of FMO DB and Auto-FMO protocol through 2022

**Chiduru Watanabe**<sup>1</sup>  
chiduru.watanabe@riken.jp

**Daisuke Takaya**<sup>2</sup>  
takaya-d@phs.osaka-u.ac.jp

**Kikuko Kamisaka**<sup>1</sup>  
kikuko.kamisaka@riken.jp

**Teruki Honma**<sup>1</sup>  
honma.teruki@riken.jp

<sup>1</sup> RIKEN BDR, 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan

<sup>2</sup> Osaka Univ., 2-8 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

**Keywords:** FMO, database, structure preparation, interaction energy analysis

Elucidating biomolecular interactions such as protein–ligand, protein–protein, and nucleic acid interactions is essential for structure-based drug discovery. Our group has been focusing on quantum mechanics (QM), which incorporates the effects of donating and withdrawing electrons and can appropriately deal with the CH/ $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$ , and cation/ $\pi$  interactions. Fragment molecular orbital (FMO) method [1] enables us to perform *ab initio* QM calculations for large biomolecules efficiently. The benefit of this fragmentation scheme is the availability of inter-fragment interaction energy (IFIE) and pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA).

Since 2014, we have performed the FMO calculations for various drug targets (e.g., kinase, nuclear receptor, protease, protein-protein interaction, and COVID-19) as the activities of the FMO drug design (FMODD) consortium. To accumulate the FMO data, we developed an FMO database (FMO DB) and an automated FMO calculation (Auto-FMO) protocol [2,3]. First, FMO DB has already completed its basic design and is currently working on extending its analysis capabilities to make it more user-friendly. While only individual entry data could be analyzed in the past, we are working to enable IFIE/PIEDA analysis for a series of related data, such as tens to hundreds of FMO calculations based on molecular dynamics snapshots [4], in a batch. In addition, a function to generate an interaction energy diagram between fragments is under development. Next, the Auto-FMO protocol has also been developed by BIOVIA Pipeline Pilot and MOE software as a primary type. Currently, we are working on developing an Auto-FMO protocol in a configuration using free software such as python and Amber Tools. The protocol was validated using X-ray crystal structure data already registered with FMO DB and AlphaFold2 model structures, which are in high demand these days. The goal is to construct a system that allows computational experts and not experts, such as experimental researchers, to perform FMO calculations and analyze IFIE/PIEDA efficiently.

## Acknowledgement

The authors thanks Dr. Kazumi Tsuda, Mr. Daisuke Murayama, Dr. Shu Koyama, and Dr. Tomoharu Isobe of Science & Technology Systems, Inc., Japan for technical support. This research was done in activities of FMO Drug Design Consortium, <https://fmodd.jp/top-en/>. The results of FMO calculations were obtained using the Fugaku (project IDs: hp220143 and ra000017) and HOKUSAI (ID: Q22306).

## Reference

1. K. Kitaura *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 313, 701–706.
2. C. Watanabe *et al.*, *CBI J.*, **2019**, 19, 5–18.
3. D. Takaya *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.*, **2021**, 61, 777–794.
4. K. Takaya *et al.*, *J. Comput. Chem.*, **2022**, 43, 1362–1371.

# Hit Identification for SARS-CoV-2 Main Protease Using Convolutional Neural Network

**Nobuaki Yasuo**<sup>1</sup>  
yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp

**Hiroshi Yoda**<sup>2</sup>

**Masakazu Sekijima**<sup>2</sup>  
sekijima@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics (TAC-MI), Tokyo Institute of Technology, S6-404, Ookayama 2-12-1, Meguro-ku, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, 4259-J3-23 Nagatsutacho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa, 226-8501, Japan

**Keywords:** Virtual screening, Ligand docking, Machine learning, SARS-CoV-2

Docking-based virtual screening is widely applied in drug discovery campaigns. Visual inspection of binding modes is frequently used to filter out false positive-like docking results[1, 2]. In this study, we propose a convolutional neural network-based virtual screening method named VisINet (Visual Inspection Network). VisINet predicts whether a ligand binds to the target protein by images that is taken from docking pose using PyMOL. We also performed virtual screening to find hit compounds of SARS-CoV-2 Main Protease.

[1] Fischer, A.; Smieško, M.; Sellner, M.; Lill, M. A. Decision Making in Structure-Based Drug Discovery: Visual Inspection of Docking Results. *Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, *64* (5), 2489–2500.

[2] Singh, K.; Cooposamy, R. M.; Gumede, N. J.; Sabiu, S. Computational Insights and in Vitro Validation of Antibacterial Potential of Shikimate Pathway-Derived Phenolic Acids as Nora Efflux Pump Inhibitors. *Molecules* **2022**, *27* (8), 2601.



# Evaluating Computer-assisted Single-step Retrosynthesis: How Significant are Recent Improvements?

**Haris Hasic**<sup>1,2</sup>  
haris.hasic@elix-inc.com

**Takahiro Inoue**<sup>1</sup>  
takahiro.inoue@elix-inc.com

**Tatsuya Okubo**<sup>1</sup>  
tatsuya.okubo@elix-inc.com

**Takashi Ishida**<sup>2</sup>  
ishida@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Elix Inc., Daini Togo Park Building 3F, 8-34 Yonbancho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0081, Japan

<sup>2</sup> Department of Computer Science, School of Computing, Tokyo Institute of Technology, W8-85, 2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552, Japan

**Keywords:** Machine Learning – AI Method Development, Synthetic Pathway Prediction

Computer-assisted synthesis grew to become one of the most active fields in chemoinformatics, with scientists all over the globe frequently introducing new and improved approaches. In recent years, the research focus shifted towards the retrosynthesis technique concepts of transforming the target compound into less complex precursor compounds. The improvement of the single-step retrosynthesis mechanism (*i.e.*, the disconnection suggestion procedure within the route planning strategy) is among the most popular objectives. However, none of the recent improvements proved to be a robust enough foundation to establish a practically applicable, standalone solution.

The current practices in modelling the problem of single-step retrosynthesis might conceal a hard ceiling on performance, but it is impossible to know because of insufficient chemical reaction data. Nevertheless, analyzing the current state-of-the-art more rigorously using available open-source datasets could help to shed more light on that question. Thus, the purpose of this research is to consolidate, analyze and discuss the significance of the recent frequent improvements in the field of computer-assisted single-step retrosynthesis.

First, the Top-3 template-based [1-3] and the Top-3 template-free [4-6] single-step retrosynthesis approaches as of July 2022 are implemented and adjusted to customized open-source chemical reaction datasets. Secondly, the performance of these approaches is analyzed using various metrics and statistical significance tests. Finally, using the acquired results, the impact of each of these approaches is illustrated, thereby consolidating the best practices for the analysis and evaluation of future research in this field.

- [1] Dai, H.; Li, C.; Coley, C. W.; Dai, B. W.; Song, L. Retrosynthesis Prediction with Conditional Graph Logic Network, *Advances in Neural Information Processing Systems*, **2019**, 32.
- [2] Somnath, V. R.; Bunne, C.; Coley, C. W.; Krause, A. W.; Barzilay, R. Learning Graph Models for Retrosynthesis Prediction, *Advances in Neural Information Processing Systems*, **2021**, 34, 9405-9415.
- [3] Chen, S.; Jung, Y. Deep Retrosynthetic Reaction Prediction using Local Reactivity and Global Attention, *JACS Au*, **2021**, 1, 10, 1612-1620.
- [4] Tetko, I. V.; Karpov, P.; Van Deursen, R.; Godin, G. State-of-the-Art Augmented NLP Transformer Models for Direct and Single-step Retrosynthesis, *Nature Communications*, **2020**, 11, 5575-5586.
- [5] Ucak, U. V.; Ashyrmamatov, I.; Ko, J.; Lee, J. Retrosynthetic Reaction Pathway Prediction through Neural Machine Translation of Atomic Environments, *Nature Communications*, **2022**, 13, 1186-1196.
- [6] Zhong, Z.; *et al.* Root-aligned SMILES: A Tight Representation for Chemical Reaction Prediction, *arXiv:2203.11444v4 [cs.LG]*, **2022**.

## Developing a network-based combination therapy approach for complex diseases

**Midori Iida**<sup>1</sup>

redgreen@bio.kyutech.ac.jp

**Yurika Kuniki**<sup>2</sup>

c401703080@tokushima-u.ac.jp

**Kenta Yagi**<sup>3</sup>

yagi.kenta@tokushima-u.ac.jp

**Mitsuhiro Goda**<sup>2,4</sup>

mgoda@tokushima-u.ac.jp

**Satoko Namba**<sup>1</sup>

namba.satoko775@mail.kyutech.jp

**Jun-ichi Takeshita**<sup>5</sup>

jun-takeshita@aist.go.jp

**Ryusuke Sawada**<sup>1</sup>

sawad330@bio.kyutech.ac.jp

**Michio Iwata**<sup>1</sup>

iwata121@bio.kyutech.ac.jp

**Yoshito Zamami**<sup>2,6</sup>

zamami-y@okayama-u.ac.jp

**Keisuke Ishizawa**<sup>2,3,4</sup>

ishizawa@tokushima-u.ac.jp

**Yoshihiro Yamanishi**<sup>1</sup>

yamani@bio.kyutech.ac.jp

<sup>1</sup> Kyushu Institute of Technology, Iizuka, Fukuoka 820-8502, Japan

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

<sup>3</sup> Clinical Research Center for Developmental Therapeutics, Tokushima University Hospital, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

<sup>4</sup> Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

<sup>5</sup> Research Institute of Science for Safety and Sustainability, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Tsukuba, Ibaraki 305-8569, Japan

<sup>6</sup> Department of Pharmacy, Okayama University Hospital, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

**Keywords:** Combination therapy, Cancer, Network medicine, Interactome, Transcriptome

Combination therapy, a treatment modality that combines two or more therapeutic drugs, has become the standard treatment for complex diseases—however, the discovery of drug combinations relies on serendipity by clinical experience and intuition [1]. A network-based approach allows us to discover efficient drug combination by quantifying the network-based relationship between drug targets and disease proteins in the human protein–protein interactome [2]. However, conventional methods do not take into account changes in gene expression due to drug administration, resulting in low prediction accuracy. In this study we developed a network-based method to predict synergistic drug effects by integrating interactome and transcriptome data. The proposed method outperformed the previous methods in terms of higher prediction accuracy for several cancers. To validate the prediction results by our proposed method, we carried out in vitro cell surviving assays. The results showed that more than half of the top 20 predicted drug pairs had synergistic effects on the cell survival. Pathway enrichment analysis demonstrated several biological pathways are enriched with the genes used for prediction, suggesting that those pathways contribute to the synergistic effect. This approach allows us to identify drug combinations for complex diseases, offering a powerful methodology to find efficacious combination therapies.

[1] Prasad, S.; Gupta, S. C.; Aggarwal, B. B. Serendipity in Cancer Drug Discovery: Rational or Coincidence? *Trends in Pharmacological Sciences*, **2016**, 37 (6), 435–450.

[2] Cheng, F.; Kovács, I. A.; Barabási, A. L. Network-Based Prediction of Drug Combinations. *Nature Communications*, **2019**, 10 (1).

# Prediction of Protein Binding Region on RNA with Transformer and Attention Augmentation

**Takayuki Kimura**<sup>1</sup>

kimura.t.bf@m.titech.ac.jp

**Nobuaki Yasuo**<sup>2</sup>

yasuo@cbi.titech.ac.jp

**Masakazu Sekijima**<sup>1</sup>

sekijima@c.titech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

<sup>2</sup> Academy for Convergence of Materials and Informatics, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 152-8550, Japan

**Keywords:** RNA-protein binding prediction, Transformer, Statistical potential

RNA-protein interaction is important in post-transcriptional regulations [1]. However, the size of public databases is limited [2], and the cost of experimental approaches [3] is not low. Therefore, computational prediction is necessary that predicts RNA-protein binding. The computational model's evolution is nevertheless insufficient [4]. For example, accurate prediction models for protein binding regions in RNA have not been reported yet. In this study, we developed a Transformer model [5] that predicts a protein binding region (101 nt). We adopted cross-attention module architecture [6] and used statistical potential [7] as prior knowledge to augment the attention weights [8]. The cross-attention module can generate feature vectors from the perspectives of both the RNA and the protein. The test AUROC was higher than a baseline model of bidirectional-LSTM and existing models. We also confirmed the effect of attention augmentation with statistical potential on the binding prediction.

- [1] Hentze MW.; Castello A.; Schwarzl T.; Preiss T, *A brave new world of RNA-binding proteins, Nature reviews Molecular cell biology*, **2018**, 19, 327-41.
- [2] ENCODE Project Consortium, *An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome, Nature*, **2012**, 489, 57.
- [3] Van Nostrand, E.L.; Pratt, G.A.; Shishkin, A.A.; Gelboin-Burkhart, C.; Fang, M.Y.; Sundararaman, B.; Blue, S.M.; Nguyen, T.B.; Surka, C.; Elkins, K. and Stanton, R, *Robust transcriptome-wide discovery of RNA-binding protein binding sites with enhanced CLIP (eCLIP), Nature methods*, **2016**, 13, 508-514.
- [4] Wei J.; Chen S.; Zong L.; Gao X.; Li Y, *Protein–RNA interaction prediction with deep learning: structure matters, Briefings in bioinformatics*, **2022**, 23, bbab540.
- [5] Vaswani A.; Shazeer N.; Parmar N.; Uszkoreit J.; Jones L.; Gomez AN.; Kaiser Ł.; Polosukhin I, *Attention is all you need, Advances in neural information processing systems*, **2017**, 30.
- [6] Koyama K.; Kamiya K.; Shimada K, *Cross attention DTI: Drug-target interaction prediction with cross attention module in the blind evaluation setup, 19th International Workshop on Data Mining in Bioinformatics*, **2020**, BIOKDD, San Diego
- [7] Kimura T.; Yasuo N.; Sekijima M.; Lustig B, *Statistical potentials for RNA-protein interactions optimized by CMA-ES, Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **2022**, 110, 108044.
- [8] Maziarka Ł.; Danel T.; Mucha S.; Rataj K.; Tabor J.; Jastrzębski S, *Molecule attention transformer, arXiv preprint arXiv*, **2020**, 2002.08264.

# Molecular Generation using Sequence-based Transformer Generative Adversarial Network

Chen Li<sup>1</sup>

li260@bio.kyutech.ac.jp

Yoshihiro Yamanishi<sup>1</sup>

yamani@bio.kyutech.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Bioscience and Bioinformatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology, 680-4 Kawazu, Iizuka, Fukuoka, 820-8502, Japan

**Keywords:** Transformer, Deep generative model, Reinforcement learning, Molecular generation

Generating molecules with the desired chemical properties from scratch is a challenging task in de novo drug design. Deep generative models such as variational autoencoder (VAE) and generative adversarial network (GAN) have been receiving much attention in recent years. In deep generative models, molecules are usually represented as molecular graphs and simplified molecular-input line-entry system (SMILES) strings. In previous work, a Transformer-based objective-reinforced GAN (TransORGAN) [1] was proposed to generate molecules with desired chemical properties using SMILES strings. The generator of TransORGAN is a transformer architecture, which uses a self-attention mechanism to capture features in sequences. Self-attention has a global receptive field that can capture long-range dependencies. Since TransORGAN uses the SMILES strings from the training set as a condition rather than generating molecules starting from noise or scratch, the molecular generation is restricted. Furthermore, the instability of TransORGAN leads to a high variance in the distribution of the chemical properties of the generated molecules, which is an obstacle in practice.

In this study, we propose a pure transformer encoder-based GAN for generating molecules with desired properties to solve the above problems. The generator and discriminator of the proposed model are variants of the transformer encoders, where atoms can access each other at each encoder layer to capture complex semantic and syntactic rules of SMILES strings. Furthermore, we implement an enhanced algorithm incorporating the mini-batch discrimination [2] and Wasserstein GAN [3] to mitigate the mode collapse problem. In addition, we present variant SMILES, a data augmentation to sufficiently train the generator in the training phase. Finally, we use Monte Carlo policy gradient reinforcement learning [4] to improve the desired chemical properties of generated molecules. To our knowledge, we are the first to produce molecules with chemical properties from SMILES strings using only transformer encoders. The experimental results demonstrate the usefulness of the proposed models for generating molecules with desired properties such as drug-likeness. Ablation studies validate the effectiveness of our proposed techniques. The proposed method is expected to be useful for de novo drug design.

- [1] C. Li; C. Yamanaka; K. Kaitoh; Y. Yamanishi. Transformer-based objective-reinforced generative adversarial network to generate desired molecules, *Proc. In the 31th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 3884-3890, 2022.
- [2] T. Salimans; I. Goodfellow; W. Zaremba; V. Cheung; A. Radford; X. Chen. Improved techniques for training gans. *Advances in neural information processing systems*, 29:2234–2242, 2016.
- [3] I. Gulrajani; F. Ahmed; M. Arjovsky; V. Dumoulin; A. Courville. Improved training of wasserstein gans. *arXiv preprint arXiv:1704.00028*, 2017.
- [4] R.S. Sutton; D.A. McAllester; S.P. Singh; Y. Mansour. Policy gradient methods for reinforcement learning with function approximation, *Proc. In Advances in Neural Information Processing Systems Adv Neural Inf Process Syst. 12*, 1057-1063, 1999.