

10月26日 (水)

October 26

<プレナリー講演> 大ホール

『ブレインテック(Brain-Tech)、情報技術の新展開』

座長：辻 真博 (JST研究開発戦略センター)

- P-03** 川人 光男 (国際電気通信基礎技術研究所) 1
「脳イメージングとAIがつくるデジタルセラピー」
- P-04** 上野 太郎 (サスメド株式会社) 2
「デジタル技術を用いた持続可能な医療」

<招待講演> 大ホール

『DXで切り拓く医療の未来』

座長：藤家 新一郎 (ペプチスター株式会社)

- I-04** 辻 真博 (JST 研究開発戦略センター) 3
「多様化する創薬モダリティの現状と展望」
- I-05** 関谷 毅 (大阪大学産業科学研究所) 4
「DX時代の脳波 AI 解析ツール」
- I-06** 小林 博幸 (塩野義製薬株式会社) 5
「デジタルセラピューティクスの潮流とシオノギの取り組み」

<シンポジウム> 大ホール

- S-02** AMED/BINDS インシリコ解析ユニットにおける創薬支援研究 6
モデレーター：広川 貴次 (筑波大学)
講師：
池口 満徳 (横浜市立大学)
「構造生物学データを活用し AI と連携した分子動力学シミュレーション研究」

関嶋 政和（東京工業大学）
「スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションと AI に
基づく創薬・生命科学の支援」
富井 健太郎（産業技術総合研究所）
「ライフサイエンス研究加速のためのバイオインフォマティクス研究」
本間 光貴（理化学研究所）
「AI と FMO 法を融合したインシリコスクリーニングと分子間相
互作用解析支援」

＜ランチョンセミナー＞ 桃源・福寿・平安

- LS-04 株式会社ワールドフュージョン** 7
『AI解析データの活用による疾患標的、毒性標的探索への応用』
緑川 淳（㈱ワールドフュージョン）
「BERTによるPubMedの解釈と毒性、疾患標的への活用」
田中 利男（三重大学院医学系研究科）
「LSKBによるゼブラフィッシュの安全性評価」
緑川 淳
「タンパク質情報の高次利用とWorkflowによる効率化」
- LS-05 パトコア株式会社** 9
『DMTAサイクルを同一プラットフォームで Design Hub』
『機械学習・予測ワークフローを効率化！Trainer Engine』
- LS-06 シュレーディングー株式会社** 11
『創薬研究ワークフローのデジタル化を主導する高精度自由エネルギー計算法FEP+の最新情報』

＜スポンサードセッション＞ 桃源・平安

- SS-04 富士通株式会社** 13
『富士通が提案する創薬 DX ～創薬研究コラボレーションツールの
必要性～』
「シームレスな研究開発プロセスを実現し創薬研究開発を大きく加
速(PKI/Signals Suite)」
「研究コラボレーションの促進と DMTA サイクルの効率化で創薬
研究開発を大きく加速(Torx)」
「低分子創薬向け化合物デザインツールで創薬研究開発を大きく加
速(Cresset)」
「革新的なペプチド創薬統合型プラットフォームで創薬研究開発を
大きく加速」

- SS-05** OpenEye, Cadence Molecular Sciences 15
『Structure-Based Lead Optimization in Orion®
– Progressively Improving Estimates of Binding Affinity –』

<シンポジウム> 福寿

- SP-03** 理化学研究所 17
『新モダリティ探索の新展開と計算による設計手法 (FMO 法) への期待』
モデレーター：本間 光貴 (理化学研究所)、福澤 薫 (大阪大学)
講師：
藤井 眞一郎 (理化学研究所)
「感染症に対する T 細胞免疫を賦活するワクチン設計」
池口 満徳 (横浜市立大学)
「分子動力学シミュレーションの創薬応用と FMO 法への期待」
岩崎 信太郎 (理化学研究所)
「翻訳阻害剤の隠れた mRNA 配列特異性」

<フォーカストセッション> 研修室・401・407

- FS-02** 計算 ADMET 研究関連研究発表 18
モデレーター：湯田 浩太郎 (株式会社インシリコデータ)、
植沢 芳広 (明治薬科大学)
講師：
植沢 芳広 (明治薬科大学)
「分子画像を用いた QSAR 解析：DeepSnap 法の開発の現状」
曾根 秀子 (横浜薬科大学)
「デジタルトランスフォーメーション時代における「計算毒性学」の現状とこれから」
前田 和哉 (北里大学薬学部)
「薬物の体内動態予測に資する in silico 予測&シミュレーション技術の進展」
- FS-03** 医療データ AI 解析実践フォーラム 19
モデレーター：水野 聖士 (東北大学)、小島 諒介 (京都大学)
萩島 創一 (東北大学)
講師：
小島 諒介 (京都大学)
「多様な医療関連データへのグラフニューラルネットワークの応用」

篠原 恵美子（東京大学）

「診療テキストからの表現型の抽出に向けたコーパスアノテーション」

内野 詠一郎（京都大学）

「イベント発生に関わる患者層別化手法の開発」

水野 聖士（東北大学）

「行動変容を目指した疾患予測モデルの構築」

FS-04 先端的計測技術 21

モデレーター：石田 誠一（国立医薬品食品衛生研究所/崇城大学）

多田 隈 尚史（上海科技大学 生命学院）

藤田 聡史（産業技術総合研究所）

講師：

洲崎 悦生（順天堂大院医）

「3次元組織学による臓器・全身の網羅的解析」

中西 秀之（東京医科歯科大・生体材料工学研）

「翻訳を人為的にコントロール可能な“スマート mRNA 医薬”の開発」

古江 美保（株式会社ニコン）

「臓器チップを用いて培養された組織の形態評価手法」

萩原 将也（理化学研究所）

「MPS とオルガノイドを繋ぐ生体模倣システムの構築」

川端 健二（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

「iPS 細胞由来インビトロ血液－脳関門モデルを利用した創薬基盤技術」

鈴木 郁郎（東北工業大学）

「ヒト iPS 神経の MEA 計測法による化合物の毒性リスク予測」

FS-05 化学データサイエンスや人工知能関連研究発表 23

モデレーター：湯田 浩太郎（株式会社インシリコデータ）、

植沢 芳広（明治薬科大学）

講師：

水野 忠快（東京大学薬学部）

「化合物作用の包括的理解に向けた数値化研究－病理画像の数値化」

小野塚 昭（塩野義製薬株式会社）

「塩野義製薬におけるデータサイエンス部の取り組みとデータ活用基盤」

湯田 浩太郎（株式会社インシリコデータ）

「化学研究の「自動化」時代から、「自律型（オートノマス）」時代への進化と対応」

<口頭発表O5>『創薬応用 (2)』 24

座長：池上 貴史 (㈱モルシス)、関嶋 政和 (東京工業大学)

- 05-1** Chikashige Yamanaka (Kyushu Institute of Technology) "De novo generation of drug candidate compounds from disease-specific transcriptome data using deep learning"
- 05-2** Kenjiro Tanaka (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University) "Data-Driven Understanding of TRPA1 Agonist Diversity"
- 05-3** Kazuki Yamamoto (The University of Tokyo) "In Silico and In Vitro Screening for Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease Avoiding Peptidyl Secondary Amides"
- 05-4** David Jimenez Barrero (Elix, Inc.) "Active Learning via Incremental Revelation: Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Case Study"
- 05-5** Joshua Owoyemi (Elix, Inc.) "SmilesFormer: Language Model for Molecular Design"
- 05-6** Nazim Medzhidov (Elix, Inc.) "Hit to Lead Discovery of Benzylpiperidine Acetylcholinesterase Inhibitors Using Generative Models: a Retrospective Case Study"

<口頭発表O6>『計算化学 (分子認識) /構造相関解析/量子構造生命科学』 30

座長：岡田 晃季 (日本たばこ産業㈱)、高谷 大輔 (大阪大学)、
高橋 一敏 (味の素㈱)

- 06-1** Yuma Handa (Hoshi University) "Understanding RNA sequence specificity of inhibitors of translation initiation factor by dynamical FMO analysis"
- 06-2** Hiromu Matsumoto (Kyushu University) "Development of protein-ligand binding affinity evaluation method by combining classical MD and FMO calculations"
- 06-3** Hinata Osawa (Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Science of Okayama University) "Structure-Activity Relationship Study of PROTACs against Hematopoietic Prostaglandin D₂ Synthase"
- 06-4** Katsuki Takebe (Osaka University) "Investigation of hydrogen bond network in the active center of catechol *O*-methyltransferase by X-ray crystallography and FMO method."
- 06-5** Tomoki Yonezawa (Keio University) "PoSSuMds Update : Addition Of Clinical Candidates And COVID-19 Clinical Trials Information"
- 06-6** Yuko Tsuchiya (AIRC, AIST) "Databases of similar epitopes, PoSSuMAg, and putative ligand-binding pockets on AlphaFold models, PoSSuMAF"

<口頭発表O7> 『分子ロボティクス/レギュラトリサイエンス』 36

座長：川又 生吹（東北大学）

- 07-1** Hiroshi Ogata (Tohoku University) "Pattern formation in sol media using branched DNA motifs"
- 07-2** Mst Rubaya Rashid (Graduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University, Japan) "Force measurement of kinesin-propelled microtubules in swarming using electromagnetic tweezers"
- 07-3** Chen Ma (Tokyo Institute of Technology) "Order Parameter Analysis of Microtubule Motility Dynamics"
- 07-4** Soichiro Hiroi (Graduate School of Arts and Science, The University of Tokyo) "Deep Learning Detection of Giant Vesicles Using a Synthetic Data Set of Confocal Fluorescence Microscopy Images"
- 07-5** Xiaoran Hu (Tokyo Institute of Technology) "DNA AFM images in Super-resolution by VR system and Deep Learning"
- 07-6** Masanori Niwano (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) "A 3D hydrodynamic ocean model simulation and its data analyses targeting waters off Niihama in Seto Inland Sea, Japan"

脳イメージングと AI がつくるデジタルセラピー
Digital therapy based on brain imaging and AI

川人 光男
Mitsuo Kawato

ATR 脳情報通信総合研究所・所長
ATR Computational Neuroscience Laboratories (CNS)
株式会社 XNef CEO
XNef, Inc.

精神疾患や発達障害は脳の神経回路の機能異常に原因があると考えられています。しかし、神経回路に直接働きかける治療法は未だに確立されていません。例えばうつ病であれば、抗うつ薬、認知行動療法、電気痙攣療法、経頭蓋磁気刺激などの治療法が選択肢となりますが、抗うつ薬は全身に作用しますし、電気痙攣療法は、脳全体に一樣に高電圧をかける介入法です。また、抗うつ薬が生涯を通して有効な患者は半分以下ですし、統合失調症の陰性症状、自閉スペクトラム症、薬物依存、行動嗜癖に有効な薬物はありません。

そこで、薬物とは全く異なるピンポイントに介入できる治療法として、また *unmet medical needs* を満たす手法として、ニューロフィードバック治療が注目されています。ニューロフィードバックは、心拍数などを自在にコントロールするなどのバイオフィードバックにその源があり、すでに 1960 年台には脳波のアルファ波成分のニューロフィードバックが知られ、オーストリアやドイツでは、脳波ニューロフィードバック治療が ADHD について、公的保険でサポートされています。2000 年頃から、特定の脳領域の活動を患者に実時間でフィードバックし、慢性痛、OCD、脳卒中のリハビリに有効な機能的磁気共鳴画像法 fMRI ニューロフィードバック治療の開発が進みました。

日本では 2008 年からの 10 年 2 期にわたる脳科学研究戦略推進プログラム、及び 2018 年からの戦略的国際脳科学研究推進プログラムで、ブレインマシンインタフェース技術の一環として、多数の神経科学者、精神医学者、AI 技術者が協力して、複数の精神疾患の脳データベースと脳回路マーカー (Yahata *et al. Nat Commun* 2016; Yamashita *et al. PLoS Biol* 2019, 2020)、そして先端的 fMRI ニューロフィードバックに基づく革新的治療法 (Shibata *et al. Science* 2011; Watanabe *et al. Trend Cog Sci* 2017) などを開発してきました。fMRI 安静時脳機能結合にもとづくバイオマーカーを開発するために、機械学習、ビッグデータ構築 (Tanaka *et al. Sci Data* 2021)、多施設データの調和 (Yamashita *et al. PLoS Biol* 2019) の 3 つの課題を解決しました。

その結果、任意の施設で有効な脳回路診断支援バイオマーカーが、自閉スペクトラム症、うつ病、統合失調症、OCD、ギャンブル依存などで開発されました。これらのバイオマーカーのなかで、スパース機械学習アルゴリズムが自動的に抽出する少数の機能結合の一つにニューロフィードバックを行い、上記の疾患治療に有効であることが判ってきました。ある症状と関連している機能結合にだけ介入するので、精神疾患や発達障害に関する個別化医療の究極のツールとなる可能性があります。このような先端的 fMRI ニューロフィードバック治療に関して紹介します。

デジタル技術を用いた持続可能な医療
Digital technology for sustainable medicine

上野 太郎
Taro Ueno

サスメディカル株式会社
SUSMED, Inc.

日本における科学技術の基本的枠組みである科学技術基本法は、産学官連携によるイノベーション創出につなげることを目的とし、2020 年に科学技術・イノベーション基本法に改正された。コロナ禍においてデジタル化の遅れが露見し、デジタル庁をはじめとした取り組みが進められている。

医療を含む様々な産業界において、デジタルトランスフォーメーション (DX) が求められ、情報技術の活用による生産性向上が期待されている。モバイル端末やウェアラブルデバイスをはじめとした情報技術の活用により、急性疾患・慢性疾患の患者状態を地理的・時間的制限を設けることなくモニターし、介入することが可能になると期待される。日本においても 2021 年の政府成長戦略にて重点領域としてプログラム医療機器が盛り込まれ、2022 年の診療報酬改定にてプログラム医療機器等医学管理加算が新設された。情報技術の医療への活用が期待される一方で、サイバーセキュリティやデータ利活用のための信頼性担保と分析、法規制への対応など、解決すべき課題も山積している。

我々は、医師・エンジニア・臨床開発・データサイエンティスト・デザイナー・事業開発などの多職種からなるチームで、プログラム医療機器のほか、機械学習による自動分析システム、ブロックチェーン技術を用いた臨床開発システムなどを構築してきた。これらのシステムをアカデミアや企業で活用するとともに、内閣府規制のサンドボックス制度を活用した新規技術の社会実装について省庁との議論を行い、効率性の高い医療の実現に向けた研究開発を進めている。デジタル技術を活用した医学研究の事例を紹介し、将来の医療における今後の展開について議論したい。

多様化する創薬モダリティの現状と展望
Diversification of pharmaceutical modalities

辻 真博
Masahiro Tsuji

JST 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, JST

20 世紀後半以降のライフサイエンス研究の急速な進展が、画期的な治療薬開発の原動力となり、かつては不治の病とされた疾患が、次々と制御可能な疾患となりつつある。モダリティ(治療技術のタイプ)の観点からみると、長らく低分子医薬が医薬品市場の中心であったが、近年では抗体医薬がそれと並び立つ存在感を示しつつある。そして現在、低分子医薬・抗体医薬に次ぐ新たなモダリティのアイデアが続々と登場し、既に上市事例の登場に至ったモダリティも複数見られる。特定の疾患に対して、様々なモダリティの研究開発競争が激化するなど、創薬は新たな展開を迎えているとも言える。

本講演では、医薬品開発および関連市場の歴史と現状を述べつつ、多様化するモダリティの研究開発において、重要と考えられる方向性について私見を述べたい。

DX 時代の脳波 AI 解析ツール Brain Wave (EEG) AI Analysis for the DX Era

関谷 毅
Tsuyoshi Sekitani

大阪大学産業科学研究所
The Institute of Scientific and Industrial Research,
Osaka University

本講演では、機能性有機材料を高度に集積化することで実現した柔軟で、伸縮自在なフレキシブル、ストレッチャブルエレクトロニクス「シート型生体活動電位計測システム」の研究開発と社会実装について紹介します。

具体的には、ヒトの皮膚に貼りつき、正確に生体活動電位を計測できる生体電極に関して、材料、プロセス、電気的特性について紹介するとともに、これを用いた世界初となる医療用パッチ式脳波計(*)の取り組みを説明します。現在、多くの医療機関と認知症、更年期障害、発達障害、てんかん計測とその可視化アルゴリズム(脳波 AI 解析ツール)の開発に取り組んでいます。さらに医療のみならず、ヘルスケアや脳波を活用した商品開発など、ライフサイエンスに貢献するブレイク市場の開拓に取り組んでいます。

＊一般的名称:テレメトリー式脳波計

分類:クラスⅡ(管理医療機器・特定保守管理医療機器)

医療機器認証番号:第 304AFBZX00012000 & 第 302AFBZX00079000



図 1：パッチ式脳波計の特徴



図 2：脳波分析・開発用 AI ツール (NAIS)



図 3：脳波を活用した事業の取り組み



図 4：脳波を活用した医療分野での試み

デジタルセラピューティクスの潮流とシオノギの取り組み
Trends in Digital Therapeutics and Shionogi's Strategy

小林 博幸
Hiroyuki Kobayashi

塩野義製薬株式会社 ヘルスケア戦略本部 新規事業推進部
SHIONOGI & CO., LTD.

今日においては多くの医療機器がデジタル技術に支えられて開発されている。このような機器の中でも本セミナーでは Software as a Medical Device (SaMD)、特に Digital Therapeutics (DTx) について述べる。

まず、DTx について簡単に歴史を振り返り、海外において開発された特筆すべき DTx 製品の例を紹介する。次に、日本の DTx の開発状況へ話題を移し、特に海外に対する日本の開発状況の遅延(DTx ラグ)について議論する。日本における SaMD/DTx の開発は①保険償還制度における収益予測の不確実性、②事例の蓄積不足による規制情報の限定、③臨床試験計画や承認後のソフトウェア修正戦略の困難さ、④ソフトウェア物流・認証システムの構築、⑤競合製品としての SaMD 以外のソフトウェアの増加といった多くの課題を抱えている。

以上の議論をふまえ、日本におけるデジタルヘルスケアの発展における望ましい将来像と予想される課題をいくつかあげる。SaMD/DTx だけでなく、non-SaMD も含めたさまざまな製品が開発され、エコシステムが形成・相互に接続され、トータルヘルスケアが実現されるであろう。製品開発を充実させるためには、前述の課題を一步一步解決していく必要がある。それらに加えて、Personal Health Record (PHR) の保護と活用のためのルール作りが必要である。最近になって、日本の SaMD 開発企業数社が、業界統一組織 日本デジタルヘルス・アライアンス (JaDHA) を設立した。企業、規制当局、その他関係者の対話を通じて、この難問が解決されることを期待する。

AMED/BINDS インシリコ解析ユニットにおける創薬支援研究
Research activities for supporting drug discovery by in-silico unit of BINDS
(AMED)

開催趣旨:

令和 4 年 4 月より AMED のプロジェクト BINDS (生命科学・創薬研究支援基盤事業) 事業が開始されました。本プロジェクトでは、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に、6 つの研究領域別ユニット (構造活性、発現・機能解析、ヒット化合物創出、モダリティ探索、薬効・安全性評価、インシリコ解析) から構成され、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ます。

本セッションでは、シミュレーション、AI、インシリコスクリーニングやデータ駆動型生命科学等による支援と高度化を行うインシリコ解析ユニット 8 課題の中から、4 課題について、課題代表者より、インシリコユニットの支援・高度化研究の成果を発表していただきます。

モデレーター: 広川 貴次 (Takatsugu Hirokawa)

筑波大学医学医療系 (Faculty of Medicine, University of Tsukuba)

1. 構造生物学データを活用し AI と連携した分子動力学シミュレーション研究

池口 満徳 (Mitsunori Ikeguchi)

横浜市立大学 生命医科学研究科 (Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University)

2. スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションと AI に基づく創薬・生命科学の支援

関嶋 政和 (Masakazu Sekijima)

東京工業大学 情報理工学院 (Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology)

3. ライフサイエンス研究加速のためのバイオインフォマティクス研究

富井 健太郎 (Kentaro Tomii)

産業技術総合研究所 人工知能研究センター (Artificial Intelligence Research Center, AIST)

4. AI と FMO 法を融合したインシリコスクリーニングと分子間相互作用解析支援

本間 光貴 (Teruki Honma)

理化学研究所 生命機能科学研究センター (RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research)

1. BERTによる PubMedの解釈と毒性、疾患標的への活用

緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）

Life Science Knowledge Bank (LSKB) は 遺伝子、タンパク質、疾患、化合物、組織などの情報を整理し、広範な関係性情報を搭載しています。自然言語解釈を行うAI 手法 BERT を用いて、LSKB搭載のPubMed 解析データの関係性の解釈と、その関係性を分類した クラス情報を追加しました。これにより、疾患⇄ターゲット間の文献記載情報を解釈し、その関係性のクラス分類を加えたことで、疾患評価のみならず、Biomarkerの探索にも有用性が広がりました。これらの更新により、さらなる疾患標的探索、毒性、副作用などとリンクするSafety Targetsの探索への応用が期待できます。

2. LSKBによるゼブラフィッシュの安全性評価

田中 利男 先生（三重大学院医学系研究科）

ポストゲノムシーケンス時代において、ゲノム創薬が重大な困難性に直面しています。現代医学が治せない難病（アンメットメディカルニーズ）に対する分子標的薬の成功率が低いことがわかりました。First in Classにおいては、創薬ターゲットを基盤としたリバーズ薬理学よりも、むしろフェノタイプスクリーニングにより実現しています。この困難を克服するためのフェノミクス薬理学を可能とする新しい推進エンジンとしてゼブラフィッシュ創薬システムを創生し、真のシステムズ薬理学とフェノミクス個別化医療を実現することをゴールとしております。システムズ薬理学は、薬理学とシステムズ生物学を統合した新しい革新的研究開発領域であり、現在なお不治の難病の治療を初めて可能にする医学最大のゴールに貢献します。今回、ゼブラフィッシュによる発生毒性試験のメリットと LSKBを用いた解析についてご紹介します。

2. タンパク質情報の高次利用とWorkflowによる効率化

緑川 淳（株式会社ワールドフュージョン）

医薬品開発において、新しいモダリティが増えたことで、より疾患標的の重要性が増しています。LSKBにおける標的タンパク質の探索や、タンパク質に紐づく情報に新しい情報を加えて連携することで、新たな疾患との関連性や 活性化合物、Safety Target探索の拡張に応用できます。さらに、統合計算化学ソフトウェアとの連携を強化し、Workflowによる更なる効率化について、本セッションでご紹介します。

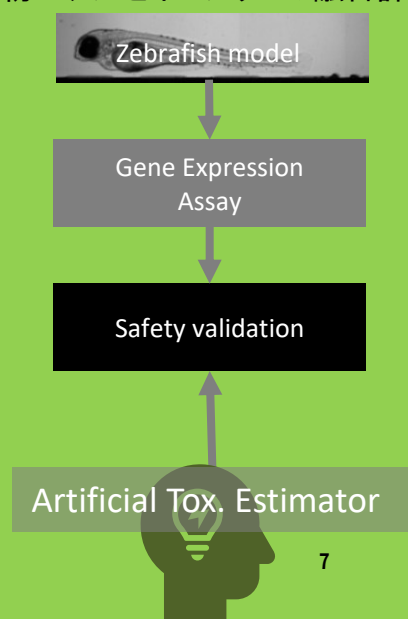
オントロジーとBERTで新しいインシリコ評価系構築



未知のターゲット間の関連性により探索範囲を拡大



動物モデルとインシリコの融合評価



Target Explorer

疾患リストから12のデータベースを参照しながらターゲットを探索

Disease Explorer

遺伝子やターゲット集団をクエリーに、12のデータベースを参照しながら疾患を探索

Mechanism Explorer

化合物構造からターゲット予測、類似性によりターゲットを拡張し、生物学的機能とともに発現データと比較、化合物により起こった事象の原因を探る

GO-MoA

MoAと疾患の関連により構築された生物学的機能に関連する疾患のデータを利用して、疾患から機能的に予測される新しいターゲットや化合物を探索

Target Prediction

化合物構造からアッセイ情報のある化合物の構造類似性で検索、化合物が活性をもつタンパク質を探す

Similar Protein

ポケットの形状類似性とアミノ酸配列の類似性を利用して探索範囲を広げ、活性候補化合物の取得や疾患関連標的の探索

Expression analysis

安全性に関する遺伝子セットなどを準備し、GSEA解析から安全なターゲットを探る。MoAデータベースも利用できることが特徴

Workflow tool

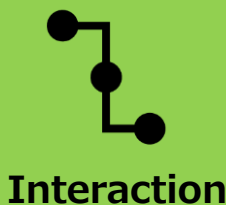
目的とするデータ収集や処理の自動化、独自の探索ルールを作成し、LSKBのデータベースを最大限に活用できる探索ツール

ElpisMap

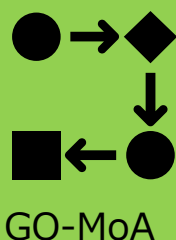
LSKB 搭載データと 自社活性データとの比較が容易な意思決定支援ツール



- Chemical : 101,642,742
- Disease : 220,137
- Function : 65,972
- Gene : 565,726
- Organ : 89,156
- Phenotype : 20,589
- Taxonomy : 2,351,574



- Created by Text mining
- Created by Assay data
- MoA and GO-MoA data
- GO and Pathway
- Created by AI
- MoA, GeneRIF, PubMed



- 12,973 diseases related biological function
- 99,610 combination of GO-MoA
- 12,731 drugs and 2,164 targets are included.
- 2,042 considerable human targets
- 4,019 considerable drugs
- 750k active compounds to the targets

お問い合わせはこちらへ

株式会社ワールドフュージョン
<https://www.lskb.jp/contact>





ランチョンセミナー 10月26日(水) 12:00~ 2階<福寿>

①DMTAサイクルを同一プラットフォームで Design Hub

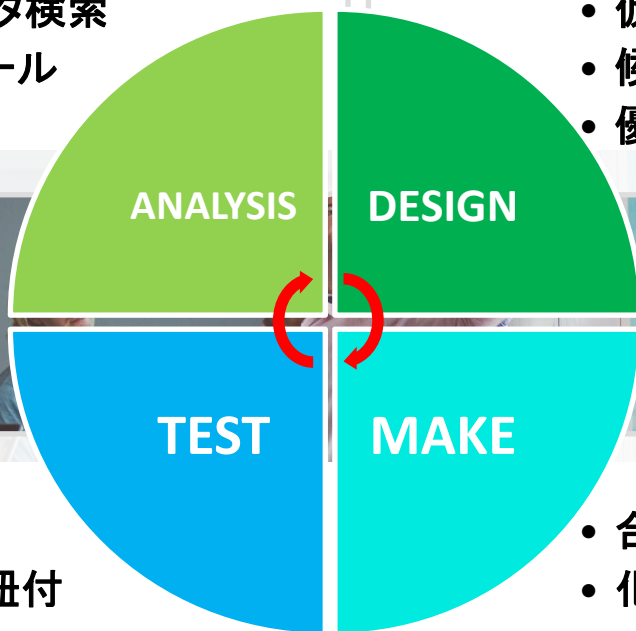
Design Hubは、創薬プロジェクトにおいて必要なデータを一か所にまとめ、データに基づく意思決定を容易に行えるようにした「化合物デザインの間」を提供するものです。

創薬は、Design、Make、Test、Analyzeといった、いわゆるDMTAサイクルを回して進められますが、DesignHubはこのDMTAサイクル全体を情報面から支援します。

今回のセミナーでは、化合物のデザインとCROとの共創における作業追跡の利用例などを含めた実用例を中心にご紹介いたします。

- プロジェクトデータ検索
- 視覚化・分析ツール
- 仮想化合物生成

- 仮説の展開
- 候補化合物の設計
- 優先順位付け



- 生物学的テスト
- 評価データとの紐付

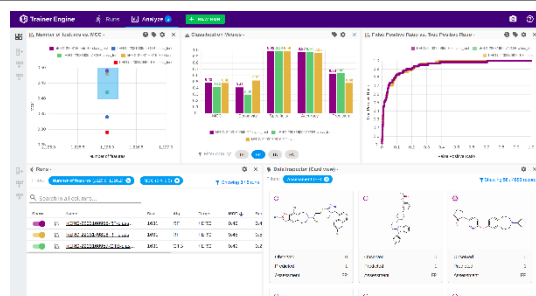
- 合成進捗管理
- 化合物登録連携
- CRO連携

②機械学習・予測ワークフローを効率化！ Trainer Engine



組織規模で効率的に機械学習の取り組みのルーチン化を実現！

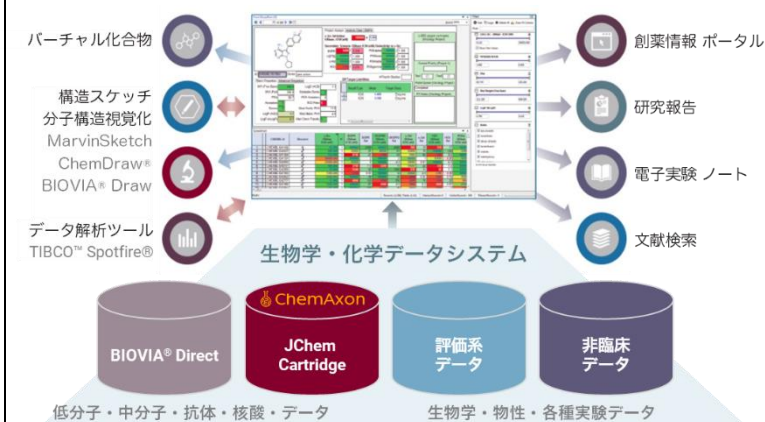
- データの取り込み~検証済みモデルの組織内展開までカバー
- 構造式の標準化と高品質でカスタマイズ可能な記述子を利用
- モデル最適化のための豊富なフィードバックと可視化
- センtralモデルリポジトリで採用モデルの選定を支援内蔵のグラフィカルインターフェース、Design Hub、その他のデザインプラットフォームから予測機能にアクセス可能
- 生物活性、ADMET、物理化学的性質の予測が可能



散在したデータを見える化する D360™

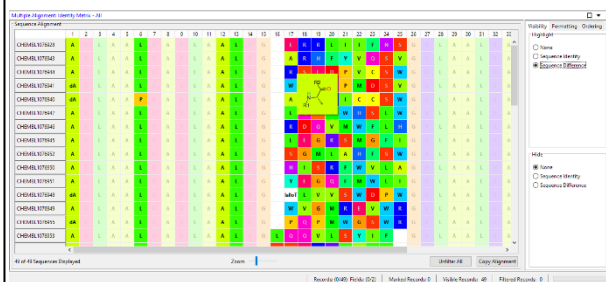
直感的な操作性で欲しい情報へアクセス

D360™は直感的な操作でご使用いただけますので、データアクセスや解析を研究者自身で自由に進めることができます。マウスをクリックするだけで必要な情報を抽出する為の条件を設定し、検索を実行できます。データの保管状況に関わらず、解析に必要な形式でデータを抽出して、変換や表示が可能です。



多様なモダリティへの対応

今日の創薬プロジェクトでは、低分子化合物だけでなく、抗体、ペプチド、ADCといった生物製剤など、多様なモダリティを治療手段として評価します。D360™は、低分子、生物製剤、さらに前臨床トランスレーションに対応。
 ✓ オリゴヌクレオチド、ペプチド、抗体、ADCなどの配列アライメント
 ✓ HELM言語に従った、検索、フィルタリング、類似性の計算
 ✓ バイオポリマーの配列-構造活性相関 など



化学物質適正管理ソリューション

安全で適法な研究推進をより確実・簡単に！

- 頻繁に改正される規制法令等を迅速にオペレーションに反映
- 主要試薬ベンダーの最新統合カタログで試薬の購買・適正管理を実施
- 試薬の発注～廃棄までを適法・簡単・効率的に

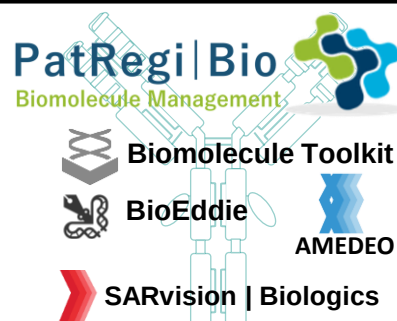
COMPLIANCE

CRAIS Checker
SMARTS
CRAIS Reagent

バイオモダリティ情報プラットフォーム

複雑なバイオ分子をHELMネイティブなプラットフォームで確実に管理

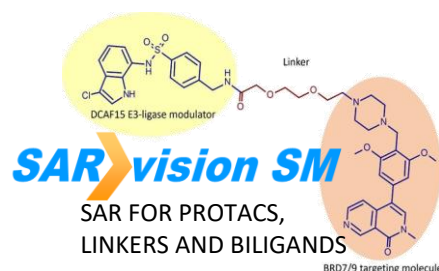
- ADCや化学修飾された核酸・ペプチドなど複雑なバイオ分子を正確に表現
- 長期間の相互運用性、組織外とのデータの互換性を維持
- 最先端の配列-活性相関解析・機械学習で創薬サイクルを改善



PROTACの構造活性相関解析を革新

Targeted Protein Degradation (TPD)
解析モジュールオプション

- リンカーによって結合された2つのリガンドを容易に解析
- SDFやSMILES形式の分子は簡単にインポート可能
- リガンドの配置により分子の向きが自動的に調整される為見やすい
- 各行で任意のデータでソート・値の着色可能
- R-Group TableとSubstituent Analysis Tableの追加が可能



CBI学会2022年大会 ランチョンセミナー LS-06
2022年10月26日(水) 12:00-13:30 会場: 平安

シュレーディンガー株式会社

創薬研究ワークフローのデジタル化を主導する 高精度自由エネルギー計算法 FEP+ の最新情報

【ランチョンセミナー概要】

創薬研究が複雑化し続ける近年、今までよりも一層計算化学手法の重要性が見直されています。Schrödinger では、2015 年に報告した結合自由エネルギー計算法 FEP+¹⁾ を、創薬研究のデジタル化の一翼を担う重要技術の一つと考え、その適用範囲の拡大に努めてきました。CBI学会2019年大会ランチョンセミナーでは、その基本技術である Relative Binding FEP+ (RB-FEP+) の有用性をご紹介しました。

FEP+ 開発当初より、Schrödinger では実際の創薬研究への適用範囲を拡大すべく、様々な技術開発を進めてきました。リガンド構造変化に基づく RB-FEP+ では、例えば Scaffold Hopping の様な大きな構造変化を含むリガンドの活性予測²⁾ も可能とし、実際の創薬研究に用いられる広いケミカルスペースへの適用を進めてきました。一方、構造変化に基づくシミュレーションは低分子リガンドに留まらず、タンパク質のアミノ酸構造変化へ応用した Protein FEP+ を開発し、リガンドの選択性予測にも成功しています。さらに、単独リガンドのタンパク質への結合自由エネルギーを計算する新しい FEP+ として Absolute Binding FEP+ (AB-FEP+) の開発に成功しました。バーチャル・スクリーニングのヒット化合物選択手法として活用され、ヒット化合物探索成功確率の大幅な改善を実現しています。また、AB-FEP+ は、フラグメント・スクリーニングへの応用においても有効性が示されており、今後その活用が期待されています。以上の様に、FEP+ は、より幅広い創薬研究ニーズに対して高精度の予測計算を実現することを可能とし創薬研究のデジタル化の基礎を築きつつあると言えます。

また、FEP+ はタンパク質 - リガンド間の相互作用予測に留まらず、タンパク質安定構造探索を目的とした Protein Reorganization、Protein pKa 予測を目的とした Constant pH、さらには化合物の溶解度予測を目的とした Solubility FEP+ とその応用としての結晶多形予測と、創薬研究における活用場を拡大し続けています。

本ランチョンセミナーでは、上記 FEP+ の拡張性を紹介し、その創薬研究プロジェクトへの適用状況も紹介する予定です。

1) J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 2695-2703.

2) J. Chem Theory Comput. **2017**, 13, 42-54.

お問い合わせ
03-4520-7090
info-japan@schrodinger.com
www.schrodinger.com



Schrödinger

FEP+

Physics-base の高精度シミュレーションは、最先端分子力場 OPLS4¹⁾ との組み合わせで実現されます。FEP+ は、使いやすい GUI を通して、計算条件の設定、計算結果の解析を提供し、これら複雑な Physics-base シミュレーションを、可能な限り効率的に実現するように設計されています。また、大規模計算機施設に依存せず、GPGPU を搭載したワークステーションレベルで計算環境を構築することが可能です。FEP+ では様々な計算方法が提供されていますが、これら計算がひとつのライセンス下で実現可能であることから、創薬研究ニーズに幅広くかつ効率的に対応することができます。

1) *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, 17, 4291.

WaterMap

リガンドデザインでは、リガンドとタンパク質の直接的な相互作用だけでなく、分子の結合に伴う分子表面の脱溶媒和など溶媒和水のネットワークの再構成の効果を含め、総合的に解釈する必要があります。この溶媒和の影響は一般に非常に大きく、測定データを正しく解釈するためには分子の溶媒（水）和状態の理解が不可欠です。WaterMap^{1), 2)} は分子動力学シミュレーションに基づいて分子表面に局在化した水分子の自由エネルギーとそのコンポーネント（エンタルピーとエントロピー）を推定するシミュレーションツールです。WaterMap を用いることにより従来の経験的方法では困難であった疎水性相互作用の正確な見積もりが可能となります。

1) *Pro. Nat. Aca. Sci.* **2011**, 108, 17889.

2) *ChemMedChem* **2014**, 9, 2708.

Structure Enablement

高精度予測計算を実現するためには、その計算に耐えうるタンパク質の立体構造が必須です。一方で、実際の創薬研究において、高解像度 X 線結晶構造がすべての創薬ニーズに対応できていないのも現実です。IFD-MD (Induced-Fit Docking-Molecular Dynamics)¹⁾ は、リガンド結合構造が未知の場合にも、その構造を既知情報から高精度で予測し、FEP+ 等による高精度予測計算の可能性を大幅に拡大します。

近年、cryoEM の急速な発展により、これまで立体構造が得られにくかった研究対象の立体構造が解明される例が増えています。一方、その解像度は、FEP+ 等で求められる精度には足りないことが多いのも実情です。ドッキング・プログラム Glide を応用した GlideEM と高精度分子力場 OPLS4 の組み合わせによる、この問題解決に向けたソリューションを用意しています。

1) *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, 17, 2630.

お問い合わせ
03-4520-7090
info-japan@schrodinger.com
www.schrodinger.com



Schrödinger

富士通株式会社

開催要旨

富士通では、オンライン時代の新しい R&D 環境として、デジタルラボトリプラットフォーム (Digital Laboratory Platform:以下 DLP)を提供しています。DLP は、研究開発の中核としてあらゆるシーンのデータソース・デジタルデバイスの接続を実現するプラットフォームです。データ駆動型の R&D プロセスを加速させ、これまでにない研究アイデアの創出と市場価値の高い製品開発を支援します。

本セミナーでは、富士通の提唱する DLP コンセプトを構成する、最新のソリューションから最近注目をされている創薬研究コラボレーションツールに焦点を当て、ご紹介します。

Digital Laboratory Platformの提供価値

FUJITSU

次世代のR&D環境のDXを実現

DLPの仕組み	●あらゆるデータソース、デジタルデバイスがつながる ●研究プロセス自動化や AI活用による試行錯誤からの脱却 ●ニューノーマル時代のクリエイティブな研究とコラボレーションの実現 ●信頼性の高いデータ保護
富士通の特長	●機器から運用までワンストップでサービス提供 ●マルチベンダーで研究課題に最適な組み合わせ提案が可能 ●AI、ビッグデータ活用、クラウド、HPC、デジタルアニーラ、AIなど世界有数の研究向けコンピューティング技術 ●DX提案・実現力（創薬新事業等）

“DLP”でできること

これまでにない
研究アイデア創出と
研究のスピードアップにより
市場価値の高い製品を
狙い撃ちで開発できる



© 2022 Fujitsu Limited

2

セッション内容

○ シームレスな研究開発プロセスを実現し創薬研究開発を大きく加速(PKI/Signals Suite)

創薬研究コラボレーションを考える上で、まずは実験情報を適切に管理・集約できるかが重要です。本セミナーでは、最新のクラウド型電子実験ノート(Signals Notebook)により、一連の実験情報の集約管理が容易に行えること、さらにはそこからのデータ利活用への情報基盤としての可能性をご紹介します。

○ 研究コラボレーションの促進と DMTA サイクルの効率化で創薬研究開発を大きく加速(Torx)

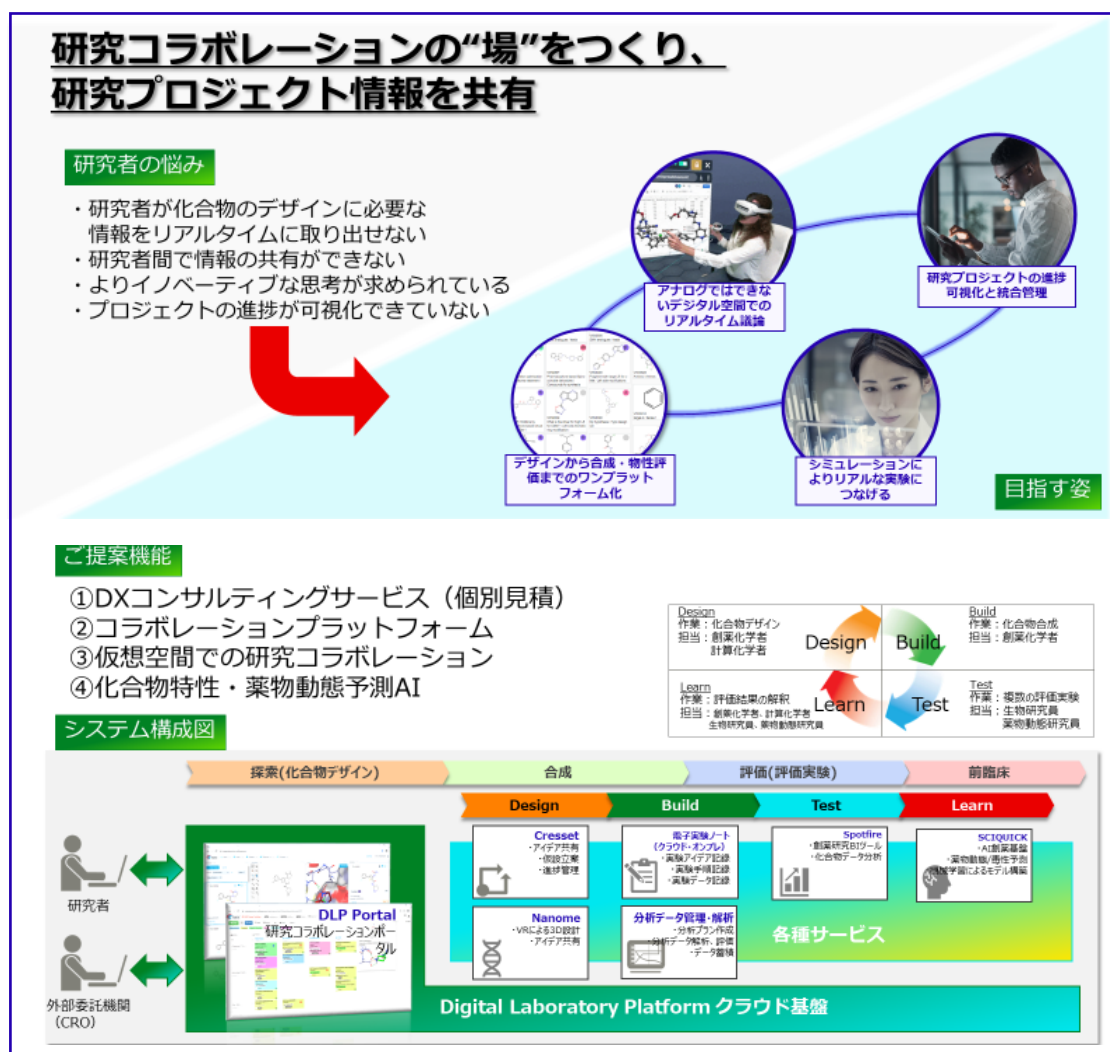
デザイン段階からの化合物管理と研究コラボレーション、更には業務の進捗管理とリソース管理プラットフォーム(Torx)をご紹介します。

○ 低分子創薬向け化合物デザインツールで創薬研究開発を大きく加速(Cresset)

構造式ベース、リガンドベースのドラッグデザインの視点から化合物デザインを強力にサポートするツール群(Cresset)をご紹介します。

○ 革新的なペプチド創薬統合型プラットフォームで創薬研究開発を大きく加速

富士通が独自に取り込んでいるペプチド創薬向け研究プロセスの可視化やデータ連携を通じ、創薬プロジェクト全体を推進するプラットフォームの概要についてご紹介します。



お問い合わせ先

富士通株式会社

Digital Solution 事業本部

ラボラトリーイノベーション事業部

Address : 〒212-0014

神奈川県川崎市幸区大宮町1番地5 JR 川崎タワー24 階

Phone : 0120-933-200(富士通コンタクトライン総合窓口)

E-mail : contact-dlp@cs.jp.fujitsu.com

URL : <https://www.fujitsu.com/jp/dlp/>

ブース No:14 にて、
各種製品を展示しております。
是非お立ち寄りください！

Structure-Based Lead Optimization in Orion[®]

– Progressively Improving Estimates of Binding Affinity –

OpenEye, Cadence Molecular Sciences

Lead optimization happens in cycles, beginning with the core of the lead and generating a great many candidate analogs based on R-group substitution. In the end, only a few of these candidates will be synthesized to be assayed. Using computational methods to reduce the great many candidates to the few involves progressive stages of refinement aimed at rejecting a majority of worse candidates from the previous stage. As the stages progress, the set of remaining candidates becomes smaller and of higher quality, requiring a gradually improving estimate of binding affinity. We will look at this process in the context of the protein structure-based approach. All steps in this process will be performed seamlessly in Orion while taking advantage of massive parallelism in the Cloud. We will present the sequential stages of a cycle of lead optimization, beginning with generative modeling and progressing through to relative binding free energies. More detail will be given on the use of the relatively new Non-Equilibrium Switching (NES) method for relative binding free energies.

お問い合わせ先：oe_japan@eyesopen.com

<https://www.eyesopen.inc/orion>



Innovations



Computing Power



Science Accelerated

Orion® Frees You to Explore More by Delivering Trusted Science on a Powerful Cloud Platform

Trusted OpenEye Science

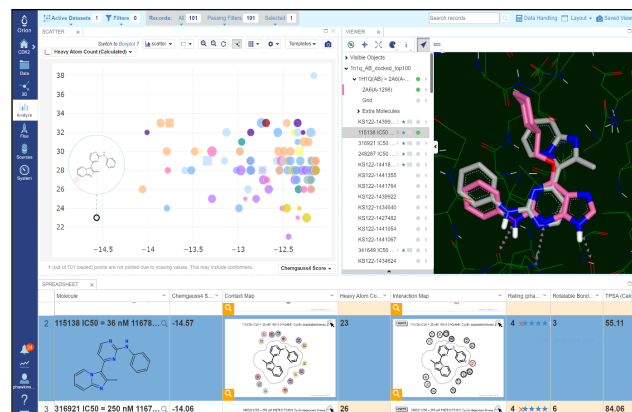
Orion® delivers the OpenEye computational tools scientists have trusted for more than twenty years in an integrated web platform backed by the computer power of Amazon Web Services.

- Run ligand-based or structure-based virtual screenings, molecular dynamics (MD) simulations, free energy predictions, quantum mechanics calculations, sequence analysis, and more from just a web browser
- Perform ultra-fast 2D and 3D search of over 4 billion stereo-enumerated commercially available molecules and 40 billion conformers
- Integrate third-party or in-house tools
- Collaborate with colleagues without file transfers and formatting

Orion Platform

The Orion Platform Provides:

- An integrated web-based environment to design, calculate, view, and analyze all your computation and modeling projects, in real-time
- Freedom to program your own calculations that use diverse hardware
- Connectivity to Orion's flexible storage system, including large-scale distributed I/O
- Automatic parallelization to optimize your workflows
- A single platform for your data and applications, eliminating the need for data transfer and app switching and letting you collaborate with your team in real-time



The Orion platform provides all the tools and data needed to allow calculation, analysis, collaboration, and decision-making in one environment.



Orion Science Suites

OpenEye is renowned for its chemical modeling applications and toolkits. All of its science has been through rigorous validations and peer-reviews. Running these trusted solutions on AWS means you can now solve modeling questions that were previously impossible due to compute-time or hardware limitations.

Small Molecule Discovery Suite

Structure- and Ligand-based Design

The Small Molecule Discovery Suite in Orion® provides a complete range of easy-to-use ligand- and structure-based modeling workflows for all your therapeutic project needs, such as increasing the hit rate of your virtual screen, optimizing affinity of lead candidates, and predicting off-target effects. Learn more at: <https://www.eyesopen.com/orion/small-molecule-discovery-suite>

For more information on Orion and additional science suites,
please visit our website at www.openeye.inc/orion
or contact us at oe_japan@eyesopen.com



新モダリティ探索の新展開と計算による設計手法 (FMO 法) への期待
Recent advances of new modality and expectation for computer-aided design
including FMO method

開催趣旨:

近年、低分子以外のモダリティとして、抗体、核酸、中分子、TCR のネオ抗原、タンパク質分解などが提案され、それらの分子の探索・設計手法へのニーズが高まっている。本セッションでは、新モダリティの開発や設計を推進している先生を演者に迎えて、様々なモダリティの特徴と計算による設計手法の役割と期待をご紹介いただき、今後の FMO 法を含む設計手法開発の方針を議論したい。

モデレーター:

本間 光貴 (Teruki Honma)
理化学研究所 (RIKEN)
福澤 薫 (Kaori Fukuzawa)
大阪大学 (Osaka University)

1. イントロダクション (5 分)

本間 光貴 (Teruki Honma)
理化学研究所 (RIKEN)

2. 感染症に対する T 細胞免疫を賦活するワクチン設計 (25 分)

藤井 眞一郎 (Shin-ichiro Fujii)
理化学研究所 (RIKEN)

ウイルス感染に対して免疫系は、ウイルス侵入を防ぐ中和抗体と感染細胞を排除する T 細胞免疫に分かれる。特に T 細胞を効率よくコントロールするには、ウイルス抗原のエピトープ探索が必須である。本講演では、このような T 細胞性免疫を賦活するワクチン開発について紹介し、今後のワクチン設計への期待を論議したい。

3. 分子動力学シミュレーションの創薬応用と FMO 法への期待 (25 分)

池口 満徳 (Mitsunori Ikeguchi)
横浜市立大学 (Yokohama City University)

分子動力学シミュレーションは、対象分子の動的な性質の解析に有効な方法として頻繁に用いられるようになってきているが、詳細に検討された力場が用意されている天然アミノ酸等以外では、力場に注意が必要である。本講演では、最近の分子動力学シミュレーションの創薬応用例を紹介するとともに、FMO 法への期待を述べたい。

4. 翻訳阻害剤の隠れた mRNA 配列特異性 (25 分)

岩崎 信太郎 (Shintaro Iwasaki)
理化学研究所 (RIKEN)

多くのがん細胞では翻訳異常が生じていることが知られており、その異常翻訳を抑える翻訳阻害剤が抗がん剤の候補として大きな着目を集めている。これまで、翻訳阻害剤は特異性を持たず、一様に mRNA の翻訳を抑制すると考えられてきた。しかしながら、近年我々はこの前提を覆す mRNA 配列特異的翻訳阻害剤を発見し、その作用機序と選択性を解明してきた。本シンポジウムでは最新の進捗について紹介したい。

5. まとめ (10 分)

福澤 薫 (Kaori Fukuzawa)
大阪大学 (Osaka University)

計算 ADMET 研究関連研究発表

Computational ADMET related research presentation

開催趣旨:

毒性と ADME は個別に議論されることが多い。しかし、ADMET として両分野の研究をまとめて議論することがより効果的という考えもあり、実際に両分野の研究内容等にも大きくクロスすることが多い。この現状を鑑み、「計算毒性学」研究会はその名称を「計算 ADMET」研究会として、再スタートいたします。今回のフォーカストセッションからは毒性関連のみならず、計算機による ADME 関連研究も討論対象となります。

毒性も ADME も計算機を用いての研究は多種多様存在します。解析手法も毒性と ADME でそれぞれ独自の技術を用いる研究もあれば、両方に共通する技術もあります。このような計算機解析技術を相互に発表し討論することで、より深く、俯瞰的に討論できればと考えます。

モデレーター: 湯田 浩太郎 (Kohtaro Yuta)
株式会社インシリコデータ (In Silico Data, Ltd.)
植沢芳広 (Yoshihiro Uesawa)
明治薬科大学 (Meiji Pharmaceutical University)

1. 分子画像を用いた QSAR 解析: DeepSnap 法の開発の現状

植沢芳広 (Yoshihiro Uesawa)
明治薬科大学 (Meiji Pharmaceutical University)

DeepSnap は化合物構造を 360 度方向から撮像し、深層学習モデルを構築する手法である。演者らは本法で ADMET 関連の多様な特徴 (核内受容体活性、クリアランス等) の予測モデルを報告してきた。また、分子画像生成条件等を精査するで軽量化・高精度化を達成するとともに、CAM による特徴領域の強調表現を実装した。さらに、記述子法とのコンビネーションによってさらなる高精度予測に成功した。本講演では DeepSnap 法の開発の進捗を紹介する。

2. デジタルトランスフォーメーション時代における「計算毒性学」の現状とこれから

曾根 秀子 (Hideko Sone)
横浜薬科大学 (Yokohama University of Pharmacy)

21 世紀はデジタルトランスフォーメーション (DX) の時代であると言われて久しいが、この DX、すなわちデジタル化技術による毒性評価やリスク評価のレギュラトリーサイエンスを変革していくには、相当な時間を要する。DX による毒性学の変革には、毒性データの充実、毒性データの利活用を行う技術革新、毒性評価の価値共創を行う場 (プラットフォーム) の創造が必要と考えられる。本講演では、演者自身が参画しているプロジェクトの紹介も交え、国内外における「計算毒性学」の DX を提示し、計算毒性学の未来像を考察する。

3. 薬物の体内動態予測に資する in silico 予測&シミュレーション技術の進展

前田 和哉 (Kazuya Maeda)
北里大学薬学部 (Kitasato University School of Pharmacy)

医薬品開発において、薬物動態特性の予測は必須項目の一つである。近年、in silico 技術を用いた化合物の代謝・輸送に関わる蛋白と薬物の相互作用予測は多数実施されているが、体内動態はこれら素過程の単純な線形結合で決定されるわけではなく、システムとしての理解が必須である。本発表では、個々の分子機能を、数理モデルを介して in vivo 体内動態の理解に繋げた事例およびその構築を支える技術の進展について概説したいと考えている。

医療データ AI 解析実践フォーラム Medical Data AI Analysis Forum

開催趣旨:

医療データの AI 解析は日進月歩で進化しており、研究デザイン、データ処理、統計解析、機械学習等最新の技術情報とノウハウが必要である。本フォーラムでは、医療データの AI 解析の中でも精密医療の実現に向けた疾患の層別化、早期予測および医療データの二次利用について、最先端の AI 解析に実際に取り組んでいる研究者が研究発表を行い、最新の技術情報共有を行う。医療データ AI 解析に実際に取り組んでいる研究者、これから始めようという研究者にぜひご参加いただき、医療データの AI 解析を実践している研究者の交流の場としてオープンに議論したい。

モデレーター: 水野 聖士 (Satoshi Mizuno)
東北大学 (Tohoku University)
小島 諒介 (Ryosuke Kojima)
京都大学 (Kyoto University)
荻島 創一 (Soichi Ogishima)
東北大学 (Tohoku University)

1. 多様な医療関連データへのグラフニューラルネットワークの応用

小島 諒介 (Ryosuke Kojima)
京都大学 (Kyoto University)

近年の人工知能 (AI) ブームによって、医療関連データに対する AI 技術や機械学習技術の適用が急速に進みつつある。特に、医療関連の多くの分野では、単一のデータだけでなく、複数の様々な形式のデータを取り扱う必要があり、それらの複数モダリティの情報を統合した取り扱いが重要視されている。本講演では、データをグラフとして表現するグラフデータを中心として、複数モダリティのデータの取り扱い方法に関して、グラフニューラルネットワークを用いた実例を挙げつつ紹介する。

2. 診療テキストからの表現型の抽出に向けたコーパスアノテーション

篠原 恵美子 (Emiko Shinohara)
東京大学 (Tokyo University)

本邦では診療録の電子化が進み、蓄積された情報の利活用が期待されている。そのためには構造化データが必要であるが、表現型は症状・所見や診断名などの形で文章の中に記録されている。これを抽出する自然言語処理技術の研究・開発には表現型のアノテーションが付いたコーパスが必要である。しかし自然言語記載に埋め込まれた表現型情報を網羅的にアノテーションするために必要なスキーマは不明であった。本発表ではこれまでに我々が開発した表現型の網羅的なアノテーションスキーマとそれを付与したコーパスについて紹介する。

3. イベント発生に関わる患者層別化手法の開発

内野 詠一郎 (Eiichiro Uchino)
京都大学 (Kyoto University)

疾患発症などのイベント発生に関連した層別化は、重要な課題である。一般に教師なし学習の利用が広く試みられるが、単純な適用ではイベントに関連しない特徴の寄与が大きく、その後の応用が難しいことが多い。我々は、健診データや臨床試験データを用いて、まずイベント発生の予測モデルや、関連因子を含んだベイジアンネットワークを構築した。続いて、これらのモデルによる個別のインスタンスの説明性を示す特徴量を計算し、これらに対して改めてクラスタリングを実施したところ、イベント発生に関わる解釈性の向上やクラスタごとの差異が見られた。本アプローチは、様々な医療データを用いた患者・疾患層別化に有用な可能性がある。

4. 行動変容を目指した疾患予測モデルの構築

水野 聖士 (Satoshi Mizuno)

東北大学 (Tohoku University)

行動変容を目指した疾患予測モデルは主に特定健診情報により構築されてきたが、高血圧など多くの多因子疾患の発症に重要であり、保健指導により改善可能と考えられる網羅的な生活習慣情報での疾患予測モデルの構築の報告はまだ少ない。本研究では、妊娠高血圧症候群を例に大規模ゲノムコホート調査である三世代コホート調査で収集された網羅的な生活習慣情報を使用した疾患予測モデルの構築について報告するとともに、行動変容へのアプローチについての展望にも言及する。

5. 総合討論

先端的計測技術 Advanced Measurement and Analysis

開催趣旨:

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測や評価モデル系構築が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者に御発表いただく。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は細胞の操作に関して、広く御議論いただきたい。

前半 3 題は、高感度・高精度な検出について、ご発表いただく。まずは進展著しい組織透明化技術と 3 次元イメージングを組合せた臓器・全身の網羅的解析に関して、洲崎悦生先生(順天堂大学)からご発表いただく。続いて、中西秀之先生(東京医科歯科大学)より、次世代 mRNA 医薬品に関してご紹介いただく。そして、清田泰次郎先生(ニコン)より、臓器チップの観察技術と形態的評価手法に関してご発表いただく。

後半の 3 題は、新規の薬物動態・安全性の評価系として生体計測と連携が期待される臓器モデルを活用した生体計測について、ご発表いただく。はじめに萩原将也先生(理研)より、MPS とオルガノイドを繋ぐ生体模倣システムに関してご発表をいただく。続いて、川端健二先生(医薬基盤・健康・栄養研究所)より、ヒト iPS 細胞から作製した血液-脳関門 (blood brain barrier; BBB) に関して御紹介いただく。最後に、鈴木郁郎先生(東北工業大学)より、ヒト iPS 細胞由来中枢神経ネットワーク、脳オルガノイド、感覚ニューロンの電気活動を Micro-electrode array (MEA) 法で計測した御研究を御紹介いただく。

前半でご紹介いただく高感度・高精度な生体計測技術と、後半の臓器モデルを活用した生体計測との連携と、新規の薬物評価系への展開に関して広く御議論いただきたい。

モデレーター: 石田 誠一 Seichi Ishida

国立医薬品食衛生研究所, National Institute of Health Sciences

/ 崇城大学生物生命学部, Department of Applied Life Science, Sojo University

多田 隈 尚史 Hisashi Tadakuma

上海科技大学 生命学院, SLST, ShanghaiTech University

藤田 聡史 Satoshi Fujita

産業技術総合研究所 生命工学領域 先端フォトニクス・バイオセンシング OIL

Photo BIO-OIL, AIST

1. 3 次元組織学による臓器・全身の網羅的解析

Whole-organ/body imaging and analysis by three-dimensional histopathology

洲崎 悦生 / Etsuo A. Susaki

順天堂大学大学院医学研究科 / Juntendo University Graduate School of Medicine

生体組織は複雑な 3 次元構造を構築するため、組織全体を細胞解像度で観察・解析する実験技術が不可欠である。近年のさまざまな組織透明化および 3 次元イメージング法の発展により、このような細胞解像度以上での臓器や全身のを包括的観察が可能となった。本講演では、我々が開発する網羅的細胞解析技術 (セルオミクス) のフレームワークである「CUBIC」を中心に、組織の 3 次元解析の最先端手法を紹介する。近年開発に成功した全臓器染色およびイメージングのための最新的手法「CUBIC-HistoVision」は、成体マウスの全脳などの大型 3 次元臓器を均一に標識できる 3 次元組織学を実現した。さらに、全脳全細胞アトラス「CUBIC-Atlas」をリソースとしたウェブベースのクラウド解析ソフトウェア「CUBIC-Cloud」では、多数のマウス全脳イメージングデータを統合し、共通のアトラステンプレート上で定量解析するプラットフォームを提供する。これらの CUBIC 関連技術は、多細胞系の臓器および全身スケールの組織学的分析を行うための高度な技術基盤として機能し、創薬、薬物動態研究を含む様々な医学生物学分野でのシステミックな細胞・細胞ネットワーク解析と機能理解に威力を発揮する。

参考文献: Susaki et al. *Cell* (2014) 197:726, Susaki et al. *Nat Commun* (2020) 11:1982, Mano et al. *Cell Rep Methods* (2021) 1:100038

2. 翻訳を人為的にコントロール可能な“スマート mRNA 医薬”の開発

Development of “smart mRNA drugs” equipped with controllable translation systems

中西 秀之 / Hideyuki Nakanishi

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所 / Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

mRNA 医薬は原則としてどのような治療・予防用タンパク質でも体内で発現させることができるが、タンパク質の種類によっては過剰発現や治療標的以外の臓器・組織での発現による副作用が懸念される。そこで我々は、より安全な mRNA 医薬を実現するため、タンパク質への翻訳を制御可能な mRNA 医薬の開発を進めている。本講演では、光などの外部刺激や特定の生体分子により mRNA の翻訳を制御するシステムについて発表する。

3. 臓器チップを用いて培養された組織の形態評価手法

Morphological evaluation method of cultured cells/tissue using Organ-on-a-chip

古江 美保 / Miho Furue

株式会社ニコン ヘルスケア事業部 / HealthCare Business Unit, Nikon

近年注目を集めている臓器チップでは、様々な細胞や組織が生体に近い状態で培養することが可能となってきた。臓器チップは、薬効評価試験や薬物代謝試験などに応用されつつある。形態的な評価手法は、細胞/組織に対する薬剤の局所的な影響も評価することができ、最も注目される手法の一つである。本講演では、臓器チップの観察技術と形態的評価手法を紹介する。

4. MPS とオルガノイドを繋ぐ生体模倣システムの構築

Human biomimetic platform with integration of MPS and organoids

萩原 将也 / Masaya Hagiwara

理化学研究所 / RIKEN

現在動物代替法として世界中で開発が進められている、MPS とオルガノイド技術は、それぞれ独立して開発が進められ、両立したシステムを実用化レベルで構築することは依然として容易ではない。本発表では、Cube 型のシンプルな培養器をキャリアとして使い、様々な工学技術を入れ込むことにより、MPS とオルガノイドが両立可能なプラットフォームを構築したので報告する。

5. iPS 細胞由来インビトロ血液-脳関門モデルを利用した創薬基盤技術

Drug development based on iPS cell-derived blood brain barrier model

川端 健二 / Kenji Kawabata

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 / National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

血液-脳関門 (blood brain barrier; BBB) は、血中に侵入した病原体や毒性物質が脳に移行するのを防ぐために備わったバリアーである。しかしながら、BBB の存在ゆえに薬物は脳に到達しにくいことが知られている。本講演では、ヒト iPS 細胞から作製した in vitro BBB モデルとその創薬への応用について、薬物動態、病態モデル、ドラッグデリバリーシステムの観点から概説したい。

6. ヒト iPS 神経の MEA 計測法による化合物の毒性リスク予測

Prediction of toxicity risk of compounds using MEA measurement method in human iPSC-derived neurons

鈴木 郁郎 / Ikuro Suzuki

東北工業大学 / Tohoku Institute of Technology

医薬品候補化合物において、神経毒性の発覚により脱落する化合物は多く、前臨床試験の早い段階で、神経毒性を高い精度で検出できる評価法が求められている。本発表では、ヒト iPS 細胞由来中枢神経ネットワーク、脳オルガノイド、感覚ニューロンの電気活動を Micro-electrode array (MEA) 計測法により取得し、電気活動に基づいた化合物の毒性リスク評価法について紹介したい。

化学データサイエンスや人工知能関連研究発表 Chemical data science and artificial intelligence related research

開催趣旨:

本フォーカストセッションは「計算毒性学研究会」に、昨年新たに設定された「化学データサイエンスおよび人工知能討論、勉強会」が主催致します。

最近の IT 関連技術の発展はビッグデータ時代を実現し、このビッグデータを利用するデータサイエンスや人工知能技術の急速な発展や展開を導き出しております。このようなデータサイエンスや人工知能を現実の世界（創薬、医療、バイオ、環境、食品、化成品、他）に適用するには様々な問題や限界事項を理解してこれらの問題をクリアすることが求められます。

・個々の適用分野特有の問題、・データサイエンスの手法上での問題、・人工知能適用上での問題、・複数データベース間の問題、・その他の問題、等の様々な問題です。これらを理解せずに、データサイエンスや人工知能を適用すれば、予測できない深い泥沼にはまります。

今回は、医療関連データの数値化問題と、製薬企業における IT 関連インフラの整備、そして来るべき「オートノマス（自律型）化学研究」時代の到来とその概要を議論致します。

モデレーター: 湯田 浩太郎 (Kohtaro Yuta)
株式会社インシリコデータ (In Silico Data, Ltd.)
植沢芳広 (Yoshihiro Uesawa)
明治薬科大学 (Meiji Pharmaceutical University)

1. 化合物作用の包括的理解に向けた数値化研究—病理画像の数値化

水野 忠快 (Tadahaya Mizuno)
東京大学 (Tokyo University)

医薬品の予期せぬ副作用など、化合物の作用は必ずしも人の認識の範疇に収まらず、包括に評価するためには人の認識外の情報も捉えた作用の表現が求められる。オミクス解析など、化合物を処理した対象を網羅的かつ恣意性なく数値化する、表現型に着目した方法論が一般的である。本講演では、医薬品などの安全性試験効率化を志向した病理画像の網羅的かつ恣意性のない数値化を中心に、我々のこれまでの取り組みについて紹介する。

2. 塩野義製薬におけるデータサイエンス部の取り組みとデータ活用基盤

小野塚 昭
塩野義製薬株式会社 データサイエンス部

塩野義のデータサイエンティストは、各バリューチェーンとの交流の機会が増え、様々なデータに基づいた課題設定と解決を加速しています。データサイエンティストに求められる能力については、課題設定能力、解析計画をデザインする能力に加えて、各機能のメンバーと協力していくリーダーシップスキルも必要です。本発表では、「バリューチェーン横断型データ活用プロジェクト」を取り上げ、データサイエンティストに求められるリーダーシップスキルを紹介し、データ活用基盤の概要を交えながら、データ利活用を如何に推進していくべきかを議論したいと思います。

3. 化学研究の「自動化」時代から、「自律型（オートノマス）」時代への進化と対応

湯田 浩太郎 (Kohtaro Yuta)
株式会社インシリコデータ (In Silico Data, Ltd.)

研究技術の変遷は「手動⇒機械化⇒自動化」と発展してきており、現在は様々な分野で自動化研究が進んでいます。これらの進歩の背景には様々な技術の発展があり、機械化には様々な機械の開発と動力の利用があり、自動化にはコンピュータ関連の発達が大きく貢献しています。現在の状況を見ると、コンピュータ関連の IT 環境が急速に拡大普及し、IT インフラが革命的に発展しております。ビッグデータやデータサイエンスそして人工知能の急速な展開が日々進行しており、近未来にはこのような最新の IT 技術を適用した新たな技術的な発展がきます。即ち、「オートノマス（自律型）化学研究」が近未来に実現します。

今回の講演では、オートノマス（自律型）化学研究の提案と、自動化との違いやその基本を議論致します。

De novo generation of drug candidate compounds from disease-specific transcriptome data using deep learning

Chikashige Yamanaka¹

yamanaka.chikashige215@mail.kyutech.jp

Shunya Uki¹

uki.shunya677@mail.kyutech.jp

Kazuma Kaitoh¹

kaito168@bio.kyutech.ac.jp

Yoshihiro Yamanishi¹

yamani@bio.kyutech.ac.jp

¹ 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: De novo drug design, gene expression profile, inverse correlation, variational autoencoder

It is extremely difficult to find molecules with desired properties in the drug discovery process. To tackle this problem, deep generative models, including variational autoencoder (VAE), have been receiving much attention. Most previous methods are based on chemical information, but they do not take into account biological information on genes and proteins. In this context, some previous studies have proposed deep generative models that generate active molecules for therapeutic target proteins using biological data such as gene expression profiles [1,2]; however, some limitations remain, such as difficulty in applying their models to diseases with unknown therapeutic targets. In a disease state, the disease-specific gene expression patterns typically emerge because of the disruption of homeostasis, and the disease can be treated by a drug molecule that invert the disease-specific gene expression patterns. Actually, the use of an inverse correlation between diseases and drugs is popular in drug repositioning [3,4], but the number of predictable candidate drugs is limited.

In this study, we propose to utilize the disease-specific gene expression profiles of patients toward the de novo design of drug candidate molecular structures. We present a computational model based on VAE with a transformer architecture to generate molecules that invert the disease-specific gene expression patterns. In the algorithm, we explore the latent space constructed by the VAE model using the inverse correlation with disease-specific transcriptome profiles of patients. We applied the model to several cancers and neurodegenerative diseases, and successfully generated new drug candidate molecular structures with the potential therapeutic effects against each disease. The proposed model can generate molecules with potential therapeutic effects against any disease in theory, thus the model is expected to make a great contribution to precision medicine.

- [1] Méndez-Lucio, O.; Baillif, B.; Clevert, D.-A.; Rouquié, D.; Wichard, J. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence, *Nature Communications*, **2020**, 11, 10.
- [2] Kaitoh, K.; Yamanishi, Y. TRIOMPHE: transcriptome-based inference and generation of molecules with desired phenotypes by machine learning, *Journal of Chemical Information and Modeling*, **2021**, 61, 4303–4320.
- [3] Iorio, F.; Bosotti, R.; Scacheri, E.; Bernardo, D. D. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses, *Biophysics and computational biology*, **2010**, 107, 14621–14626.
- [4] van Noort, V.; Schölch, S.; Iskar, M.; Zeller, G.; Ostertag, K.; Schweitzer, C.; Wenrner, K.; Weitz, J.; Koch, M.; Bork, P. Novel drug candidates for the treatment of metastatic colorectal cancer through global inverse gene-expression profiling, *Cancer Research*, **2014**, 74, 5690–5699.

Data-Driven Understanding of TRPA1 Agonist Diversity

Kenjiro Tanaka¹

tanaka.kenjiro.t8@s.mail.nagoya-u.ac.jp

Yuko Terada²

yukoterada@u-shizuoka-ken.ac.jp

Minami Matsuyama²

south59moco@gmail.com

Masaya Fujitani¹

masaya.fujitani.0917@gmail.com

Masatoshi Shibuya¹

m-shibu@ps.nagoya-u.ac.jp

Yoshihiko Yamamoto¹

yamamoto-yoshi@ps.nagoya-u.ac.jp

Keisuke Ito²

sukeito@u-shizuoka-ken.ac.jp

Ryuji Kato¹

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

¹ 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

² Department of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

Keywords: Transient receptor potential ankyrin 1, Antagonist structure, Physicochemical property

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is a Ca²⁺-permeable cation channel expressed in sensory neurons and non-neuronal cells of different tissues. TRPA1 has been linked to various physiological functions, including pain and pungency perception, energy metabolism, hormone secretion, and vasodilation [1,2], therefore it has been served as one of the amusing target of pharmaceutical targets. However, since TRPA1 function as a multimodal receptor, the structural diversity of TRPA1 agonists has not been fully understood.

We hypothesized that collecting a wider variation of TRPA1–compound interaction data would aid the understanding of its complex mechanism. Therefore, we aimed to explore such agonist diversity using an image-based TRPA1 assay system combined with an *in silico* chemical space clustering concept. We clustered our originally synthesized chemical library with 27 physicochemical molecular descriptors *in silico*, and selected structurally diverse compounds from each cluster for a detailed kinetic assay to investigate variations of agonist structural rules. Through two sets of assays evaluating various compounds in parallel with validating effects of the previously established structural rules, we discovered that different chemical groups contribute to agonist activity, indicating that there are multiple agonist design concepts. A novel core structure for a TRPA1 agonist has been also proposed.

Our data-driven approach to analyze the agonist diversity with physicochemical property rules facilitated the objective finding of the structural diversity and new rules in TRPA1 agonists [3].

- [1] Mahajan, N.; Khare, P.; Kondepudi, K.K.; Bishnoi, M. TRPA1: Pharmacology, natural activators and role in obesity prevention. *European Journal of Pharmacology*, **2021**, 912, 174553.
- [2] Wang, Z.; Ye, D.; Ye, J.; Wang, M.; Liu, J.; Jiang, H.; Xu, Y.; Zhang, J.; Chen, J.; Wan, J. The TRPA1 channel in the cardiovascular system: Promising features and challenges. *Frontiers in Pharmacology*, **2019**, 10, 1253.
- [3] Terada, Y.; Tanaka, K.; Matsuyama, M.; Fujitani, M.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y.; Ito, K.; Kato, R. Collection of data variation using a high-throughput image-based assay platform facilitates data-driven understanding of TRPA1 agonist diversity. *Applied Sciences*, **2022**, 12, 1622.

In Silico and In Vitro Screening for Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease Avoiding Peptidyl Secondary Amides

Kazuki Yamamoto¹
kazuki@ric.u-tokyo.ac.jp

Nobuaki Yasuo²
yasuo.n.aa@m.titech.ac.jp

Masakazu Sekijima¹
sekijima@c.titech.ac.jp

¹ Department of Computer science, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, 226-8501, Japan

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

Keywords: COVID-19, Protease inhibitor, Structure-based virtual screening

Vaccines and therapeutic agents are needed to control the damage caused by COVID-19 [1]. Currently available new drugs that inhibit SARS-CoV-2 main protease can suppress viral replication in the early stages of infection, but they are not easy to use in clinical practice because they involve inhibition of CYP3A4 [2-3]. Here, we performed structure-based virtual screening (SBVS) to find inhibitors with new scaffold structures, excluding compounds with peptidyl secondary amide bonds. The 180 compounds selected by SBVS were subjected to the main protease inhibition assay, and 9 compounds showed >5% inhibition at 20 μ M. The IC₅₀s of 6 of these compounds were determined by dose-response experiments and were on the order of 10⁻⁴ M. Based on these new scaffolds, we will try to optimize them.

[1] Robinson, Philip C., et al. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119.15 (2022): e2119893119.

[2] Hammond, Jennifer, et al. "Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 386.15 (2022): 1397-1408.

[3] <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000966645.pdf>

Active Learning via Incremental Revelation: Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Case Study

David Jimenez Barrero¹

david.jimenez@elix-inc.com

Nazim Medzhidov¹

nazim.medzhidov@elix-inc.com

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

Keywords: Active Learning, Drug Discovery, Machine Learning, Sitagliptin

Active Learning (AL) is a machine learning algorithm consisting of a constantly-improving model which is capable of achieving better accuracy with fewer labels than a regular model, as it is able to query the search-space and select expected promising samples[1]. This proves particularly useful in spaces which are too large and/or expensive to evaluate exhaustively, making it a clear proposition for use in the drug discovery context. Here the goal is to find a particular molecule with desired properties (high activity against a particular target, good synthesizability score, etc.) in a potentially infinite chemical space, and where the evaluation of each candidate is expensive economically as well as time consuming. Despite AL being theoretically a good fit for drug discovery, tests in this domain have been limited; due to the same economically-expensive nature of drug discovery. In this study, we designed a methodology that allows us to test performance of AL in a realistic framework by replicating real drug discovery campaigns while simulating the conditions human researchers face, and thus addressing common validity problems, such as having a limited and bounded search-space, and positively biased data. Under this scheme, we evaluated AL by replicating the discovery process of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor Sitagliptin [2]. We obtained comparable results to the estimated human performance by using both a single IC50 activity model and an ensemble of IC50 activity and lipophilicity models; thus proving the value of active learning in drug discovery, and the potential it has as a tool to aid medicinal chemists. We hope these landmark in-silico results pave the way for future tests of active learning using wet-lab experiments.

[1]Settles B. Active Learning Literature Survey. Computer Sciences Technical Report 1648. 2010 January 26; University of Wisconsin–Madison.

[2]Drucker, D., Easley, C. & Kirkpatrick, P. Sitagliptin. Nat Rev Drug Discov 6, 109–110 (2007).

SmilesFormer: Language Model for Molecular Design

Joshua Owoyemi¹
joshua.owoyemi@elix-inc.com

Nazim Medzhidov¹
nazim.medzhidov@elix-inc.com

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

Keywords: De novo drug design, Language model, Molecule Optimization

The objective of drug discovery is to find novel compounds with desirable chemical properties. Generative models have been utilized to sample molecules in the intersection of multiple property constraints. In this study we pose molecular design as a language modelling problem where the model implicitly learns the vocabulary and composition of valid molecules, hence it is able to generate new molecules of interest. We present a SmilesFormer, Transformer-based model [1] which is able to encode molecules, molecule fragments and fragment compositions as latent variables, which is in turn decoded to stochastically generate novel molecules. This is achieved by fragmenting the molecules into combinatorial groups, with methods such as RECAP [2], then learning the mapping between the input fragments and valid SMILES sequences. The model is able to optimize molecular properties through a stochastic latent space traversal technique [3]. This technique systematically searches the encoded latent space to find latent vectors that are able to produce molecules to meet the multi-property objective. The model was validated through various de novo molecular design tasks, achieving state-of-the-art performances when compared to previous methods. Furthermore, we used the proposed method to demonstrate a drug rediscovery pipeline for Donepezil [4], a known Acetylcholinesterase Inhibitor.

- [1] Ashish Vaswani, Noam Shazeer, Niki Parmar, Jakob Uszkoreit, Llion Jones, Aidan N. Gomez, Lukasz Kaiser, and Illia Polosukhin. Attention Is All You Need. *31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017)*. **2017**. 5998-6008.
- [2] Xiao Qing Lewell, Duncan B. Judd, Stephen P. Watson, and Michael M. Hann. Recap - Retrosynthetic combinatorial analysis procedure: A powerful new technique for identifying privileged molecular fragments with useful applications in combinatorial chemistry. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 38(3). **1998**. 511–522.
- [3] Jonas Mueller, David Gifford, and Tommi Jaakkola. Sequence to better sequence: continuous revision of combinatorial structures. *International Conference on Machine Learning*. **2017**. 2536–2544.
- [4] Hachiro Sugimoto, Hiroo Ogura, Yasuo Arai, Youichi Iimura, and Yoshiharu Yamanishi. Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Japanese Journal of Pharmacology*, 89(1). **2002**. 7–20.

Hit to Lead Discovery of Benzylpiperidine Acetylcholinesterase Inhibitors Using Generative Models: a Retrospective Case Study

Nazim Medzhidov¹
nazim.medzhidov@elix-inc.com

Joshua Owoyemi¹
joshua.owoyemi@elix-inc.com

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

Keywords: Generative Models, De novo drug design, Acetylcholinesterase inhibitors

Continuous increase in cost together with challenges associated with the traditional drug discovery process have facilitated the application of machine learning approaches in this domain. Past several years have provided with the examples where generative models proved successful in aiding de novo drug discovery [1]. However, the number of such success stories is still few and improved approaches are being continuously investigated. In this study, we used our in-house developed generative model [2] to cover a hit-to-lead discovery campaign of Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors containing benzylpiperidine moiety. We designed a retrospective discovery scenario using publicly available data, where data was arranged in a chronological order and chemotype relevance. The goal was to replicate conditions of data scarcity during drug discovery process and investigation of novel target chemotype from an initial small set of hit compounds and public data. Generative model was then trained to generate molecules satisfying multi-objective criteria accounting for desired physical-chemical & medicinal chemistry properties, drug likeliness, synthetic accessibility, novelty, and activity towards AChE. Generated molecules were then subjected to an extensive post-processing pipeline and final list of suggested molecules was ranked and evaluated. Interestingly, among the final list of generated molecules we observed presence of documented successful compounds with benzylpiperidine moiety, having distant scaffolds to the training set. Moreover, an FDA-approved indanone-benzylpiperidine AChE inhibitor donepezil and its derivative [3] were also among the final list of suggested molecules generated. Our model was able to start from a set of hit compounds and successfully reach to novel and more potent scaffolds that were discovered at later stages of the original drug discovery campaign of AChE inhibitors.

[1] Zhavoronkov, A., Ivanenkov, Y.A., Aliper, A. et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 37, 1038–1040 (2019).

[2] Owoyemi, J., *manuscript in preparation*

[3] Sugimoto, Hachiro et al. Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Japanese journal of pharmacology* 89,1 (2002)

Understanding RNA sequence specificity of inhibitors of translation initiation factor by dynamical FMO analysis

Yuma Handa^{1,2} **Koji Okuwaki**¹ **Takayuki Furuishi**¹ **Etsuo Yonemochi**¹ **Takuhiro Ito**³
Hironori Saito^{4,5} **Shintaro Iwasaki**^{4,5} **Koichiro Kato**⁶ **Chiduru Watanabe**³ **Teruki Honma**³
Kaori Fukuzawa^{1, 2}

d2002@hoshi.ac.jp k-okuwaki@hoshi.ac.jp t-furuishi@hoshi.ac.jp e-yonemochi@hoshi.ac.jp
 takuhiro.ito@riken.jp hironori.saito@riken.jp shintaro.iwasaki@riken.jp
 kato.koichiro.957@m.kyushu-u.ac.jp chiduru.watanabe@riken.jp honma.teruki@riken.jp
 fukuzawa-k@phs.osaka-u.ac.jp

¹ Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

² Osaka University, 1-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

³ RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research (BDR), 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan

⁴ RIKEN Cluster for Pioneering Research (CPR), 2-1, Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan

⁵ The University of Tokyo, 5-1-5 Kashiwa, Chiba 277-8561, Japan

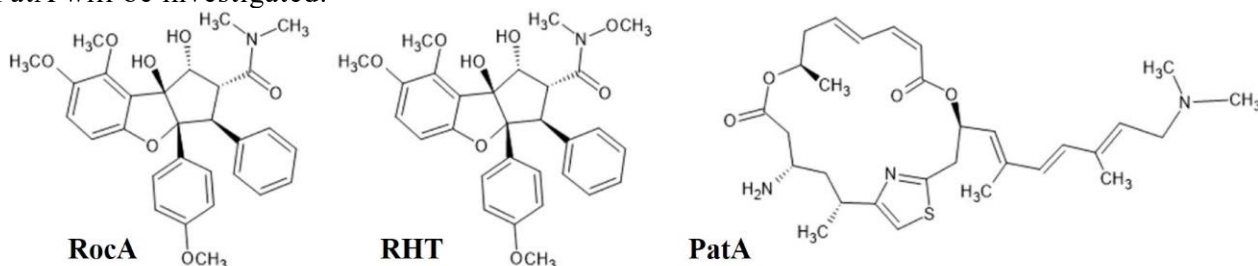
⁶ Kyushu University, 744 Motoka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395, Japan

Keywords: eIF4A, RNA, Fragment molecular orbital method, Molecular Dynamics, Rocaglamide A, Pateamine A, RHT

Rocaglamide A (RocA) is a natural compound found in *Aglaia odorata*, which has potent anticancer activity and acts as a translation inhibitor targeting to translation initiation factor eIF4A. This compound is known to function in a unique mechanism; clamping eIF4A onto purine sequence specificity [1] for steric hindrance for scanning ribosomes. Our group recently identified that another eIF4A-targeting small molecule Pateamine A (PatA), which was isolated from a sponge, works as a translation inhibitor in a similar manner, but with a different RNA specificity; GNG motifs. However, the detailed molecular mechanism for such base selectivity provided by the compounds remains unclear. To tackle this issue, here we employed dynamical fragment molecular orbital (FMO) calculations combining classical molecular dynamics (MD) and FMO methods.

For RocA, four structures were created, each with one of the G6, A7, G8, and A9 bases around ligand mutated to U in addition to the wild-type ⁶GAGA⁹ RNA. In addition, we analyzed structure with the RocA analog RHT. For PatA, we created ⁶AGAG⁹, polyA, and polyG sequences by mutating the ⁶GAGA⁹ sequence around ligand in addition to the wild type. For all model structures, MD simulations were performed for 50 ns each. From the MD results, we extracted 10 structures every 3 ns, and performed FMO calculations at the MP2/6-31G* level. The MD and FMO calculations were performed on the supercomputer Fugaku (hp220143) and TSUBAME 3.0 (AMED-BINDS, JP21am0101113).

In the RocA complex, π/π interaction with U7 was lost in the A7U mutant and the hydrogen bond and π/π interaction with U8 were lost in the G8U mutant. These results suggest that the interaction with these two bases is important for purine sequence-specific recognition of RocA. RHT showed no significant change in major interactions compared to RocA. PatA showed loss of hydrogen bonding at G8 and weakened π/π interactions at A7 and G8 compared to RocA. The mutant form of PatA will be investigated.



[1] Iwasaki S. *et al.*, The Translation Inhibitor Rocaglamide Targets a Bimolecular Cavity between eIF4A and Polypurine RNA, *Mol Cell*. 2019;73(4):738-748.e9

Development of protein-ligand binding affinity evaluation method by combining classical MD and FMO calculations

Hiromu Matsumoto¹

matsumoto.hiromu.238@s.kyushu-u.ac.jp

Tsuyohiko Fujigaya¹

fujigaya.tsuyohiko.948@m.kyushu-u.ac.jp

Koichiro Kato¹

kato.koichiro.957@m.kyushu-u.ac.jp

¹ Kyushu University, 744 Motooka, Nishi-ku, Fukuoka, 819-0395, Japan

Keywords: Protein-ligand interaction, Fragment molecular orbital method (FMO), Molecular dynamic simulation

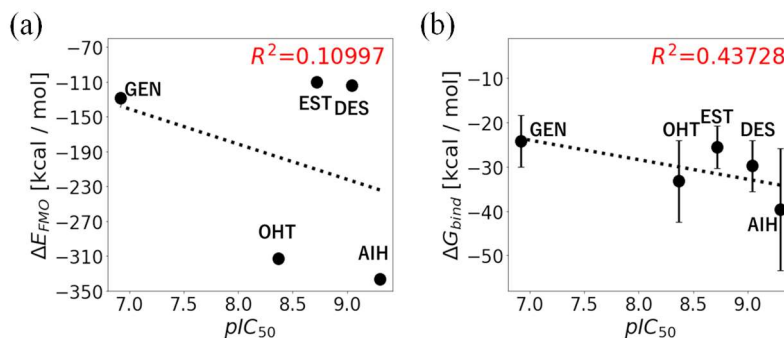
Molecular simulations to evaluate protein-ligand interactions are useful for identifying drug candidates from a huge number of compounds. In SBDD-based computational drug discovery, protein-ligand interactions are usually evaluated using classical force field-based methods. On the other hand, quantum mechanical calculations are desirable in terms of accuracy but are difficult due to the enormous computational cost. The fragment molecular orbital (FMO) method has been proposed as a unique method that can calculate the entire protein system quantum-chemically.

Interaction evaluation by the FMO method is usually performed by single-point calculations in vacuum using X-ray crystal structures. However, recent studies have suggested that including thermal fluctuations gives a more reliable interaction, which is not evaluated by single-point calculations in vacuum [1]. Therefore, we focused on the possibility of further improving the accuracy by taking into account not only thermal fluctuations but also desolvation effects and ligand deformation during binding.

In this research, evaluations were performed on three proteins with the different total numbers of residues, ER, CDK2, and SARS-CoV-2 Mpro ligand complexes.

For each complex, two 10 ns molecular dynamics (MD) simulations were performed using GROMACS. From the results of each MD simulation, 20 structures were extracted every 1 ns. The interaction energies (ΔE_{FMO}) were obtained by FMO calculations at the FMO2-MP2/6-31G* level using ABINIT-MP. Then MM-PB/SA calculations were performed to evaluate each desolvation energy (ΔG_{solv}) classically. Ligand deformation energies (ΔE_{lig}) were calculated as the energy difference between conformations of the ligand in the complex structure and in the water. Finally, we added up their effects and averaged them over 20 samples to obtain a binding affinity value ($\Delta G_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{FMO}} + \Delta G_{\text{solv}} + \Delta E_{\text{lig}}$). The results of FMO calculations were obtained using the supercomputer “Fugaku” (hp220143).

For ER complexes, 5 compounds were used. The enhancement of correlation between calculation values and experimental values (pIC_{50}) was confirmed by considering thermal fluctuation, ligand deformation energy, and desolvation energy. The R^2 between simple single-point FMO calculation energies and pIC_{50} was about 0.11 (Fig. 1 (a)), but it was improved to about 0.44 (Fig. 1 (b)) by taking all these effects into account. The results for other complexes will be presented in detail.



[1] Hatada, R.; *et al.*, *Appl. Phys. Express*, **2021**, *14*, 027003

Fig. 1 pIC_{50} vs (a) single-point ΔE_{FMO} and (b) ΔG_{bind} based on sampling of ER-complex

Structure-Activity Relationship Study of PROTACs against Hematopoietic Prostaglandin D₂ Synthase

Hinata Osawa^{1,2}
p9u36syp@s.okayama-u.ac.jp

Takashi Kurohara²
tkk-kurohara@nihs.go.jp

Yuki Murakami³
w225431@yokohama-u.ac.jp

Norihito Shibata²
n-shibata@nihs.go.jp

Mikihiko Naito⁴
miki-naito@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

Yosuke Demizu^{1,2,3}
demizu@nihs.go.jp

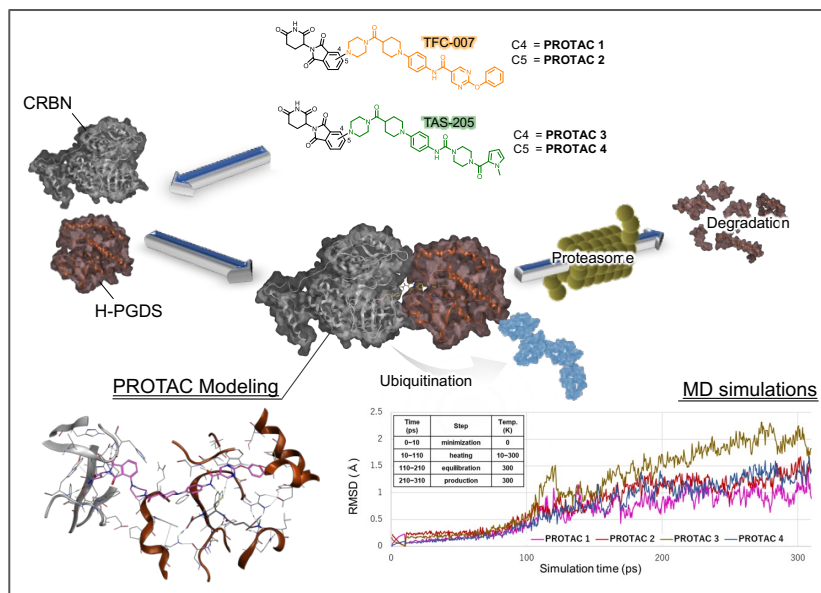
- ¹ Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmaceutical Science of Okayama University, 1-1-1 Tsushimanaka, Kita 700-8530, Japan.
² National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan.
³ Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University, 1-7-29, Yokohama, Kanagawa, 230-0045, Japan.
⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.

Keywords: PROTAC, H-PGDS, PROTAC Modeling, MD simulation

Degradation of hematopoietic prostaglandin D₂ synthase (H-PGDS) by proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) is expected to be important in the treatment of allergic diseases and Duchenne's muscular dystrophy. We recently reported that **PROTAC 1**, which is composed of H-PGDS inhibitor (TFC-007) and cereblon (CRBN) E3 ligase ligand (pomalidomide), showed potent H-PGDS degradation activity^[1].

In this study, we investigated the structure-activity relationships of **PROTAC 1**, focusing on the conjugation site between the H-PGDS ligand and the E3 ligand, and the effect of changing the H-PGDS ligand from TFC-007 to TAS-205. Three new **PROTACs 2-4** were evaluated for H-PGDS affinity, H-PGDS reducing activity, and inhibition of prostaglandin D₂ production. All compounds showed high H-PGDS reducing activities, but **PROTAC 3** was slightly less active than the other compounds.

To investigate these differences, the PROTAC Modeling Tools and molecular dynamics (MD) simulations were used to evaluate the stability of each PROTAC ternary complex. The results showed that the ternary complex including **PROTAC 3** had the highest RMSD value, suggesting that the reduced activity of PROTAC 3 is due to the lower stability of the H-PGDS-PROTAC-CRBN ternary complex.



[1] H. Yokoo. et al., *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 15868–15882.

Investigation of hydrogen bond network in the active center of catechol *O*-methyltransferase by X-ray crystallography and FMO method.

Katsuki Takebe¹ Tomoko Shirai² Yuma Handa^{2,3} Kaori Fukuzawa³ Mamoru Suzuki⁴

Takao Kuwada-Kusunose⁵ Tokomo Takamiya⁶ Narikazu Uzawa¹ Hiroshi Iijima⁶

takebek@dent.osaka-u.ac.jp fukuzawa-k@phs.osaka-u.ac.jp mamoru.suzuki@protein.osaka-u.ac.jp
kuwada.takao@nihon-u.ac.jp s181114@hoshi.ac.jp d2002@hoshi.ac.jp takamiya.tomoko@nihon-u.ac.jp
uzawa.narikazu.dent@osaka-u.ac.jp iiijima.hiroshi@nihon-u.ac.jp

¹ Osaka University Graduate School of Dentistry., 1-8 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

² Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences., 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

⁴ Institute for Protein Research, Osaka University Osaka Univ., 3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

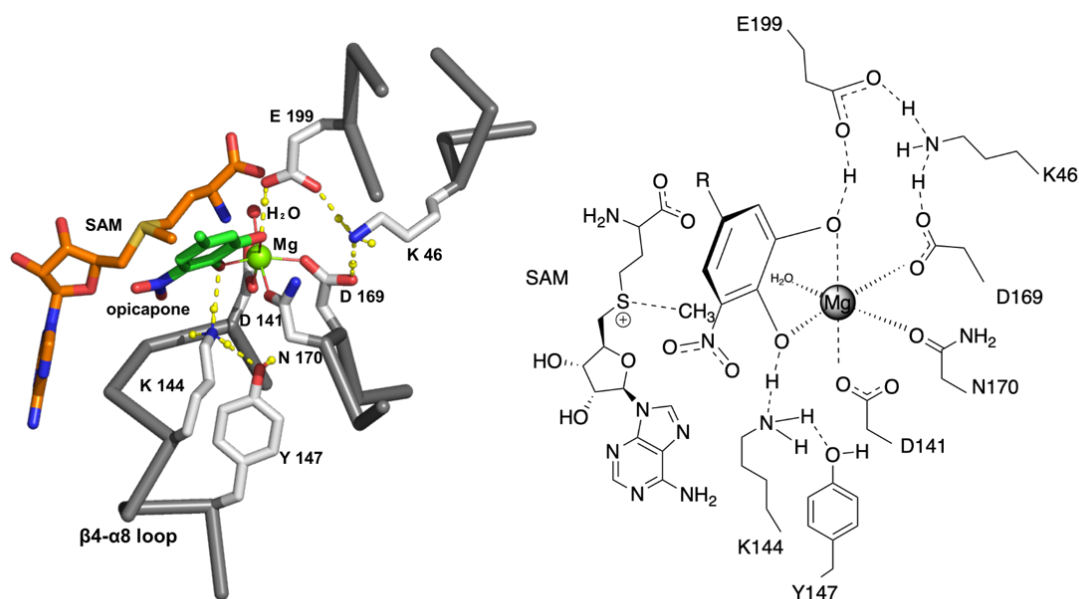
⁵ Nihon University School of Dentistry at Matsudo., 2-870-1 Matsudo. Chiba 271-8587, Japan

⁶ School of Pharmacy, Nihon Univ., 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan

Keywords: X-ray crystallography, FMO method, hydrogen network

Catechol *O*-methyltransferase (COMT) is a target enzyme for the drug development for Parkinson's disease. COMT uses *S*-adenosylmethionine (SAM) as a substrate for L-Dopa methylation to produce *S*-Adenosyl-L-homocysteine (SAH).

We determined the structures of COMT/SAM/Mg/opicapone and COMT/SAH/Mg/opicapone complexes by X-ray crystallography. In both structures, a complex hydrogen bond network between COMT and opicapone was observed. Determination of precise position of hydrogen atoms involved in the network is important to design new inhibitors. However, it is difficult to discuss the hydrogen position based only on X-ray crystallography. We evaluated the energy of the hydrogen network for possible models by computing with the FMO method. Finally multiple network models were successfully obtained.



(Figure) Structure of active center determined by X-ray diffraction COMT/SAM/Mg/opicapone

PoSSuMds Update : Addition Of Clinical Candidates And COVID-19 Clinical Trials Information

Tomoki Yonezawa¹
yonezawa-tm@pha.keio.ac.jp

Yuko Tsuchiya²
yuko.tsuchiya@aist.go.jp

Masanori Osawa¹
osawa-ms@pha.keio.ac.jp

Kentaro Tomii²
k-tomii@aist.go.jp

Kazuyoshi Ikeda^{1,3}
kazuyoshi.ikeda@riken.jp

¹ Keio Univ., 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

² AIRC, AIST, 2-4-7 Aomi, Koto-ku, Tokyo, 135-0063, Japan

³ RIKEN, 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan

Keywords: PDB, Pocket similarity, Clinical candidates, COVID-19

PoSSuM is a database of comprehensive pocket similarity pairs in proteins registered in the PDB [1]. PoSSuMds (PoSSuM Drug Search) is a subset for investigating the diversity of ligands and receptors among a set of pockets that can bind to a drug compound [2]. We provide here the new PoSSuMds, updated with the latest approved drugs and candidates, resulting in an increase in the number of drug compounds that can be queried. A total of 4,142 compounds, selected from the ChEMBL [3] (version 29), were matched with PDB ligand structures, provided at Ligand Expo, and determined presence in PoSSuM with HET code. When matching ligand structures, the structure standardization protocol was refined from the previous version for precise structure matching. As a result, 599 unique compounds had at least one protein-ligand complex structure in the PDB. Of these, 580 compounds had pocket similarity data in the PoSSuM, indicating an increase of 386 compounds compared to the previous version (194 compounds). From this increase, the number of binding pockets (query pockets) has increased 8-fold, previous 2,595 pockets to current 20,866, and comparable pockets (target pockets) has increased 5-fold, previous 26,509 pockets to current 151,482, and the number of pockets pair similarities has increased 7-fold, previous 530,898 pairs to current 3,858,525. In addition, a survey using clinical candidate data from the ClinicalTrials.gov reveals that 68 out of 580 compounds in PoSSuMds were tested in clinical trials as potential treatments for COVID-19. With this update, a similar pocket search on a larger scale has become possible, increasing the effectiveness of investigations such as drug reuse, including for infectious diseases.

[1] <https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuM/>

[2] Ito, J. I.; Ikeda, K.; Yamada, K.; Mizuguchi, K.; Tomii, K. PoSSuM v.2.0: Data Update and a New Function for Investigating Ligand Analogs and Target Proteins of Small-Molecule Drugs. *Nucleic Acids Research* **2015**, *43* (D1), D392–D398.

[3] Gaulton, A.; Hersey, A.; Nowotka, M.; Bento, A. P.; Chambers, J.; Mendez, D.; Mutowo, P.; Atkinson, F.; Bellis, L. J.; Cibrián-Uhalte, E.; Davies, M.; Dedman, N.; Karlsson, A.; Magariños, M. P.; Overington, J. P.; Papadatos, G.; Smit, I.; Leach, A. R. The ChEMBL Database in 2017. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45* (D1), D945–D954.

Databases of similar epitopes, PoSSuMAg and putative ligand-binding pockets on AlphaFold models, PoSSuMAF

Yuko Tsuchiya¹
yuko.tsuchiya@aist.go.jp

Tomoki Yonezawa²
yonezawa-tm@pha.keio.ac.jp

Masanori Osawa²
osawa-ms@pha.keio.ac.jp

Kazuyoshi Ikeda³
kazuyoshi.ikeda@riken.jp

Yu Yamamori¹
yu.yamamori@aist.go.jp

Kentaro Tomii¹
k-tomii@aist.go.jp

¹ AIRC, AIST, 2-4-7 Aomi, Koto-ku, Tokyo, 135-0063, Japan

² Keio Univ., 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

³ RIKEN, 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan

Keywords: similarity search of binding sites, epitopes, ligand-binding pockets, AlphaFold

PoSSuM is a database of similar ligand-binding and putative pockets on proteins [1]. Based on the PoSSuM scheme for detecting putative pockets and searching similar binding sites [2-5], we have developed two new databases. One is a database of similar epitopes, antibody-binding sites on (putative) antigen proteins [6]. The current version contains the data of about 75,000 similar pairs between known and known, and over two million similar pairs between known and putative epitopes, which includes the information of known and putative epitopes on SARS-CoV-2 proteins. We found several putative epitopes that are similar to known epitopes on the antigen proteins in complex with antibody drugs. The other is a database of putative ligand-binding pockets on AlphaFold models of 20,891 human proteins in AlphaFold database [7], which are similar to the known ligand-binding sites in the PoSSuM database [1]. Our method detected about 290,000 putative pockets on the AlphaFold models, and about 56 million similar pairs between known and putative pockets [8]. It is expected that these databases will be helpful for drug discovery and development.

[1] <https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuM/>

[2] Ito, J.; Ikeda, K.; Yamada, K.; Mizuguchi, K.; Tomii, K.; PoSSuM v.2.0: data update and a new function for investigating ligand analogs and target proteins of small-molecule drugs, *Nucleic Acids Res*, **2015**, *43*, D392-398.

[3] Ito, J.; Tabei, Y.; Shimizu, K.; Tsuda, K.; Tomii, K.; PoSSuM: a database of similar protein-ligand binding and putative pockets, *Nucleic Acids Res*, **2012**, *40*, D541-548.

[4] Ito, J.; Tabei, Y.; Shimizu, K.; Tomii, K.; Tsuda, K.; PDB-Scale analysis of known and putative ligand binding sites with structural sketches, *Proteins*, **2011**, *80*, 747-763.

[5] Tabei, Y.; Uno, T.; Sugiyama, M.; Tsuda, K.; Single Versus Multiple Sorting for All Pairs Similarity Search, *The 2nd Asian Conference on Machine Learning (ACML2010)*, **2010**.

[6] <https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuMAg/>

[7] <https://alphafold.ebi.ac.uk/>

[8] <https://possum.cbrc.pj.aist.go.jp/PoSSuMAF/>

Pattern formation in sol media using branched DNA motifs

Hiroshi Ogata¹

hiroshi.ogata.t2@dc.tohoku.ac.jp

Keita Abe¹

keita.abe.t7@dc.tohoku.ac.jp

Ibuki Kawamata^{1,2}

ibuki.kawamata@tohoku.ac.jp

Satoshi Murata¹

satoshi.murata.a4@tohoku.ac.jp

¹ Department of Robotics, School of Engineering, Tohoku University, 6-6-01, AramakiAzaAoba, Aoba, Sendai, Miyagi, 980-0845, Japan

² Natural Science Division, Faculty of Core Research, Ochanomizu University, 2-1-1 Ohtsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610, Japan

Keywords: Reaction-diffusion system, Self-assembly, Physical pattern formation, DNA hydrogel

Pattern formation in reaction-diffusion systems is a phenomenon in which molecules diffuse while reacting, autonomously forming heterogeneous concentration distributions of chemical species [1]. Pattern formation is well known as a mechanism of morphogenesis in biological systems, such as embryogenesis in *Drosophila* and generation of patterns on the skin surface [2]. If we can artificially reconstruct this mechanism, we can construct macroscale molecular systems that far exceed the size of molecules. The technology for constructing macro-scale molecular systems is expected to be applied to artificial organs in the future.

So far, we developed an autonomous linear pattern formation method using a reaction-diffusion system of DNA in hydrogel media [3,4], in which a steep concentration distribution of chemical species (DNA) forms a pattern and showed that it can be successfully cascaded. As a next step, we consider here the possibility of pattern materialization by adding heterogeneity of physical and mechanical properties to the distribution of the chemical species formed.

The proposed reaction-diffusion system forms patterns by polymerization of branched DNA motifs (X motifs) in a highly viscous sol medium [5]. In this system, the four single-stranded DNAs that comprise the branched DNA motif are divided into two groups that do not polymerize into each other and diffuse from sources on either side of the sol reaction field. DNA motifs are formed at equidistant positions where these DNAs meet, and the motifs polymerize in a position-specific manner to form a DNA hydrogel.

Fluorescence microscopy showed that a linear pattern (bisector pattern between sources) was formed even in the sol medium. The fluorescence recovery inside and outside the reaction area was measured to quantitatively evaluate the heterogeneity of the diffusion coefficient. More surprisingly, we observed that the once formed linear patterns gradually wave in the sol medium. The cause of this phenomenon is currently under investigation.

[1] Turing, A. M. "The chemical basis of morphogenesis. Philosophical Transactions of the Royal Society." *London, B* 237 (1952): 337-72.

[2] St Johnston, Daniel, and Christiane Nüsslein-Volhard. "The origin of pattern and polarity in the *Drosophila* embryo." *Cell* 68.2 (1992): 201-219.

[3] Abe, Keita, et al. "Programmable reactions and diffusion using DNA for pattern formation in hydrogel medium." *Molecular Systems Design & Engineering* 4.3 (2019): 639-643.

[4] Abe, Keita, Satoshi Murata, and Ibuki Kawamata. "Cascaded pattern formation in hydrogel medium using the polymerisation approach." *Soft Matter* 17.25 (2021): 6160-6167.

[5] Seeman, Nadrian C. "Nanomaterials based on DNA." *Annual review of biochemistry* 79 (2010): 65.

Force measurement of kinesin-propelled microtubules in swarming using electromagnetic tweezers

Mst Rubaya Rashid¹
 rubaya.rashid1993@gmail.com
Arif Md. Rashedul Kabir²
 kabir@sci.hokudai.ac.jp
Kazuki Sada^{1,2}
 sadatcm@sci.hokudai.ac.jp

Mousumi Akter²
 akter80mousumi@gmail.com
Jakia Jannat Keya²
 jakiajannatk@gmail.com
Akira Kakugo^{1,2}
 kakugo@sci.hokudai.ac.jp

¹ Graduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University, Sapporo, Japan

² Faculty of Science, Hokkaido University, Sapporo, 060-0810, Japan

Keywords: Microtubule, Kinesin, DNA conjugation, Swarm formation, Force of swarm, Magnetic bead, Electromagnetic tweezers

The Swarming of living organisms such as fishes, birds, and ants is a fascinating display of coordinated behavior in nature (1). Swarming provides the organisms with several advantages such as parallelism, robustness, flexibility, and permits exhibiting emergent functions by the organisms (2). Such attractive features of the swarming of living beings have motivated researchers working in material science, and engineering to utilize the swarming of self-propelled objects in artificial environments for sophisticated applications (3, 4). Recently our group has successfully demonstrated the swarming of a large number of kinesin-propelled microtubules (MTs), a self-propelled biomolecular machine, where the swarms of MTs exhibited translational and rotational motion upon consumption of chemical energy of ATP hydrolysis by kinesins (5). The swarming of MTs with rotational and translational motion holds great potential as their motion can be harnessed to perform work for nanotechnological applications, e. g. in molecular machines or devices, molecular robotics, etc. To ensure real-life applications of the MT swarms it is a prerequisite to quantify the amount of work that can be harnessed from the swarms. In this work, we attempt to quantify the force associated with the swarming of MTs driven by kinesins. Azide-labeled MTs were prepared from azide-labeled tubulin using the polymerizing agent guanosine triphosphate. Two complementary DNA sequences were used to modify two sets of azide-MTs by azide-alkyne cycloaddition reaction and the magnetic beads were modified with one of the DNAs. Swarming of the DNA-modified MTs was performed on a kinesin-coated glass surface and observed by a fluorescence microscope. A circular-shaped swarm was formed by the MTs, and the bead was loaded by the swarm. An electromagnetic tweezer (EMTw) was used to apply electromagnetic force (EMF) on magnetic bead-attached rotational swarms. The force of the circular-shaped MT swarms was successfully determined from its velocity by applying EMF. The force increases linearly with increasing the size of the circular swarm. This increase in force arises from the higher number of active kinesins driving the larger swarms. Such estimation of the force of the swarm of MTs will widen its application in nanotechnology as well as in robotics.

- [1] Beshers, S. N.; Fewell, J. H. Models of division of labor in social insects, *Annual Review of Entomology*, **2001**, 46, 413–440.
- [2] Niven, J. E. How honeybees break a decision-making deadlock, *Science*, **2011**, 335, 43–44.
- [3] Wei, H. X.; Chen, Y. D.; Tan, J. D. & Wang, T. M. Sambot: a self-assembly modular robot system. *IEEE/ASME Trans. Mechatron.*, **2011**, 16, 745–757.
- [4] Keya, J. J.; Suzuki, R.; Kabir, A. M. R.; Inoue, D.; Asanuma, H.; Sada, K.; Hess, H.; Kuzuya, A. and Kakugo, A. DNA-assisted swarm control in a biomolecular motor system, *Nature Communications*, **2018**, 9, 453.

Order Parameter Analysis of Microtubule Motility Dynamics

Ma Chen^{1,3}

ma.c.ab@m.titech.ac.jp

Masayuki Yamamura¹

my@c.titech.ac.jp

Mousumi Akter^{2,3}

Akther80mousumi@gmail.com

Akira Kakugo^{2,3}

kakugo@sci.hokudai.ac.jp

Gutmann Gregory Spence³

gutmann@molecular-robotics.co.jp

Akihiko Konagaya³

konagaya@molecular-robotics.co.jp

¹ School of Computing, Tokyo Institute of Technology

² Dept. Chemistry, Physical Chemistry, Hokkaido University

³ Molecular Robotics Research Institute, Co., Ltd.

Keywords: Molecular Robotics, Microtubule Motility Dynamics, Order Parameter Analysis

Microtubules often form streams at high density, which glide in the same directions on Kinesin coated glass surface in microtubule motility assay. At higher density of microtubules, they tend to move together (snuggling) to avoid collision and overriding of microtubules. As a result, microtubule groups emerge motion patterns showing straight, curved or wave like trajectories.

In order to analyze the microtubule group motion patterns, we applied dense and sparse optical flow (DOF and SOF) methods followed by polarity analysis with order parameter. In case of DOF, the polarity analysis revealed overall difference of microtubule motility dynamics depending to microtubule concentration, to some extent.

In order to identify the emergence of motion patterns, SOF method was attempted to the same video data as used in the SOF method. In this presentation, we will discuss the limitation of conventional order parameter definition when dealing with parallel and anti-parallel movement of microtubule dynamics.

Deep Learning Detection of Giant Vesicles Using a Synthetic Data Set of Confocal Fluorescence Microscopy Images

Soichiro Hiroi^{1,2}

hiro-i-soichiro1729@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

Taro Toyota^{1,3}

cttoyota@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

Zhang Yuhui²

zhang@molecular-robotics.co.jp

Akihiko Konagaya²

konagaya@molecular-robotics.co.jp

¹ Graduate School of Arts and Science, The University of Tokyo, 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

² Molecular Robotics Research Institute, Co., Ltd., W304, TITECH Yokohama Venture Plaza, 4259-3, Nagatsuta, Yokohama Midori-ku, Kanagawa, 226-8510, Japan

³ Universal Biology Institute, The University of Tokyo, 3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902, Japan

Keywords: Confocal fluorescence microscopy, Giant vesicle, Deep learning

Confocal laser scanning microscopy has the capability of acquiring cross-section images by removing fluorescence generated outside the focal plane to be observed. This means that we can construct a three-dimensional (3D) image of tiny structures that would be difficult to be physically sectioned by acquiring multiple images in which the focal plane position is continuously changed. Therefore, it has been widely used in many scientific fields and is a common method to visualize the 3D morphology of cell-sized closed lipid bilayer membranes called giant vesicles (GVs).

On the other hand, virtual reality (VR) visualization of microscopic images[1] is useful for the observation of molecular assemblies in which 3D morphology is important. GV is one of those molecular assemblies whose morphology is susceptible to surrounding disturbances[2]. However, when confocal fluorescence microscopy images of GV are captured from the top to the bottom while changing the focal plane, the GV shifts its centroid position due to advection or fluctuation including Brownian motion, and the 3D structure of freely floating GV could not be correctly reconstructed.

Therefore, in order to correct the position of each focal plane prior to VR-ization, we conceived the idea of detecting each GV using an object detection method based on deep learning. Deep learning is a part of machine learning methods and several deep learning frameworks have been applied to object detection tasks and achieved great results[3]. In this study, to aim at VR-ization, we developed a synthetic model of confocal fluorescence microscopy images of GV. Furthermore, using the teacher data images generated by the synthetic models, we constructed a GV detect model with transfer learning based on YOLO, one of the object detection models by convolutional neural networks.

- [1] Gutmann, G. S.; Azuma, R.; Konagaya, A. A virtual reality computational platform dedicated for the emergence of global dynamics in a massive swarm of objects, *J. Imaging Soc. Jpn.*, **2018**, 57, 647-653.
- [2] Lipowsky, R. Remodeling of Membrane Compartments: Some Consequences of Membrane Fluidity, *J. Biol. Chem.*, **2014**, 395, 253-274.
- [3] Anushka; Arya, C.; Tripathi, A.; Singh, P.; Diwakar, M.; Sharma, K.; Pandey, H. Object Detection Using Deep Learning: A Review, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **2021**, 1854, 012012.

DNA AFM images in Super-resolution by VR system and Deep Learning

Hu Xiaoran^{1,3}
hu.x.ab@m.titech.ac.jp

Masayuki Yamamura¹
my@c.titech.ac.jp

Qing Liu²
r412989@kansai-u.ac.jp

Akinori Kuzuya^{2,3}
kuzuya@kansai-u.ac.jp

Gutmann Gregory Spence³
gutmann@molecular-robotics.co.jp

Akihiko Konagaya³
konagaya@molecular-robotics.co.jp

¹ School of Computing, Tokyo Institute of Technology

² Dept. Chemistry and Materials Engineering, Kansai University

³ Molecular Robotics Research Institute, Co., Ltd.

Keywords: Molecular Robotics, Super Resolution, Atomic Force Microscope Images, Deep Learning

Atomic force microscopy (AFM) is one of the most popular imaging and characterization techniques, which has the advantage of analyzing many types of surfaces in nano-scale. Many kinds of research have been done the studies on DNA dynamics and structures with the help of AFM, so far. However, AFM's tip radius and resolution are still not enough to imaging results of DNA nano structures, losing the vital information of DNA double strand structure like major grooves and minor grooves. This study presents a super-resolution model combining VR molecular model and deep learning to visualize major and minor grooves from real DNA AFM images. Applying the model, the reconstruction resolution can be beyond the limits set by tip radius and original imaging resolution. To build high-resolution AFM images, VR DNA molecular model[1] is built to obtain simulated DNA strands, and AFM imaging is simulated to build simulated AFM images. Tip radius of AFM probe and image resolution are the parameters in the AFM imaging process to obtain different images by the same simulated DNA model. Then deep learning method based on Cycle GAN[2] is used to build a super-resolution network to construct detailed information for DNA images. Finally, real AFM images are used to test the performance of the model and determine the valid parameters in the image processing section.

- [1] Gutmann, G.; Azuma, R.; Konagaya, A. A Virtual Reality Computational Platform Dedicated for the Emergence of Global Dynamics in a Massive Swarm of Objects. J. of the Imaging Society of Japan; 2018, 57 (6); 647–653. <https://doi.org/10.11370/isj.57.647>
- [2] Zhu, J.-Y.; Park, T.; Isola, P.; Efros, A. A. Unpaired Image-To-Image Translation Using Cycle-Consistent Adversarial Networks; 2017; pp 2223–2232.

A 3D hydrodynamic ocean model simulation and its data analyses targeting waters off Niihama in Seto Inland Sea, Japan

Masanori Niwano¹ **Yoshihide Matoba**¹
niwanom@sc.sumitomo-chem.co.jp

Fumio Horiguchi² **Yuriko Ishikawa**²

¹ Sumitomo Chemical Co., Ltd., 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-8558, Japan

² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 16-1 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8569, Japan

Keywords: hydrodynamic model, Seto Inland Sea, Niihama, tidal residual current, water transparency, harmonic analyses

Toward a final goal for developing a model of chemical fate and its aquatic organism effect, a high-resolution hydrodynamic ocean model [1] was applied to waters off Niihama in the middle of the Seto Inland Sea (SIS), Japan. A heating formula depending on distribution of water transparency was newly incorporated into the model. Using this model, tidal current, temperature and salinity were calculated in the areas covering the middle of SIS, and then the behaviors at the waters off Niihama were simulated in detail by using results of the first calculation. The simulation was performed in 2016 summer when the effects of the chemicals to aquatic organisms seem highly concerned due to a suppressed convective mixing. The model accurately reproduced spatial and temporal variations of tidal current, water temperature and salinity observed at the waters off Niihama as well as the mid SIS [2-3]. Results from the simulation demonstrated that the waters off Niihama experienced fast water exchange by tidal residual currents enhanced at steep bathymetry and large vertical water displacement due to propagation of waves generated there in comparison with the middle of the SIS.

- [1] Shimada, N.; Tomiyama, A. A numerical method for solving compressible gas-liquid two-phase flows, *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, **2005**, *31*, 15-24.
- [2] Takeoka, H. *Hiuchi-Nada* (in Japanese), in Coastal Oceanography of Japanese Islands, edited by Coastal Oceanography Research Committee, Oceanogr. Soc. of Jpn, 694-698, Tokai Univ., Press, Tokyo, 1985.
- [3] Futamura, A.; Sugimoto, K. Observation of the oceanic structure of stratified region in Hiuchi-Nada, *Bull. Yuge Natl Coll. Maritime Tech*, **2009**, *31*, 1-5.