



創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム
Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research

第24回日本蛋白質科学会年会

WS14 AMED-BINDS 共催 日本蛋白質科学会 - 日本農芸化学会 連携ワークショップ

札幌コンベンションセンター **E会場**



バイオフィーマティクスと 農芸化学の出会うところ3

2024年6月13日(木) 8:30-11:00

概要

タンパク質の構造やダイナミクスの研究は医学・創薬に寄与するだけでなく地球環境を形成する植物や微生物が生存するための鍵となる相互作用も解き明かす。本WSでは日本農芸化学会と連携して、タンパク質研究の支援事業を行っている AMED-BINDS の共催のもと、バイオフィーマティクスと構造生物学の融合的研究について若手の演者を中心に発表していただく。

世話人

伏信 進矢 (東京大学大学院農学生命科学研究科)、関嶋 政和 (東京工業大学 情報理工学院)

Opening Remarks

井上 豪 (大阪大学大学院薬学研究科/BINDS Phase II PS)

講演

- 関嶋 政和 (東京工業大学 情報理工学院) 「機械学習を用いた標的蛋白質のヒット化合物探索—探索、生成、最適化—」
- 山形 敦史 (理化学研究所 生命機能科学研究センター) 「クライオ電子顕微鏡と分子動力学計算の組み合わせによるトランスポーターの輸送機構の解明と農芸化学への応用」
- 柳澤 溪甫 (東京工業大学情報理工学院) 「Inverse MSMDシミュレーションによるタンパク質—化合物部分構造相互作用定量的評価手法の開発」
- 村瀬 浩司 (東京大学大学院農学生命科学研究科) 「アブラナ科植物の自家不和合性を制御するリガンド・受容体の相互作用と進化」
- 澄田 智美 (海洋研究開発機構 生命理工学センター) 「深海メタゲノム情報とドメイン検索を利用した新規糖質分解酵素群の探索及び構造機能解析」

Closing Remarks

伏信 進矢 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

お問い合わせ



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 22階
TEL: 03-6870-2219 FAX: 03-6870-2244
E-mail: 20-DDLSG-16@amed.go.jp URL: https://www.amed.go.jp/

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム

BINDS HPはこちら

binds.jp



1989 大阪大学工学部卒, 1994 同 工学研究科博士課程修了 (博士 (工学)), 2008 同 工学研究科 教授, 2018 から現職, 2001 JST さきがけ (兼務), 日本結晶学会評議員, AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) PS, 日本学術会議連携会員, 2019 ~ JST OPERA 領域統括 [受賞] 2008 文部科学大臣表彰科学技術賞

講演 関嶋 政和 東京工業大学 情報理工学院

2002 年 3 月 東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 博士課程修了 / 博士 (農学) 取得。独立行政法人 産業技術総合研究所 生命情報科学センター 研究員, 同 生命情報科学センター 研究員, 同 企画本部 企画主幹を経て, 2009 年 4 月から東京工業大学 学術国際情報センター 准教授。2016 年 4 月から同 スマート創薬研究ユニット ユニットリーダー, 2020 年より同 情報理工学院 准教授

■機械学習を用いた標的蛋白質のヒット化合物探索—探索、生成、最適化—

本講演では、標的蛋白質に対するヒット化合物を探索するための機械学習技術とその応用について議論を行う。まず、化合物が標的蛋白質に対してヒットするか否かを判定するための二値分類モデルである VisiNet について、メディシナルケミストが化合物の善し悪しを目で判別するのを模倣し、ディープラーニングを用いることで visual inspection を代替し膨大な化合物ライブラリから標的蛋白質に対する潜在的なヒット化合物を高速にスクリーニングする技術について説明する。次に、潜在空間を利用した変分オートエンコーダ (VAE) を導入し、化合物の新たな構造を生成することによって、既存の化合物空間を超えたヒット化合物候補の探索について説明する。この生成モデルは、ヒット化合物の特性を捉えた潜在的な特徴を学習し、未知の化合物構造を提案する。さらに、モンテカルロ木探索 (MCTS) を利用した最適化手法を適用し、多目的最適化を行うことで複数の評価関数のパレート解として効率的にヒット化合物を提案する。これらのアプローチを組み合わせることで、標的蛋白質に対する効果的なヒット化合物の探索と新規な薬剤発見プロセスの加速について議論する。

講演 山形 敦史 理化学研究所・生命機能科学研究センター

2002 年 3 月 大阪大学 大学院理学研究科 生命科学専攻 博士課程修了 / 博士 (理学) 取得。2002 年 4 月 日本学術振興会 PD。2003 年 4 月 米国スクリプス研究所 ポストドクトラルフェロー。2007 年 7 月 東京大学・放射光連携研究機構 助教。2019 年 4 月より理化学研究所・生命機能科学研究センター 上級研究員。

■クライオ電子顕微鏡と分子動力学計算の組み合わせによるトランスポーターの輸送機構の解明と農芸化学への応用

クライオ電子顕微鏡法の発展により、特に膜タンパク質の構造解析は飛躍的に前進した。近年では比較的小さなトランスポーターの高分解能構造解析も多く報告されており、基質の認識や輸送の機構、阻害剤や薬剤の作業機序が明らかとなりつつある。一方で、クライオ電子顕微鏡だけでは複雑なタンパク質の機構を理解することは不十分である。得られた構造を基に分子動力学計算と組み合わせることにより、より包括的な理解を目指す統合的解析もスタンダードとなりつつある。これらの統合的解析はタンパク質の機能の解析だけでなく、創薬においても重要な役割を果たしているが、農芸化学への応用にはまだまだ例が少ないのが実情である。本発表では、我々が最近発表したオムギ由来の鉄錯体トランスポーターの鉄錯体認識と輸送機構の解析を中心に、クライオ電子顕微鏡と分子動力学計算との組み合わせによる統合的解析と農芸化学への応用について報告する。

講演 柳澤 溪甫 東京工業大学情報理工学院

2014 年 東京工業大学工学部卒, 2019 年 同 情報理工学院博士課程修了 (博士 (工学)), 2019 年 東京大学大学院農学生命科学研究科, 2020 年より東京工業大学情報理工学院 助教

■Inverse MSMD シミュレーションによるタンパク質—化合物部分構造相互作用定量的評価手法の開発

タンパク質と化合物との結合親和性を計算機で推定する取り組みが広くなされている。その中で、共溶媒分子動力学 (mixed-solvent molecular dynamics: MSMD) 法はタンパク質表面における共溶媒分子 (化合物部分構造サイズの分子) の結合親和性を定量的に評価し、化合物自体の結合親和性の評価につなげる手法である。我々は、タンパク質と共溶媒分子の関係を逆転させ、共溶媒分子の周辺にどのような残基が存在しやすいかをタンパク質非依存的な「プロファイル」として 3 次元的に表現する Inverse MSMD 法を提案してきた。本研究では、共溶媒分子プロファイルを標的タンパク質立体構造に重ね合わせることで、タンパク質と化合物との結合親和性を定量的に評価する手法を提案する。MCL-1 タンパク質に対する適用結果では、合致度スコアと実際の SAR データにおける阻害定数 pK_i との間で $r=0.50$ の相関係数が得られた。一度作成されたプロファイルはタンパク質非依存的に利用ができることから、様々なタンパク質と化合物との相互作用を網羅的に解析を行うことが可能である。

講演 村瀬 浩司 東京大学大学院農学生命科学研究科

2004 年 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 博士取得, 2005 年 Duke 大学 (米国) 博士研究員, 2007 年 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 博士研究員, 2011 年 同 大学 バイオサイエンス研究科 助教, 2017 年 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任准教授

■アブラナ科植物の自家不和性を制御するリガンド・受容体の相互作用と進化

被子植物の多くは遺伝的多様性を維持するために自己の花粉を拒絶して、非自己の花粉を受け入れる自家不和性と呼ばれる性質をもつ。アブラナ科植物の自家不和性は S と呼ばれる 1 遺伝子座の多数のハプロタイプ (S_1, S_2, \dots, S_n) によって制御され、花粉と雌しべがもつハプロタイプの型が一致すると花粉の拒絶が起こる。 S 遺伝子座には花粉と雌しべでそれぞれ自己識別を行う分子がコードされており、雌しべ側因子として受容体キナーゼ SRK が、花粉側因子としてそのリガンドである SP11 が同定されている。雌しべの細胞膜に局在する SRK は花粉から放出された同じハプロタイプの SP11 を特異的に認識して、花粉拒絶反応を誘導することにより自家不和性を起こす。これまでに SRK-SP11 複合体の結晶構造を決定し、ハプロタイプ特異的な SRK-SP11 相互作用のメカニズムを解明した。本ワークショップでは SRK-SP11 複合体の構造情報と情報科学的なアプローチを用いて、自家不和性における多数のハプロタイプが誕生するメカニズムに迫る。

講演 澄田 智美 海洋研究開発機構 生命理工学センター

2010 年 九州大学大学院生物資源環境科学府博士後期課程修了 (博士 (農学)), 日本学術振興会特別研究員 PD, 理化学研究所研究員等を経て, 2018 年より JAMSTEC で特任技術主任, 特任副主任研究員を経て副主任研究員

■深海メタゲノム情報とドメイン検索を利用した新規糖質分解酵素群の探索及び構造機能解析

糖鎖は多糖類、糖脂質、糖タンパク質などの複合糖質として自然界に広く分布し、細胞間認識や相互作用、情報伝達などの生命現象に関与している。生物は糖質関連酵素を用いて糖鎖の利用や制御を行っているが、糖鎖の構造的多様性に対して、糖質関連酵素の機能解析は圧倒的に不足している。酵素の探索では、酵素の活性や機能に基づく探索や、酵素の配列に基づく探索が行われるが、近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進展により、酵素探索に大規模なゲノム情報を利用することも可能になった。糖質分解酵素の探索においてもメタゲノム情報を用いた探索により、多くの新規の配列や機能を持つ酵素が発見されている。そこで我々は、深海メタゲノム情報とドメイン検索を利用して新規糖質分解酵素の探索を試みた。その結果、既知の酵素と系統的に遠く、基質特異性も異なる β -GalNAc に作用する 4 系統の酵素群を発見した。本講演では、4 系統の酵素群の機能解析と X 線結晶構造解析から、既知の酵素群を含めた 5 系統の酵素群が、系統的に離れているが起源を同じくするホモログ酵素であり、アミノ酸変異の蓄積と配列の挿入により機能的に多様化したことについて紹介する。

Closing Remarks 伏信 進矢 東京大学大学院農学生命科学研究科

1996 年 東京大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了, 1997 年 同 大学院 助手, 1999 年 農学博士 (東京大学), 2006 年 米国アイオワ州立大学 Visiting Scientist, 2011 年 東京大学大学院准教授, 2012 年より教授