

zoom によるオンライン開催

2021.7.14~9.29

※ 8月11日、9月1日を除く
毎週水曜日
17:00 ~ 18:30

連続講座
(全10回)

AMED-BINDS オンラインセミナー

インシリコ創薬の 基礎と実践

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) インシリコユニットでは、計算科学、分子シミュレーション、バイオインフォマティクス、データサイエンス等をベースに創薬研究者の支援ならびに高度化研究を推進しています。

インシリコ創薬技法の近年の進展は目覚ましく、この度、課題代表者が中心となってオンラインセミナー「インシリコ創薬の基礎と実践」を開催し、最前線の研究や支援内容のご紹介を通して、本分野の基礎教育や人材育成のための最新の情報を皆様にご提供します。

7月14日より毎週水曜日17:00~18:30のライブ配信(全10回)です。どなたでも無料で受講が可能ですので、ぜひご参加ください。



第1回 7/14

池口 満徳 横浜市立大学



第2回 7/21

寺田 透 東京大学



第3回 7/28

河野 秀俊 量子科学技術研究開発機構



第4回 8/4

富井 健太郎 産業技術総合研究所



第5回 8/18

Daron M. Standley 大阪大学



第6回 8/25

広川 貴次 筑波大学



第7回 9/8

金谷 重彦 奈良先端科学技術大学院大学



第8回 9/15

福澤 薫 星薬科大学/東北大学



第9回 9/22

本間 光貴 理化学研究所



第10回 9/29

関嶋 政和 東京工業大学



対象 インシリコスクリーニングや分子シミュレーションを始めてみたい方・経験はあるけれど別の手法を知りたい方・この機会に改めて体系的に基礎を学びたい方 などにおすすめです。

参加費 無料 (通信費自己負担) | 定員 200名 | 参加登録 必要

※敬称略

下記URLまたはQRコードから
お申し込みください

申込期限 **7月9日(金)**

<https://www.vaprosforum.org/jWvyP1yssFN9/>

※ 初回の数日前に視聴方法や資料・注意事項等をご連絡します。
※ 録画不可。視聴方法の転送不可 (参加ご希望の方は個別にお申し込みください)。
※ ご入力頂きました個人情報は、参加者への事務連絡、統計分析以外には使用いたしません。



企画・お問い合わせ先

BINDS インシリコユニット

田中成典プログラムオフィサー (PO)
tanaka2@kobe-u.ac.jp
広川貴次ユニットリーダー
t-hirokawa@md.tsukuba.ac.jp

BINDS HPIはこちら



第1回 7/14

池口 満徳
横浜市立大学

「分子動力学 (MD) 計算による生命科学・創薬研究」

生命科学や創薬研究において、タンパク質などの生体分子は中心的な研究対象である。タンパク質の機能は、それぞれのタンパク質固有の立体構造によって担われるが、機能を発現している構造は静的な構造ではなく、ダイナミックに動いている動的な構造である。そのような動的な構造について、物理化学原理に基づきコンピュータで研究するのが分子動力学 (MD) シミュレーションである。コンピュータの能力向上に伴い、MD 計算の適用範囲も拡大を続けてきた。最近では、様々な生命科学や創薬研究に MD 計算は用いられるようになってきている。この講義では、まず、MD 計算の基礎的な内容を概説し、MD 計算をどのように実際の生命科学や創薬研究に応用しているのかという事例について紹介したいと考えている。最後に、今後の MD 計算の展開についても触れる予定である。

第2回 7/21

寺田 透
東京大学

「MDシミュレーションによるタンパク質-リガンド間相互作用の解析」

タンパク質は、薬剤を含む低分子化合物や、核酸、他のタンパク質などと結合してその生物学上の機能を発揮する。ここでは、結合する分子を総称してリガンドと呼ぶ。分子動力学 (MD) シミュレーションを用いると、タンパク質とリガンドの間の相互作用様式や強さ、相互作用形成に至る過程などを明らかにすることができる。また、ドッキングシミュレーションなどによって予測された複合体モデルに適用し、このモデルを精密化したり、安定性を評価したりすることも可能である。本講義では、まず、MD シミュレーションの結果の典型的な解析手法を解説する。続いて、相互作用の強さを評価する、自由エネルギー計算の原理を解説し、応用例を紹介する。通常の MD シミュレーションでは、エネルギー障壁を超える確率が低いため、局所最適構造にとどまり、最安定構造に到達できない場合がある。このような問題を解決する拡張アンサンブル法についても解説する。

第3回 7/28

河野 秀俊
量子科学技術研究開発機構

「実験データを統合した超分子構造のモデリング」

酵素などのタンパク質はそれぞれ自身で働くが、遺伝子の発現制御や細胞骨格の形成に関わるタンパク質など多くの場合、他のタンパク質や核酸と複合体を形成して働く。複合体の構造は、X線溶液散乱や電子顕微鏡による単粒子構造解析によって調べられているが、結晶構造解析や NMR に比べて分解能が落ちる。また、タンパク質は構造変形をして複合体を形成している。私たちは、複合体の高分解能構造モデルを得るために、分子モデリング及び分子シミュレーションを用い、異なる実験データに適合する構造のモデリングを行っている。講義では、BINDS 事業での支援を例に、我々のアプローチについて紹介する。また、コロナウィルスの生産するタンパク質と低分子との結合について、自由エネルギー計算の観点からその取り組みを紹介する。

第4回 8/4

富井 健太郎
産業技術総合研究所

「タンパク質の構造インフォマティクス」

近年の技術発展に伴い、タンパク質の配列あるいは立体構造情報などの蓄積が著しい。われわれのグループでは、こうした大規模データを効果的に取り扱い、タンパク質の構造や機能を推定するための計算科学的手法を開発するとともに、開発手法をはじめとする計算生物学の技法を応用した研究支援を行っている。本発表では、タンパク質の立体構造推定を中心に、開発手法の基礎や関連手法、応用例などを紹介する。代表例として、配列プロファイル比較による高感度かつ高精度なタンパク質類似性検出法 FORTE の基礎や、FORTE を用いた構造推定と分子動力学法を使った、(特に低解像度)クライオ電子顕微鏡データなどに対するフィッティングによるモデル構築について紹介する。

第5回 8/18

Daron M. Standley
大阪大学

「Antibody-antigen docking and TCR modeling」[英語]

The advance of single-cell sequencing has resulted in an explosion of paired (light-heavy for antibody and alpha-beta for TCR) sequence data. In order to facilitate downstream analysis of such data, we have developed several structural modeling tools. Repertoire Builder allows antibody or TCR variable regions to be modeled to atomic resolution in a high-throughput manner (Schritt et al 2019). In order to extend these models to incorporate antigens we require antibody- and TCR-specific pipelines, since antibodies recognize surface matches on antigens while TCRs interact with MHC-presented peptides. For antibodies we carry out global docking and have developed specific scoring functions in a web-based server called AbAdapt (in prep). For TCRs, which generally share a common binding mode, we can use a template-based approach, as is implemented in our web-based tool, ImmuneScape (Li, S. et al. 2019). Recently, we have developed a sensitive scoring function for ImmuneScape that allows true peptide-MHC complexes to be distinguished from false ones (in prep). Using the above tools, we have made contributions to the identification of antigens involved in allergy (Takeda, K. et al. J Allergy Clin Immunol 2019); antibodies involved in enhancing SARS-CoV-2 infection (Liu, Y. et al. Cell, in press); modeling CAR T cell receptors (Singh, N. et al Nat. Med. in press) and modeling the T cell epitopes involved in neuromyelitis optica spectrum disorder (in prep).

第6回 8/25

広川 貴次
筑波大学

「リガンドおよび構造ベースアプローチによる化合物探索・構造活性相関」

インシリコ創薬における代表的なアプローチである、リガンドおよびタンパク質構造ベースアプローチ (Ligand-Based / Structure-Based Drug Discovery : 以下、LBDD、SBDD) による化合物探索や構造活性相関解析について紹介する。講義では、LBDD の基礎となる SMILES や、フィンガープリント、多様な立体配座による構造表現と類似性検出、SBDD では、タンパク質-リガンド (タンパク質) ドッキング計算など代表的な要素技術を概説する。続いて、プレ・ポストドッキング処理や MD 計算との連携、構造活性相関解析、インシリコスクリーニングを展開するときのポイントについて紹介する。後半では、BINDS での支援課題の中で LBDD、SBDD 活用例、そしてより高度に活用するための最新動向についても紹介したい。

第7回 9/8

金谷 重彦
奈良先端科学技術大学院大学

「ナチュラルドラッグ (生薬・小分子) のネットワークバイオロジー」

生体内ではタンパク質、核酸、小分子が相互作用ネットワークを形成しており、これが生命活動の基盤となっている。天然物化合物は、35億年の生命の自然史の中での生産物であり、生成・生分解を繰り返してきた化合物である。天然物は様々な機能を有する上に、自然界で物質循環と同様のレベルで分解される。ドラッグデザインでは、このような「分解」という概念を「代謝物様」と規定し、その重要性が再認識されている。そこで、生薬に含まれる天然物化合物を「ナチュラルドラッグ」として捉え、生薬由来天然物のシグナル伝達ならびに代謝メカニズムを解明するために、複数のデータベース (DB)、天然物 DB (KNAPSAcK Core DB)、天然変性タンパク質 DB (IDEAL) の開発を進めた。また、KNAPSAcK DB、生薬成分とタンパク質の相互作用 (KEGG)、新規ドラッグ骨格の提案やヒト代謝物と天然物および承認薬の比較による共通ドラッグデザインの解析に活用し、立体構造 DB を構築し、COMPLIG を用いたグラフマッチによる化合物の立体構造クラスターリングによる構造分類を行なった。抗コロナウイルス活性を有する天然物化合物のスクリーニング解析などとともに、これらの DB にもとづいたネットワーク創薬の応用、特に、構造ベース創薬 (Structural-Based Drug Design: SBDD) について紹介する。

第8回 9/15

福澤 薫
星薬科大学/東北大学

「フラグメント分子軌道 (FMO) 法を利用した分子設計」

精密な分子設計においては量子化学計算に基づく手法が有用であると期待される。フラグメント分子軌道 (FMO) 法は巨大分子をフラグメントに分割して計算することによって、効率よくタンパク質全体の電子状態を計算できるばかりでなく、フラグメント単位の網羅的な相互作用エネルギー解析を行うことができる。タンパク質-リガンドなどの生体高分子複合体において、様々なタイプの分子間力 (静電力、分散力、交換反発力、電荷移動力) と化学結合の関係を探り、置換基の効果を予測的に検討することもできる。これによって定量的な結合活性予測や化合物のデザインが可能になると期待される。また FMO 法は構造生物学との相性がよく、分子内・分子間相互作用の評価や構造の検証にも用いられている。本講義では、FMO 法に基づくインシリコ創薬および構造生命科学について最先端の事例を交えて概説する。

第9回 9/22

本間 光貴
理化学研究所

「シミュレーションとAIによるADMET予測」

近年、創薬ビッグデータを活用したインフォマティクスについて深層学習などの AI 技術の発展によって創薬現場での応用が進んでいる。また、高性能な計算機の開発とシミュレーション技術の成熟によって、大規模な分子シミュレーションも創薬現場で実用的になってきている。創薬過程における ADMET やオン・オフターゲットに対する予測では、両方のアプローチを組み合わせることが重要であり、本講義では、それらの基礎と応用について説明する。AI については、GCN, 3D CNN 等の記述子による深層学習、MCTS, RNN による構造発生、シミュレーションについては、ADMET 関連タンパク質を用いた分子動力学、量子化学シミュレーションを学習することができる。また、LINC や AMED 次世代創薬 AI における取組を交えて最先端の動きも紹介する。

第10回 9/29

関嶋 政和
東京工業大学

「機械学習による創薬研究の新展開」

米国研究製薬工業協会 (PhRMA) がウェブサイトで公開している Pharmaceutical Industry Profile 2016 によると、薬が上市されるまでのコストは増加の一途にあり、1980年代には4.13億ドルであったものが、1990年代から2000年代はじめには10億ドル、2000年代から2010年代にかけては26億ドルにも達するようになった。ディープラーニングをはじめとする機械学習を用いてこれらのコストの削減を行う試みが盛んに行われてきており、Pubmed を検索してもそのような論文数が急速に伸びていることが確認出来る。創薬における機械学習の適用は、標的蛋白探索から、ヒット化合物探索、Hit-To-Lead など幅広く行われているが、本講義では、創薬に適用されている機械学習手法について概観的な議論を行うと共に、COVID-19 の治療薬探索について機械学習の適用を行った具体的な例を挙げながら議論を行っていく。