

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K05025

研究課題名(和文) タンパク質界面の複雑ダイナミクスの解析：機械学習とMD計算に基づく新手法の開拓

研究課題名(英文) Dynamics of protein-protein interface: Development of analysis methods based on machine learning and MD simulation

研究代表者

山下 雄史 (Yamashita, Takefumi)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授

研究者番号：50615622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：機械学習技術の発展により、人工知能は画像認識やチェスや囲碁などの分野において人間の知能を凌駕するようになってきた。本研究では、こうした機械学習技術を分子科学に導入することによって、タンパク質間に見られる重要なダイナミクス現象を解き明かしていくことを目指している。本研究では、まず、簡便なモデル系の運動を予測する機械学習技術を開発した。対象系を徐々に複雑にし、最終的には、抗体と抗体に捕えられた抗原の間の界面を、機械学習を活用して解析する技術の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機械学習技術により、人間が認識できなかったものを認識することが可能になってきた。本研究では、抗体と抗体に捕えられた抗原の間の界面を、機械学習を活用して解析する技術の開発に成功した。抗原-抗体界面の複雑なダイナミクスの理解が深まると、抗原と強く結合できる抗体の設計が容易になると期待される。この研究成果は、分子と分子の複雑な関係性を紐解くと言う学術的意義だけでなく、抗体医薬品の設計にも役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Due to the development of machine learning technology, artificial intelligence has surpassed human intelligence in areas such as image recognition, chess, and Go. In this study, we aim to introduce such machine learning techniques into molecular science to obtain deeper insight into the characteristic dynamics of the protein systems. In this study, we first developed a machine learning technique to predict the dynamics of a simple model system. We gradually increased the complexity of the target system and eventually succeeded in developing a machine learning technique to analyze the antigen-antibody interface.

研究分野：計算化学

キーワード：分子動力学 機械学習 タンパク質間相互作用 タンパク質 抗体

1. 研究開始当初の背景

タンパク質界面の構造と揺らぎは、タンパク質が機能を発現するための鍵である。我々は、これまで分子動力学 (MD) シミュレーションを用い、タンパク質機能のメカニズムを解明してきた (e.g., Yamashita and Voth, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012)。また、抗体が抗原を結合する際に、抗体界面の構造変化が重要になることを示した (Yamashita, *Biomed. Sci.* 2016: AIP Conf. Proc., 2016: *ibid* 2017)。さらに、我々は実験グループと共同で、アミノ酸変異が親和性に与える影響をタンパク質界面の観点から調べた (Nakayama, Mizohata, Yamashita et al., *Protein Sci.*, 2015)。最近、さらなる解析により、抗原-抗体界面に存在する負電荷アミノ酸と正電荷アミノ酸とのイオン結合の形成/崩壊ダイナミクスも高親和性の重要因子であることも明らかにした (Yamashita et al., 投稿中)。一方で、近年、人工知能 (AI) が進化を遂げ、人間の認識力を越え始めていた。この進化した AI で使われている機械学習の手法を基盤に革新的な解析法を開発することを着想した。この新しい解析法により、本研究の目的である「タンパク質界面の複雑ダイナミクス」を特徴付けることが可能になると考えた。

2. 研究の目的

タンパク質界面の構造と揺らぎは、生命現象の分子的基盤になっている。これまで、我々は、タンパク質機能のメカニズムを分子動力学 (MD) シミュレーションによって解明してきた。特に、抗体と抗原タンパク質の強い結合 (高親和性) には、抗原-抗体界面に存在する負電荷アミノ酸と正電荷アミノ酸とのイオン結合も高親和性の重要因子であることも示した。しかし、こうしたタンパク質界面のダイナミクスは環境の影響によって複雑化していることも分かった。したがって、高親和性の完全理解と制御には、抗原-抗体界面の複雑なダイナミクスの理解が必須であると考えた。そこで、本研究では、タンパク質界面の複雑なダイナミクスを先入観なく網羅的かつ系統的に特徴付ける解析法を、機械学習と MD シミュレーションを組み合わせることで確立していくことを目的とする。本研究の成果は、抗体医薬品の設計に役立つだけでなく、あらゆる機能性物質の界面の役割を理解し制御することにつながる。また、抗体医薬品設計だけでなく、あらゆる機能性物質の界面制御につながる。

3. 研究の方法

本研究では、まず、機械学習を物理化学的な解析技法へと導入するために、2次元モデル系における運動を、機械学習を用いて自動的に分類する解析手法を確立する。実際には、初期条件をインプットにし、システムのダイナミクスの特徴をアウトプットとするデータベースを構築し、k近傍法・ランダムフォレスト法・サポートベクトルマシン法・ニューラルネットワーク法などの教師あり機械学習を実施する。徐々に、対象の系を複雑にしていき、最終的には、抗原抗体間界面の解析に応用する。

4. 研究成果

タンパク質間相互作用は生命現象を支える。例えば、シグナル伝達や抗体の抗原認識は、特定のタンパク質と相互作用することで始まる。近年、我々は、タンパク質界面は構造的に上手く組み上がって直接的に相互作用エネルギーを強化しているだけでなく、ダイナミクス・水の捕縛などもエントロピー的に結合に寄与していることを見出している。そこで、本研究は、機械学習の技術を活用して、タンパク質界面の複雑ダイナミクスの特徴付けを可能とする理論・方法の開発することを目的とする。機械学習の技術は近年急速に発展している。例えば、画像認識の能力は人間の精度を上回り、チェスや囲碁も人間のチャンピオンに勝つ人工知能が登場している。こうした技術の分子科学への導入によって、タンパク質間に見られる重要なダイナミクス現象を解き明かしていく。

まずは、比較的単純でダイナミクスの性質がよく分かっているモデル系を対象にして、機械学習をダイナミクス解析に応用するノウハウを蓄積した。ここでは、Henon-Heiles系と呼ばれる2次元ハミルトニアン系を採用した。Figure 1にHenon-Heiles系のポアンカレ断面を示す。

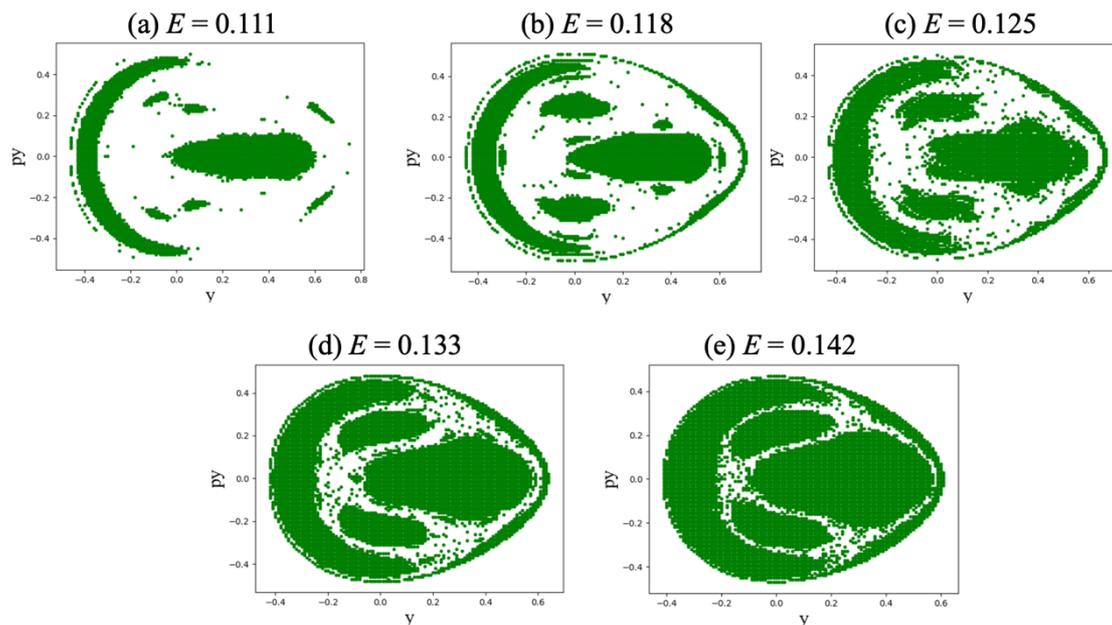


Figure 1: Henon-Heiles 系のポアンカレ断面

ここで、系のダイナミクスの学習データベースを構築し、このデータベースを機械学習にかけカオス性の予測に応用した。データベースの拡充・プログラムとはパラメータの工夫により9割程度の正答率まで上げることができるようになった。

次に、現実の分子系として、Na イオンと Cl イオンの会合を予測するための機械学習を実施した (Figure 2)。Henon-Heiles 系の場合と同様に、NaCl 水溶液系におけるデータベースを構築した。ここでは、実際に多数の MD シミュレーションから座標と結果を取り出しデータベースとした。機械学習の効率が2次元モデル系の場合と比べて成功率が上がらなかったが、次元の問題が大きいと考えられる。直接、カーテシアン座標を使うのではなく、集団座標を使って簡略化していくことが有効な方法の1つであると考えられる。実際に、データベースを改良した結果、機械学習モデルの予測の正解率を高めることに成功している。

さらに、機械学習モデルによる Na イオンと Cl イオンの会合・解離の予測精度が正答率これ以上改善することが困難になる要因について、詳細な解析をおこなった。機械学習手法・データ数・ハイパーパラメータなど色々な可能性を探したが、本質的な正答率の改善はできなかった。そこで、系自体に、学習困難な要因がある可能性を調べた。その結果、不正解であった初期条件のトラジェクトリーはカオス性が高いものが多いことが分かった。

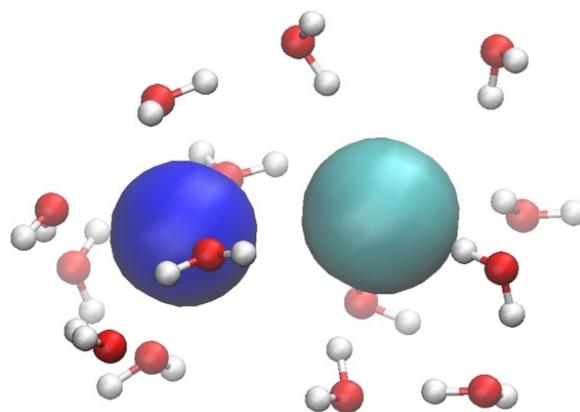


Figure 2: 水溶液中で会合した Na イオンと Cl イオン

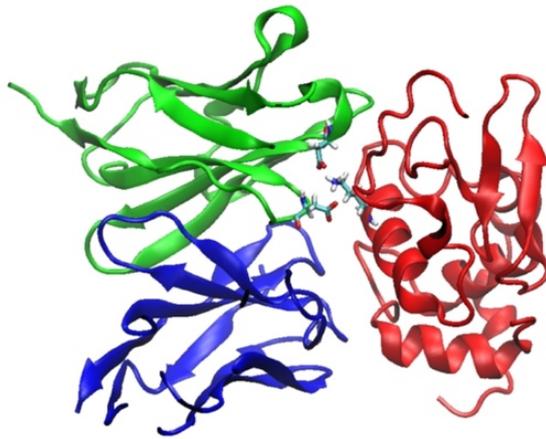


Figure 3: HEL-HyHEL10 複合体の構造

さらに、タンパク質界面環境への応用として、卵白リゾチーム (HEL) とその抗体(HyHEL-10)の複合体にある塩橋の形成・崩壊のダイナミクスに焦点を当てる。抗原抗体界面にある塩橋の性質を理解するために、ダイナミクスのデータベース化と並行して、簡約モデルを用いての解析も実施した。この解析により、塩橋周囲の親水性アミノ酸残基だけではなく、重鎖 W98 や重鎖 Y33 のような疎水性アミノ酸残基も重要であることが分かった。この研究成果は、すでに論文発表している (Okajima et al., J. Phys. Chem B, 2021)。

一方で、作成した HEL-HyHEL-10 の複合体に存在する塩橋の形成・崩壊についてのデータベースに対して機械学習を実施した。残念ながら、正答率は 60%程度にとどまったが、特徴量重要度解析により、塩橋形成に影響を与える因子を取り出すことに成功した。特に、因子の1つとして取り出された重鎖 W98 は、簡略モデルを用いた解析においても塩橋の安定性に大きく関わっていることが示唆されている。

機械学習技術により、人間が認識できなかったものを認識することが可能になってきた。本研究では、抗体と抗体に捕えられた抗原の間の界面を、機械学習を活用して解析する技術の開発に成功した。抗原-抗体界面の複雑なダイナミクスの理解が深まると、抗原と強く結合できる抗体の設計が容易になると期待される。この研究成果は、分子と分子の複雑な関係性を紐解くと言う学術的意義だけでなく、抗体医薬品の設計にも役立つ可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamashita Takefumi、Shoji Naoyuki	4. 巻 2343
2. 論文標題 Singular spectrum transformation for detecting molecular motion mode change of protein systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 20010
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0047736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita Takefumi、Okajima Ryo、Miyanabe Kazuhiro、Tsumoto Kouhei	4. 巻 2186
2. 論文標題 Modified AMBER force-field (FUJI) parameters for sulfated and phosphorylated tyrosine residues: Development and application to CCR5-derived peptide systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 30013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5137924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 山下雄史	4. 巻 51
2. 論文標題 構造生物学2.0としての分子動力学シミュレーション:創薬応用への道	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊「細胞」(The Cell)	6. 最初と最後の頁 606-607
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山下雄史	4. 巻 51
2. 論文標題 抗体医薬品設計に IT 革命を: 理論と計算による挑戦	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊「細胞」(The Cell)	6. 最初と最後の頁 344-347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Riki et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Multiplicity in Long Noncoding RNA in Living Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Sciences	6. 最初と最後の頁 18 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11648/j.bs.20180402.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 R. Okajima, S. Hiraoka, T. Yamashita	4. 巻 125
2. 論文標題 Environmental Effects on Salt Bridge Stability in the Protein-Protein Interface: The Case of Hen Egg-White Lysozyme and Its Antibody, HyHEL-10	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 1542 ~ 1549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c09248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計18件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Properties of the Protein-Protein Interface Revealed by Molecular dynamics Simulations
3. 学会等名 18th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (QS symposium of ICCMSE 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular Dynamics Simulation for Biological and Material polymers
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 MDシミュレーションで考える抗原-抗体界面：合理的な抗体医薬品設計に向けて A molecular dynamics study on the antigen-antibody interface: Toward rational antibody drug design
3. 学会等名 日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 MDシミュレーションで考える抗原-抗体界面における塩橋の役割：合理的な抗体設計に向けて
3. 学会等名 日本蛋白質科学会学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションを用いた抗体設計の可能性
3. 学会等名 構造活性フォーラム2021：次期スーパーコンピュータ『富岳』時代の計算創薬（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 抗原-抗体界面の塩橋の安定性とその役割に関する理論的研究 (A theoretical study on the salt bridge stability on the antigen-antibody interface and its effect)
3. 学会等名 日本生物物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 結合自由エネルギーの定量的予測と分子設計のための構造モチーフ探索
3. 学会等名 CBI学会第432回講演会「結合自由エネルギー計算は創薬研究戦略を変えるか」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Salt Bridge Stability in the Antigen-Antibody Interface and its Impact on the Binding Affinity: Insight from Molecular Dynamics Simulations
3. 学会等名 17th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (QS symposium of ICCMSE 2021) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular dynamics simulations reveal the protein-protein interaction mechanism
3. 学会等名 16th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 抗原-抗体界面における塩橋安定性の理論的解析
3. 学会等名 第1回生体分子シミュレーション・モデリング研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effects of alanine substitution on antigen-antibody interaction: A molecular dynamics study
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Yangon 2019(招待講演)(国際学会)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effect of the interfacial water molecule on the antigen-antibody interaction: A molecular dynamics study
3. 学会等名 15th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションを用いた抗体設計の可能性: "動き" に含まれる親和性のエッセンス
3. 学会等名 CBI学会講演会「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 Mechanism of antibody-affinity enhancement through alanine-substitution
3. 学会等名 日本生物物理学会年会(Symposium "New horizon of in-silico drug discovery toward launching post-K computer") (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションでせまるタンパク質間相互作用
3. 学会等名 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア2019」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡島亮、山下雄史
2. 発表標題 分子動力学計算を用いた抗原抗体界面に存在する塩橋の安定性を決定する要因の研究
3. 学会等名 分子科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effect of interface structure on the binding affinity of proteins: A molecular dynamics study
3. 学会等名 IMS symposium "Water at interfaces 2018" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular dynamics in the antibody-antigen recognition
3. 学会等名 Symposium on Eukaryotic Regulatory Biology in honor of M. Geoffrey Rosenfeld (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 公益社団法人 日本化学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 1534
3. 書名 化学便覧 基礎編 改訂6版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------