

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07180

研究課題名（和文）ディープラーニングを活用したT細胞受容体リガンド同定技術の開発

研究課題名（英文）Development of T-cell receptor ligand identification technology using deep learning

研究代表者

中津川 宗秀（Nakatsugawa, Munehide）

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：70448596

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）：既知のTCR/pHLA構造解析データを用いて、様々な組み合わせを用い、ドッキングシミュレーションを行った結果、ある結合条件がTCR認識ペプチド抗原提示分子ペアでは当てはまるが、非認識TCR/pHLAペアでは当てはまらないことがわかった。結合条件の有無をスコア化することで、TCR認識ペプチド抗原提示分子ペアでは、高いスコアを示すことがわかった。構造未知のTCR/pHLAペアを用いて結合評価した結果、TCRが認識できるpHLAとのペアでのみより高いスコアを示した。また網羅的なドッキングシミュレーションを実行することで、より精度の高いTCR/pHLA結合判定が可能となることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成功によって、個人個人が有するT細胞がどんな抗原を認識するかがわかれば、疾患との関連性を解析し、治療の標的を的確に同定し最適な個別化免疫治療が可能となる。また将来罹患する可能性のあるがん種、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患を発症前にそのリスクを予測する研究へと発展させることも可能となる。それによって個別化予防医学が発達し、医療費の削減に貢献する。また新たな産業あるいは免疫予防学といった新しい学問を創出する基盤技術となりうる。

研究成果の概要（英文）：Using various combinations of known TCR/pHLA structural analysis data and docking simulations, we found that certain binding conditions were true for TCR-recognized peptide antigen-presenting molecule pairs, but not for non-recognized TCR/pHLA pairs. By scoring the presence or absence of binding conditions, we found that the TCR-recognized peptide antigen-presenting molecule pairs scored higher. Binding evaluation using structurally unknown TCR/pHLA pairs showed higher scores only for pairs with TCR-recognizable pHLA. It was also found that more accurate TCR/pHLA binding decisions can be made by performing exhaustive docking simulations.

研究分野：Tumor immunology

キーワード：T cell receptor molecular modeling

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医療費の増大は大きな社会問題である。それを解決するためには、医療費の無駄を省く最適な治療選択や病気の予防が極めて重要な課題である。申請者は、これまで腫瘍抗原とそれを認識する T 細胞の多様性について研究してきた。がん、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患を含むほとんどの病気は T 細胞性免疫が関与しており、病気の発症や経過に深く関わっている。このことから、体内に存在する T 細胞がどのような抗原を認識するかが同定できればそれらを標的として、個人個人にとって最適な治療や予防法の開発が促進されると考える。近年、ディープラーニングといわれる機械学習法が開発され、それによってつくられた人工知能により様々な分野で非常に高い成果を上げ、技術革新が進んでいる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、TCR 遺伝子配列からそのリガンドである抗原ペプチド / 抗原提示分子複合体を同定する技術を開発し、患者あるいは健康人の TCR レパトアから認識抗原群を同定し、病気に対して最適な抗原を標的とした個別化治療あるいは個別化予防を実現することである。

### 3. 研究の方法

#### <方法論の概要>

TCR 配列とリガンド配列から分子モデリングによって 3 次元構造を予測し、ドッキングシミュレーションを行うことでその親和性を評価し、結合しうるかどうかを判定する。さらにリガンドを変化させ、多数スクリーニングすることで結合するリガンドを探索、同定する。

#### <深層強化学習の利用>

現在、in silico で分子構造を予測する分子モデリングやドッキングシミュレーションが多数存在するが、高次構造を持つ分子においては予測と実際の分子構造に乖離があり、その乖離を埋めるためには、新たな技術革新が必須である。近年、ディープラーニングといわれる、大量データから自動的に特徴量を抽出し未知のデータを判定する人工知能(AI)技術が注目されている。また機械学習のもう一つの重要な技術である強化学習は、試行錯誤を通して探索と評価を行い最適な解を探す方法であるが、特に探索と評価を必要とする AI において、ディープラーニングと強化学習を組み合わせた深層強化学習が非常に高い成果を上げ、これまで実現不可能であった問題を解決し、様々な分野で技術革新が進んでいる(Hinton et al. Nature. 2015, Hassabis et al. Nature. 2016, Hassabis et al Nature. 2017)。本研究では、深層強化学習の実装が可能なディープラーニングフレームワーク Chainer を主に利用する。

#### <学習データ取得>

現在、結晶構造解析によって解析されたヒト TCR / リガンド構造は、約 200 構造解析され、データが公開されているが学習材料として十分ではない。その問題を解決するため、本研究では上記で述べた強化学習の手法を用いて、学習材料を自己生成し、その足りない学習材料をカバーする。TCR とリガンドとの相互作用がより強い(相互作用エネルギー値等)条件を探索し、ある特定の閾値以下であれば、結合するとみなすことで、未知の TCR とリガンドでもその結合性の判定が可能である。構造分子の 3 次元座標、相互作用エネルギー値等は、分子シミュレーションソフトウェアで実績のある MOE や Rosetta, PyMOL 等を用いて計算する。プレリミナリーな解析として、構造既知の TCR とリガンド情報を用いて深層強化学習を行った結果、TCR と結合するリガンドペアでは、効率よく学習が進むが、TCR と結合しないリガンドペアでは、学習が進まないことがわかった。この結果は TCR とそのリガンドの結合性が in silico で判定し得ることを示唆している。

### 4. 研究成果

既知の TCR / pHLA 構造解析データを用いて、様々な組み合わせを用い、ドッキングシミュレーションを行った結果、ある結合条件が TCR 認識ペプチド抗原提示分子ペアでは当てはまるが、非認識 TCR/pHLA ペアでは当てはまらないことがわかった。結合条件の有無をスコア化することで、TCR 認識ペプチド抗原提示分子ペアでは、高いスコアを示すことがわかった(図 1)。構造未知の TCR/pHLA ペアを用いて、それらの配列情報から分子モデリングを行い、予測構造を作成し、ドッキングシミュレーションを行い、in silico 結合評価した結果、TCR が認識できる pHLA とのペアでのみ、より高いスコアを示した(図 2)。このことは、構造データを用いてコンピュータ上で TCR がある pHLA を認識するかどうかを判別可能であることを示唆している。ディープラーニング技術を利用した解析を行ったが、解析効率がわるいことが判明した。ディープラーニング技術を用いるよりも、網羅的なドッキングシミュレーションを実行することで、より精度の高い

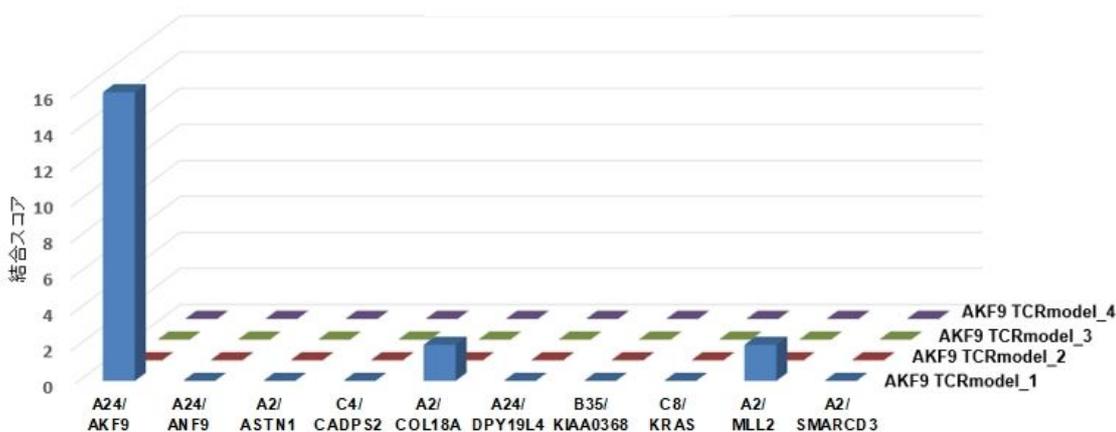
TCR/pHLA 結合判定が可能となることがわかった。

図1. 結晶構造データを用いた各々のTCR/pHLAペアについて結合性の評価(結合スコア算出)

TCR PDB ID	pHLA	2BNR	2NX5	2VLJ	3XDA	3KPS	3QDG	3VXR	3D39
		A2/ NY-ESO- 1	B35/ EBV	A2/ Flu	B44/ EBV	B8/ EBV	A2/ MART1	A24/ Nef	A2/ TAX(Y5)
2BNR	1G4	13	0	0	0	0	0	0	0
2NX5	ELS4	0	255	1	0	0	0	0	0
2VLJ	JM22	0	0	41	0	0	1	0	0
3XDA	DM1	0	0	0	324	0	0	0	0
3KPS	LC13	0	0	0	0	20	0	0	0
3QDG	DMF5	0	0	0	0	0	10	0	0
3VXR	H27-14	0	0	0	0	0	1	169	0
3D39	A6	0	0	0	0	0	0	0	8

独自に開発した結合評価スコアリングシステムを使用  
 ほぼ予測される結合(認識)ペアでだけ、高いスコアを示した

図2. AKF9 TCR/pHLA 結合評価



- 4個のAKF9 TCR構造について結合性の評価した結果、model\_1において、A24/AKF9(neo)に対して最も高い結合スコアを示し、A24/ANF9(wt)に対しては結合性を示さなかった。
- Control pHLAに対しては結合スコアを示すものが存在したが、スコアは低かった。model\_1以外ではいずれのpHLAに対しても結合性を示さなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中津川宗秀、廣橋良彦、金関貴幸、久保輝文、塚原智英、村田憲治、鳥越俊彦
2. 発表標題 In silico TCR/pHLA結合評価システムの開発
3. 学会等名 第24回がん免疫学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中津川 宗秀
2. 発表標題 乳腺液状化細胞診におけるディーブローニングを用いた良悪性判定
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中津川 宗秀
2. 発表標題 乳腺および甲状腺液状化検体細胞診におけるディーブローニングを利用した良悪性判定
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中津川 宗秀
2. 発表標題 TCR/pHLA結合評価システムの開発
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中津川 宗秀
2. 発表標題 ディープラーニングを用いたセンチネルリンパ節迅速病理画像診断
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中津川 宗秀
2. 発表標題 ディープラーニングを用いた乳腺液状化細胞診における乳がん診断
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------