

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19917

研究課題名（和文）マルチタスク深層学習によるタンパク質の隠された薬剤結合部位の網羅的予測

研究課題名（英文）Comprehensive prediction of cryptic binding sites by multi-task deep learning

研究代表者

柳澤 溪甫（Yanagisawa, Keisuke）

東京工業大学・情報理工学院・助教

研究者番号：40866646

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、タンパク質立体構造に隠された（cryptic）結合部位を高速に予測する手法を開発し薬剤標的タンパク質の選択に有用な情報を提供するものであった。共溶媒分子動力学（MSMD）シミュレーションを通して cryptic 結合部位が出現したタンパク質立体構造を作成することで学習データを増加させ、深層学習による予測を実現した。一方、2023年度にMellerらがAlphaFoldによる高速な予測手法を開発したため、MSMD シミュレーション手法を拡充させることで、近年注目を集めている創薬モダリティである環状ペプチドに特化した cryptic 結合部位探索手法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は薬剤設計が難しいと考えられてきた病気に対して、創薬を加速させるための手法の研究である。昨今の創薬は、1つの新規薬剤を開発・販売するまでに10年以上の時間と数千億円もの投資が必要であり、これが新薬の薬価の高騰を招いている。本研究は、その新薬開発にかかる時間・金銭的成本を削減するものである。さらに、本手法は既に薬剤が開発されている病気に対して、副作用の少ない薬剤を設計するための指針になりうる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a fast prediction method for cryptic binding sites in protein structures and to provide useful information for drug target protein selection.

By creating protein structures in which cryptic binding sites appeared through mixed-solvent molecular dynamics (MSMD) simulations, we augmented the training data and achieved prediction by deep learning.

In FY2023, Meller et al. developed a fast prediction method using AlphaFold, thus we improved the MSMD simulation method to develop a cryptic binding site search method specifically for cyclic peptides, a drug discovery modality that has been attracting attention in recent years.

研究分野：創薬支援計算、構造ベースバーチャルスクリーニング、共溶媒分子動力学法

キーワード：リガンド結合部位予測 隠された結合部位 深層学習 マルチタスク学習 畳み込みニューラルネットワーク 網羅的予測 共溶媒分子動力学法

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。

1. 研究開始当初の背景

本研究課題の成果を説明する前に、隠された結合部位 (cryptic binding site) について説明する必要がある。隠された結合部位とは、タンパク質が apo 体 (化合物が結合していない状態) ではその化合物が結合しそうでなくぼみ (ポケット) を有しておらず、化合物が結合する際にタンパク質の立体構造変化が誘発されることで、holo 体 (化合物が結合している状態) の時のみに結合部位が確認できる、すなわち **化合物結合の際に初めて出現する結合部位** のことを指す (図 1)。このような部位を発見することは、創薬可能な標的を増加させることが期待されるタンパク質間相互作用 (protein-protein interaction; PPI) 阻害剤や、副作用を低減させた創薬が期待されるアロステリック阻害剤の設計において特に重要である。

既存の隠された結合部位の予測手法はシミュレーションに基づいているため計算コストが大きく、現時点では網羅的な探索は困難であり、高速・高精度な予測手法が望まれていた。

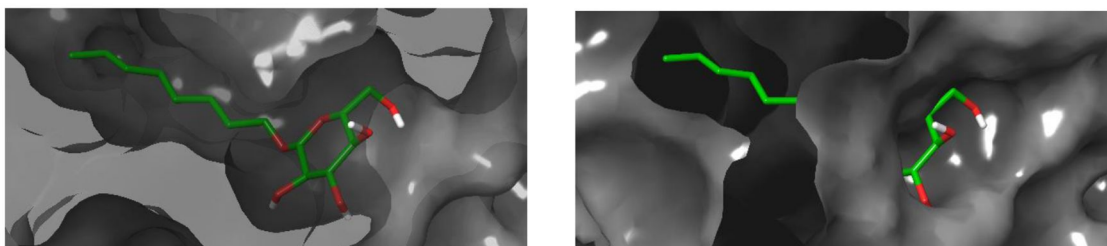


図 1 隠された結合部位の例 左の構造 (holo 体、PDBID: 2NPQ) と右の構造 (apo 体、PDBID: 2ZB1) を重ねあわせ、holo 体に登録されている化合物構造を両方に示した図。Apo 体 (右) の構造では、化合物が結合する部位が隠されており、単純に重ね合わせを行うと化合物がタンパク質の中に埋もれてしまう。

2. 研究の目的

前述の通り、隠された結合部位を、高速かつ高精度に予測する手法の開発が期待されている。本研究課題では、タンパク質立体構造を入力とするマルチタスク深層学習を行い、低計算コスト・高精度の予測手法を開発する。通常の低分子結合部位予測やシミュレーション結果を活用したマルチタスク学習を行い、限られたデータから高精度な予測を実現する。

3. 研究の方法

3.1 深層学習による隠された結合部位予測の実施

本研究の主たる目的である、深層学習、特に畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いた隠された結合部位の予測を行った。先行研究である CryptoSite では、タンパク質アミノ酸配列の保存度が予測精度に寄与することが示されていることから、Blast を用いて配列検索を行うことで保存度を計算、特徴量に追加した。

3.2 マルチタスク学習による予測精度向上の試み

一般的に深層学習は多量のデータを必要とするが、隠された結合部位は、apo 体と holo 体がどちらも立体構造既知であり、化合物結合部位の構造が大きく変化していなければならない。このために学習に用いることのできるデータが限られていた。最も多種のタンパク質を収集している CryptoSite さえ 100 件未満の apo-holo 体ペアにとどまっている。

隠された結合部位は、その部位の柔軟性と密接にかかわりあう。そこで、タンパク質結晶構造解析の際に得られる、**立体構造の揺らぎ度を示す B-factor を予測する、というサブタスクを含めたマルチタスク学習を実施**した。

3.3 共溶媒分子動力学シミュレーションによる訓練データの水増し

分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、隠された結合部位が見えるようなタンパク質構造を得るということが、いくつか行われている。さらに、共溶媒分子動力学 (mixed-solvent molecular dynamics; MSMD) と呼ばれる手法を用いて、水分子やイオンとともに、**ベンゼンなどの極めて小さな有機分子 (プローブ) を入れて MD シミュレーションを行う**ことで、**隠された結合部位をより発見しやすくする**手法が提案されている。

訓練データの水増しを行う上で、ある特定の有機分子に結合するポケットのみを取り出しても、訓練データの偏りを発生させてしまうため、MSMD に導入する有機分子の多様性を担保する手法を開発することで、効果的な訓練データ水増し法の開発を目指した。

3.4 構造柔軟性を考慮した高精度な結合部位および結合部分構造の推定

上記 3.3 まで行った段階で、AlphaFold2 (AF2) が登場し、研究分野に大きな影響をもたらした。隠された結合部位予測についても、AF2 を用いた隠された結合部位予測が急激に台頭し、当初の研究目的は他の手法によって改善されることとなった。このため、AF2 の弱点であるタンパク質の動的な挙動の考慮が必須となり、当初の研究目的の問題点として指摘した「計算コスト」を払ってでも少数の、より詳細な解析が重要な状態となった。

そこで、当初の計画からは変更になってしまったが、共溶媒 MD シミュレーションを用いて、タンパク質構造の柔軟性を考慮しながら、どのようなプローブがタンパク質表面のどの部分に結合するかを評価することで、単なる結合部位予測ではない、より高解像度な「結合部分構造予測」の実現を目指した。

4. 研究成果

4.1 深層学習による隠された結合部位予測の実施

配列保存度を導入した畳み込みニューラルネットワークを用いることで、**検証データに対する AUROC 0.784 を達成**した。図 2 は、提案した予測モデルを利用して、実際に隠された結合部位の予測を行った例である。

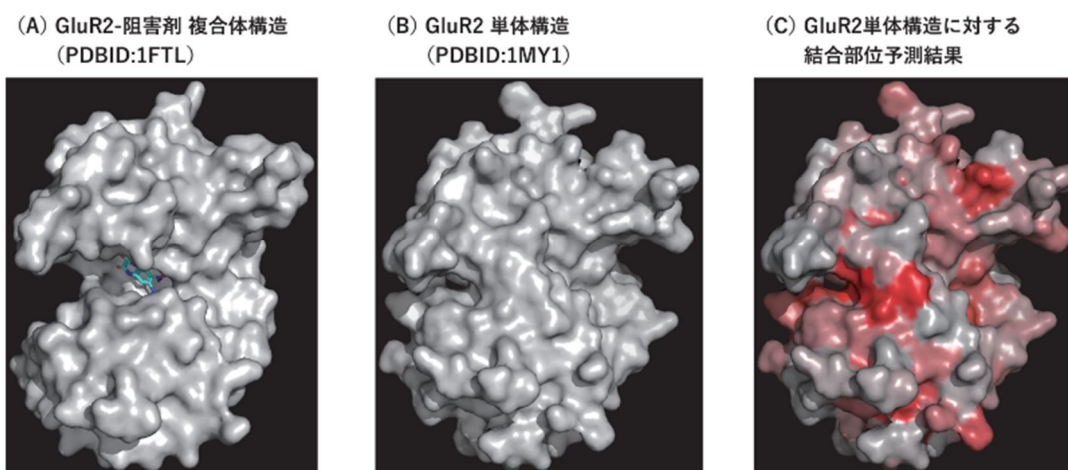


図 2 深層学習モデルによる、隠された結合部位予測例

4.2 マルチタスク学習による予測精度向上の試み

B-factor を導入した**マルチタスク学習により、テストデータに対する AUROC 0.731 を達成**した。これは CryptoSite で示されている MD シミュレーション無しの予測精度と同等である。

4.3 共溶媒分子動力学シミュレーションによる訓練データの水増し

共溶媒分子動力学 (MSMD) シミュレーションによる訓練データの水増しを効果的に行うために、図 3 に示す、**EXPRORER と呼ばれる、代表プローブ選抜手法を開発**し、多様なプローブを使った訓練データ水増しを可能にした。

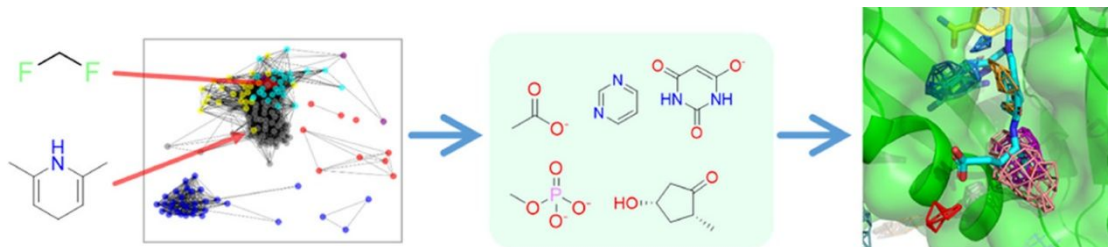


図 3 EXPRORER の概要図 (左) 100 件以上のプローブについて、4 種類のタンパク質への共溶媒 MD を実施、それらの類似関係をネットワーク形状で表現し、(中) その結果から代表プローブを選出、(右) 実際に化合物結合部位と一致するような結合部位がみられることを確認した。

4.4 構造柔軟性を考慮した高精度な結合部位および結合部分構造の推定

まず、プローブの周辺にどのようなタンパク質残基が来るかをマッピングする Inverse-MSMD を提案した。この手法によって、**それぞれの構造がどの程度の結合力を持って、どのような周辺環境を好むのか**、を目視することができる(図4)。

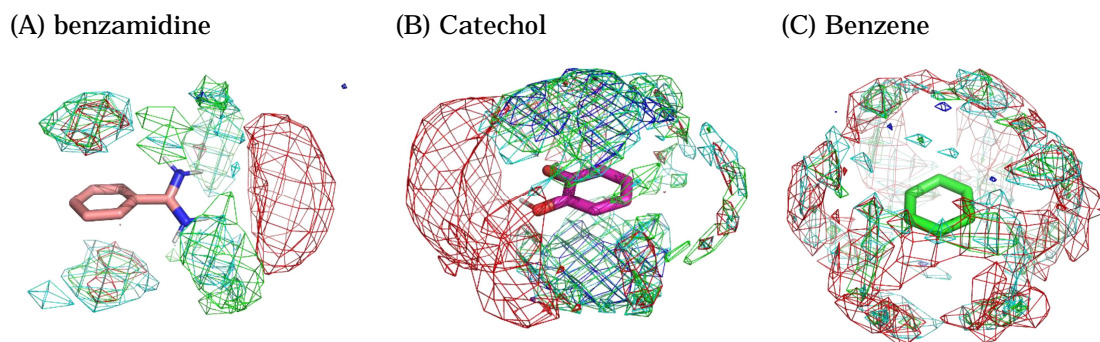


図4 Inverse-MSMD の実行例 緑、水色、灰色、青、赤で示された空間はそれぞれ疎水性残基、親水性残基、芳香性残基、塩基性残基、酸性残基が存在しやすい空間である。

一方で、プローブ分子としてアミノ酸残基を使う AAp-MSMD も開発している。化合物設計時に隠された結合部位が発生しやすいタンパク質間相互作用 (PPI) 表面における**分子結合ホットスポットを同定し、あわせてペプチドの結合力を定量的に評価できる手法**である(図5)。後者の研究は国際論文誌 Journal of Chemical Information and Modeling 誌への投稿が完了し、査読中である。

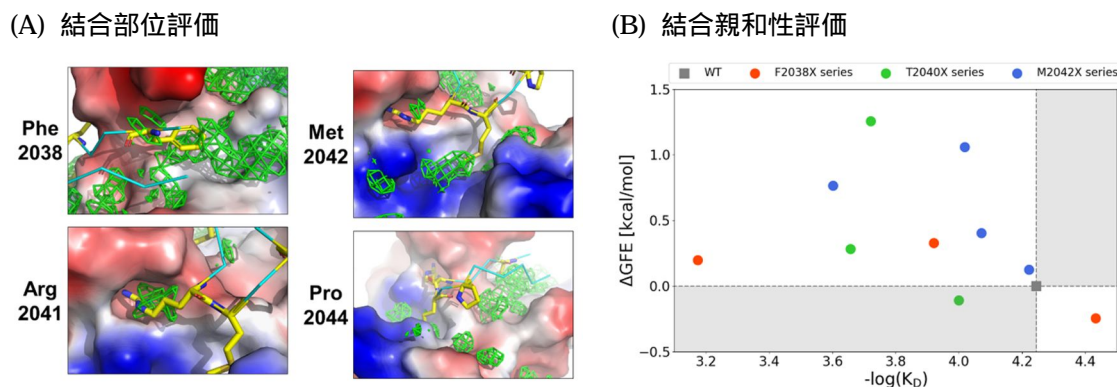


図5 AAp-MSMD による成果 (A) AMA1 と、それに対する PPI 阻害環状ペプチドとの結合部位・結合残基の同定評価 (B) PPI 阻害ペプチドの1残基変異による結合親和性の変化の SAR (structure-activity relationship) 結果(横軸)と AAp-MSMD によって推定された結合エネルギー変化(縦軸)との関係。相関係数は $r = -0.43$ であった。

本研究課題の研究成果に関わる論文・発表等は以下の通りである。

【査読付き発表論文】

研究成果 1 Jianan Li, [Keisuke Yanagisawa](#), Masatake Sugita, Takuya Fujie, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “CycPeptMPDB: A Comprehensive Database of Membrane Permeability of Cyclic Peptides”, Journal of Chemical Information and Modeling. (Epub ahead of print) DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01573

研究成果 2 Masatake Sugita, Takuya Fujie, [Keisuke Yanagisawa](#), Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of cyclic peptides by molecular dynamics simulations”, Journal of Chemical Information and Modeling, 62: 4549-4560, 2022/09. DOI: 10.1021/acs.jcim.2c00931

研究成果 3 [Keisuke Yanagisawa](#), Rikuto Kubota, Yasushi Yoshikawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Effective protein-ligand docking strategy via fragment reuse and a proof-of-concept implementation”, ACS Omega, 7: 30265-30274, 2022/08. DOI: 10.1021/acsomega.2c03470

- 研究成果 4 [Keisuke Yanagisawa](#), Ryunosuke Yoshino, Genki Kudo, Takatsugu Hirokawa. “Inverse Mixed-Solvent Molecular Dynamics for Visualization of the Residue Interaction Profile of Molecular Probes”, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 4749, 2022/04. DOI: 10.3390/ijms23094749
- 研究成果 5 Kazuki Takabatake, [Keisuke Yanagisawa](#), Yutaka Akiyama. “Solving Generalized Polyomino Puzzles Using the Ising Model”, *Entropy*, 24: 354, 2022/02. DOI: 10.3390/e24030354
- 研究成果 6 Jianan Li, [Keisuke Yanagisawa](#), Yasushi Yoshikawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Plasma protein binding prediction focusing on residue-level features and circularity of cyclic peptides by deep learning”, *Bioinformatics*, 38: 1110-1117, 2022/02. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab726
- 研究成果 7 [Keisuke Yanagisawa](#). “Virtual Screening Methods with a Protein Tertiary Structure for Drug Discovery”, *JSBi Bioinformatics Review*, 2: 76-86, 2021/10. DOI: 10.11234/jsbibr.2021.9
- 研究成果 8 Masatake Sugita, Satoshi Sugiyama, Takuya Fujie, Yasushi Yoshikawa, [Keisuke Yanagisawa](#), Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Large-scale membrane permeability prediction of cyclic peptides crossing a lipid bilayer based on enhanced sampling molecular dynamics simulations”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61: 3681-3695, 2021/7. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00380
- 研究成果 9 [Keisuke Yanagisawa](#), Yoshitaka Moriwaki, Tohru Terada, Kentaro Shimizu. “EXPRORER: Rational Cosolvent Set Construction Method for Cosolvent Molecular Dynamics Using Large-Scale Computation”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61: 2744-2753, 2021/06. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00134

【学会口頭発表】

- 研究成果 10 Masatake Sugita, Takuya Fujie, [Keisuke Yanagisawa](#), Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of cyclic peptides by molecular dynamics simulations”, CBI 学会 2022 年大会, O3-2, 2022/10/25.
- 研究成果 11 [Keisuke Yanagisawa](#), Rikuto Kubota, Yasushi Yoshikawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “REstretto: An efficient protein-ligand docking tool based on a fragment reuse strategy”, CBI 学会 2022 年大会, O2-1, 2022/10/25.
- 研究成果 12 能祖 雄大, 杉田 昌岳, 藤江 拓哉, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “分子動力学シミュレーション軌跡データからの環状ペプチドの膜透過性と相関が高い特徴量の抽出”, 情報処理学会研究報告, 2022-BIO-70(51): 1-8, 2022/06/29.
- 研究成果 13 柳澤 溪甫, 吉野 龍ノ介, 工藤 玄己, 広川 貴次. “インバース共溶媒分子動力学法による分子プローブ周辺残基環境の可視化”, 第 22 回日本蛋白質科学会年会, O7-12, 2022/06/07.
- 研究成果 14 津嶋 佑旗, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “新たなデータセットによる長距離フラグメントリンキング手法の再評価”, 情報処理学会研究報告, 2021-BIO-69(16): 1-8, 2022/03/11.
- 研究成果 15 稲垣 雅也, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “フラグメント化された化合物立体構造データベースの構築”, 情報処理学会研究報告, 2021-BIO-69(15): 1-8, 2022/03/11.
- 研究成果 16 杉田 昌岳, 杉山 聡, 藤江 拓哉, 吉川 寧, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “分子動力学シミュレーションに基づいた環状ペプチドの膜透過率の大規模予測”, 第 58 回日本生物物理学会年会, 2-03-1712, 2021/11/25.
- 研究成果 17 Masatake Sugita, Satoshi Sugiyama, Takuya Fujie, Yasushi Yoshikawa, [Keisuke Yanagisawa](#), Masahito Ohue, Yutaka Akiyama. “Large-scale membrane permeability prediction of cyclic peptides crossing a lipid bilayer based on enhanced sampling molecular dynamics simulations”, CBI 学会 2021 年大会, O2-1, 2021/10/26.
- 研究成果 18 津嶋 佑旗, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “タンパク質表面との結合親和性を考慮した長距離フラグメントリンキング手法の開発”, 情報処理学会研究報告, 2021-BIO-67(1): 1-8, 2021/09/30.
- 研究成果 19 柳澤 溪甫. “共溶媒分子動力学シミュレーションにおける創薬向け共溶媒セットの構築”, 第 43 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2020): [2F-11] フォーラム「インシリコ創薬を支える最先端情報科学」, オンライン開催, 2020/12/03.

【学会ポスター発表】

- 研究成果 20 Genki Kudo, [Keisuke Yanagisawa](#), Ryunosuke Yoshino, Takatsugu Hirokawa. “Amino Acid Preference Mapping on Protein-Protein Interaction Surface using Mixed-Solvent Molecular Dynamics”, CBI 学会 2022 年大会, P02-04, 2022/10/25-27 (ベストポスター賞 受賞)
- 研究成果 21 柳澤 溪甫, 吉野 龍ノ介, 工藤 玄己, 広川 貴次. “インバース共溶媒分子動力学法による分子プローブ周辺アミノ酸残基環境の可視化”, 第 60 回日本生物物理学会年会, 1Pos031, 2022/09/28.
- 研究成果 22 杉田 昌岳, 杉山 聡, 藤江 拓哉, 吉川 寧, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰. “分子動力学シミュレーションに基づいた環状ペプチドの膜透過率の大規模予測”, 第 43 回溶液化学シンポジウム, P38, 2021/10/29.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yanagisawa Keisuke, Moriwaki Yoshitaka, Terada Tohru, Shimizu Kentaro	4. 巻 61
2. 論文標題 EXPRORER: Rational Cosolvent Set Construction Method for Cosolvent Molecular Dynamics Using Large-Scale Computation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 2744 ~ 2753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c00134	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 Sugita Masatake, Sugiyama Satoshi, Fujie Takuya, Yoshikawa Yasushi, Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 61
2. 論文標題 Large-Scale Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides Crossing a Lipid Bilayer Based on Enhanced Sampling Molecular Dynamics Simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 3681 ~ 3695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c00380	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 柳澤 溪甫	4. 巻 2
2. 論文標題 タンパク質立体構造情報を用いた薬剤バーチャルスクリーニング	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JSBi Bioinformatics Review	6. 最初と最後の頁 76 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11234/jsbibr.2021.9	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 Li Jianan, Yanagisawa Keisuke, Yoshikawa Yasushi, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 38
2. 論文標題 Plasma protein binding prediction focusing on residue-level features and circularity of cyclic peptides by deep learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 1110 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btab726	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 Takabatake Kazuki, Yanagisawa Keisuke, Akiyama Yutaka	4. 巻 24
2. 論文標題 Solving Generalized Polyomino Puzzles Using the Ising Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Entropy	6. 最初と最後の頁 354 ~ 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/e24030354	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 Yanagisawa Keisuke, Yoshino Ryunosuke, Kudo Genki, Hirokawa Takatsugu	4. 巻 23
2. 論文標題 Inverse Mixed-Solvent Molecular Dynamics for Visualization of the Residue Interaction Profile of Molecular Probes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4749 ~ 4749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23094749	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 Yanagisawa Keisuke, Kubota Rikuto, Yoshikawa Yasushi, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Effective Protein-Ligand Docking Strategy via Fragment Reuse and a Proof-of-Concept Implementation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 30265 ~ 30274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c03470	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 Sugita Masatake, Fujie Takuya, Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Lipid Composition Is Critical for Accurate Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides by Molecular Dynamics Simulations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 4549 ~ 4560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.2c00931	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 Li Jianan, Yanagisawa Keisuke, Sugita Masatake, Fujie Takuya, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 63
2. 論文標題 CycPeptMPDB: A Comprehensive Database of Membrane Permeability of Cyclic Peptides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 2240 ~ 2250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.2c01573	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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 柳澤 溪甫
2. 発表標題 共溶媒分子動力学シミュレーションにおける創薬向け共溶媒セットの構築
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会 (MBSJ2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津嶋 佑旗, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 タンパク質表面との結合親和性を考慮した長距離フラグメントリンキング手法の開発
3. 学会等名 第67回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masatake Sugita, Satoshi Sugiyama, Takuya Fujie, Yasushi Yoshikawa, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama
2. 発表標題 Large-scale membrane permeability prediction of cyclic peptides crossing a lipid bilayer based on enhanced sampling molecular dynamics simulations
3. 学会等名 CBI学会2021年大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田 昌岳, 杉山 聡, 藤江 拓哉, 吉川 寧, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションに基づいた環状ペプチドの膜透過率の大規模予測
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田 昌岳, 杉山 聡, 藤江 拓哉, 吉川 寧, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションに基づいた環状ペプチドの膜透過率の大規模予測
3. 学会等名 第43回溶液化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣 雅也, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 フラグメント化された化合物立体構造データベースの構築
3. 学会等名 第69回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津嶋 佑旗, 柳澤 溪甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 新たなデータセットによる長距離フラグメントリンキング手法の再評価
3. 学会等名 第69回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳澤 深甫, 吉野 龍ノ介, 工藤 玄己, 広川 貴次
2. 発表標題 インパース共溶媒分子動力学法による分子プローブ周辺残基環境の可視化
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 能祖 雄大, 杉田 昌岳, 藤江 拓哉, 柳澤 深甫, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 分子動力学シミュレーション軌跡データからの環状ペプチドの膜透過性と相関が高い特徴量の抽出
3. 学会等名 第70回 情報処理学会 バイオ情報学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳澤 深甫, 吉野 龍ノ介, 工藤 玄己, 広川 貴次
2. 発表標題 インパース共溶媒分子動力学法による分子プローブ周辺アミノ酸残基環境の可視化
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keisuke Yanagisawa, Rikuto Kubota, Yasushi Yoshikawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama
2. 発表標題 REstretto: An efficient protein-ligand docking tool based on a fragment reuse strategy
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masatake Sugita, Takuya Fujie, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama
2. 発表標題 Lipid composition is critical for accurate membrane permeability prediction of cyclic peptides by molecular dynamics simulations
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Genki Kudo, Keisuke Yanagisawa, Ryunosuke Yoshino, Takatsugu Hirokawa
2. 発表標題 Amino Acid Preference Mapping on Protein-Protein Interaction Surface using Mixed-Solvent Molecular Dynamics
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究者個人ホームページ https://keisuke-yanagisawa.github.io/</p>

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
---------	---------