

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01814

研究課題名(和文) 中分子創薬に適した特性を有する環状ペプチド分子設計手法の開発

研究課題名(英文) Development of computational methods for supporting druggable cyclic peptide design

研究代表者

秋山 泰 (Akiyama, Yutaka)

東京工業大学・情報理工学院・教授

研究者番号：30243091

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：次世代の創薬分子として注目されている特殊環状ペプチドを用いた中分子創薬を加速するため、そのボトルネックとなっていた細胞膜の透過性、および血漿タンパク質結合率の計算機予測を行うための基盤的手法を開発した。細胞膜透過性予測においては、大規模な分子動力学シミュレーション(REUS)による予測と、2次元および3次元記述子からの機械学習による予測の二つの手法を開発した。前者は6～8残基では十分な精度を達成しており、後者と組み合わせることですらなる精度向上が期待できる。血漿タンパク質結合率予測においては、2次元および3次元記述子を用いた機械学習の手法を開発した。深層学習を用いた方法が最も高い精度を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子化合物に基づく伝統的な創薬が徐々に限界を迎える中、抗体を用いた抗体創薬が大きな成果を挙げつつあるが、細胞を用いて生成する抗体は製造コストの高さや膜透過性がないことという欠点がある。環状ペプチドは、両者の中間の大きさを持つ中分子であり、比較的低コストで高い薬効が期待される。ところが、細胞膜の透過性を持つものが設計しにくいこと、および血漿タンパク質結合率が有効な範囲にならない場合があることから、薬効があっても薬剤として使えない場合が多かった。本研究では、計算機で迅速にこれらを予測する技術を開発した。中分子創薬の設計現場で利用することで、設計の効率を飛躍的に高めることが可能になると期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to accelerate "middle-molecule" drug discovery using cyclic peptides, which are attracting attention as next-generation drug discovery techniques, we studied computational methods for predicting cell membrane permeability and plasma protein binding rate of cyclic peptides.

For membrane permeability prediction two different approaches have been developed: 1) machine learning method based on the 2-D and 3-D chemical descriptors, and 2) large-scale molecular dynamics simulation. The former is accurate as long as training data can be collected sufficiently. The latter requires huge computational resource but is expected to be more robust and versatile.

For plasma protein binding prediction, we developed a machine learning method using the 2-D and 3-D descriptors, and a method using deep learning showed high prediction accuracy.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：生命生体情報学 環状ペプチド 中分子創薬 膜透過性 血漿タンパク質結合率 分子動力学法 機械学習 深層学習

## 1. 研究開始当初の背景

低分子化合物の合成展開を基本とする従来の手法に対して、中分子ペプチドを用いる新しい医薬品開発手法が、創薬分野で大きな注目を集めている。なかでも、ペプチド鎖の主鎖が環構造を形成する環状ペプチドは、その分子量や物理化学的な諸性質により低分子医薬と抗体医薬の両者の利点を併せ持つことが多く、例えばシクロスポリン等の天然由来環状ペプチドが医薬品として上市するなど、医薬品開発のトレンドの一つとなっている。

特に、東京大学の菅裕明教授が独自に開発した特殊環状ペプチドを用いた創薬手法は、天然アミノ酸ではなく様々に修飾された残基を用いることにより体内での十分な安定性が確保できる利点を持つとともに、現在では PDPS (Peptide Display Platform System)等と称されている高速なスクリーニング系の開発と組み合わせられてきた事により、標的タンパク質に結合するヒット分子を得るまでに数週間程度の期間しか要さないとわれている。数か月から年単位を要していた、従来の試行錯誤的な化合物合成展開とは全く異なる、きわめて革新的な創薬プラットフォームに成長している。このプラットフォームを通じて得られた環状ペプチド分子は、単独での立体構造あるいは標的への結合時の立体構造を分析して、従来の低分子技術で模倣 (mimic) するアプローチも可能であるし、得られたペプチド分子の体内動態を調整した上で、そのまま経口または静脈注射による薬剤として使用するアプローチを検討することもできる。

本研究は、このように国際的にきわめて注目されている環状ペプチド創薬技術において、実験の代わりに計算でヒット化合物を予測する試みでもなければ、ヒット確率を上げる試みでもない。上述のスクリーニング系は、*in vitro* な評価においては既に圧倒的性能を誇っている。ところが、得られた候補ペプチド群を *in vivo* 実験のステップに進める際に、2つの大きな問題点が発生している。本研究は、これらの2つの大きな問題点の解消に貢献することを目指している。

環状ペプチドに関する第一の問題点は、アミノ酸配列が1残基変化するだけでも、ヒト細胞膜の透過性が極端に変化する 경우가多く、予めその推定ができていない点である。膜透過性が低ければ、薬剤が細胞内標的に到達し得ない問題のみならず、*in vivo* での薬効や毒性の試験自体が遂行できず、開発のためのさらなる最適化が進められない。しかも上述のスクリーニング系で釣れてくる、標的との強い結合性を持つ環状ペプチドのうちの大部分が細胞膜透過性を持たないことが知られている。これは、薬効や選択性を高めるためには残基数の多い(例えば10残基を越えるような)大型の環状ペプチドが有利であるのに対して、大型のペプチドは当然に膜透過をしにくくなることにも関係している。薬効や選択性が高い範囲でも、細胞膜透過性が確保できる場合が十分に存在するだろうことは予想されており、環状ペプチド創薬の可能性は全く低下してはいないものの、膜透過性を得られる確率が低いという事実そのものが、開発過程での各種作業の効率上の問題を引き起こしている点である。そこで、計算的手法により、実用に耐える精度でヒト細胞膜の透過性を予測できれば、*in vivo* 実験に送る候補配列を効率的に限定することが可能となる。

膜透過性を予測するソフトウェアは、低分子化合物を対象としては何例か開発されているものの、中分子の規模を扱えるように設計されておらず全く予測性能が得られない。また、ペプチドは主鎖構造が(プロリン以外では)一様であるという利点をアルゴリズム側で活かしていない。このように環状ペプチドの膜透過性の計算機予測は興味深い問題であるにも関わらず、先行研究がなく、学術的にも独自性が高い。

環状ペプチドに関する第二の問題点は、ヒトや実験動物であるマウスの体内における血漿タンパク質結合 (Plasma Protein Binding; PPB) に関する事象である。従来の低分子創薬では、候補化合物が血漿中のタンパク質(アルブミン等)と結合し過ぎることから、血中での有効濃度が保てないことが問題になることが多かった。ところが逆に、環状ペプチド創薬では、タンパク質結合率が薬剤として適切な数値の範囲よりも低くて、ペプチドが血中で多く遊離しているために、肝代謝や腎排泄などにより時間経過とともに急激に血中濃度が低下する問題が起きる。そこで、計算的手法により、実用に耐え得る精度で血漿タンパク質結合率を予測できれば、*in vivo* での薬理効果や動態の実験を行うのに適した候補分子だけを効率的に選り出すことが可能となる。環状ペプチドの血漿タンパク質結合率予測については先行研究がなく、学術的にも独自性が高い。

## 2. 研究の目的

本研究では、環状ペプチドを用いた中分子創薬の支援を目的とし、環状ペプチド創薬の開発で現在懸案となっている上述の2つの問題点(膜透過性予測、血漿タンパク質結合率予測)を解決するための新しい計算機予測手法を開発することを目的とした。特に、分子動力学シミュレーションを用いた演繹的手法と、既存の実験データからの機械学習による帰納的手法を柔軟に組み合わせることで、より実用的な予測手法を確立することを目指した。

## 3. 研究の方法

### 3. 1 環状ペプチドの細胞膜透過性予測

#### (1) 分子動力学シミュレーションによる細胞膜透過性予測

環状ペプチドの細胞膜透過性は、PAMPA等の人工膜アッセイ、Caco-2、MDCK等の細胞アッセイ、EPSA等の代替実験値によって評価されているが、異なる実験系から得られたデータ間の比較や、それらのデータを混合して機械学習の教師データとして用いることはきわめて難しい。しかし単独の実験から得られているデータは当研究の開始時点ではごく少数であったため、機械学習の利用はかなり困難であろうと判断した。そのため、分子動力学シミュレーション (Molecular Dynamics simulation) によってペプチドが膜を通過するトラジェクトリを生成し、そこから膜を通過するのに必要なエネルギーである Potential Mean Force (PMF) を計算することで、直接的に膜透過係数を推定することを主に目指した。しかしながら、環状ペプチドの膜透過現象はミリ秒～数十ミリ秒のスケールで起きている比較的長時間スケールの現象であり、フェムト秒単位の現象の再現を積み重ねていく単純な分子動力学シミュレーション法の適用では、たとえ国家を代表するような最上位スパコンや、Anton2のような分子動力学法専用マシンを利用した場合であっても、細胞膜の通過を直接的に再現することは困難である。そこで、本研究では、経時的な膜透過現象の再現を単純に行うのではなく、拡張サンプリング法によって環状ペプチドが膜透過しやすパイアスをかけたシミュレーションを実施し、さらに Umbrella Sampling 法に基づいて PMF の推定を実施した (図 1)。

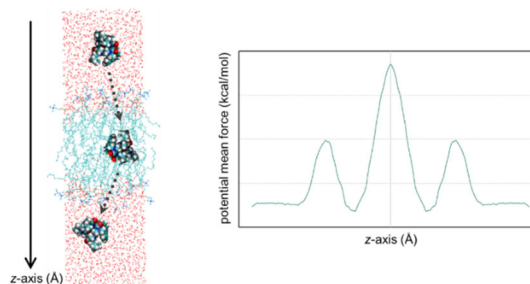


図1 分子動力学シミュレーションによる細胞膜透過予測。(左) 概要図、(右) PMF の例。

実際の膜透過係数値  $P$  の推定においては、以下の Inhomogeneous-solubility diffusion model (Marrink & Berendsen, *J Phys Chem* 1994) を採用した。

$$\frac{1}{P} = \int_{z_1}^{z_2} \frac{e^{\beta w(z)}}{D(z)} dz \quad \begin{array}{l} P: \text{膜透過係数} \quad w: \text{自由エネルギー(PMF)} \\ D: \text{ローカル拡散係数} \end{array}$$

シミュレーション計算環境は、当初は東京工業大学の TSUBAME 3.0 スーパーコンピュータ上に構築していたが、研究期間の後半ではさらに性能が高い産業技術総合研究所 ABCI スーパーコンピュータが稼働を開始したため、これらを併用して利用した。

## (2) 機械学習による細胞膜透過性予測

一方で、研究期間中に機械学習の利用も鋭意検討した。当初は、Hewitt らの 22 ペプチドの実験値の報告 (Hewitt, *et al. J Am Chem Soc* 2014) 程度しか既知の実験情報が得られていなかったため、機械学習アプローチの利用は難しいと考えていたのだが、研究期間内の文献調査により、比較的小規模な残基数 (6 残基程度) の環状ペプチドに限定すれば、条件が揃った単一実験系による膜透過係数のデータが存在することが分かった。特に、本研究では 6 残基の環状ペプチドとして、393 ペプチドのデータセット (Furukawa, *et al. J Med Chem* 2016; “Furukawa データセット”)、および 62 ペプチドのデータセット (Wang, *et al. Eur J Med Chem* 2015; “Wang データセット”) の二つを用いて、機械学習による予測を試みた。2 次元構造から計算可能な特徴量と、3 次元構造から計算可能な特徴量の両者を計算して融合させ、Random Forest 回帰による非線形モデルの学習モデルを構築した (図 2)。

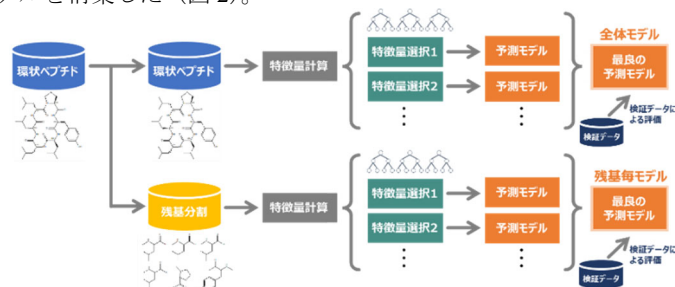
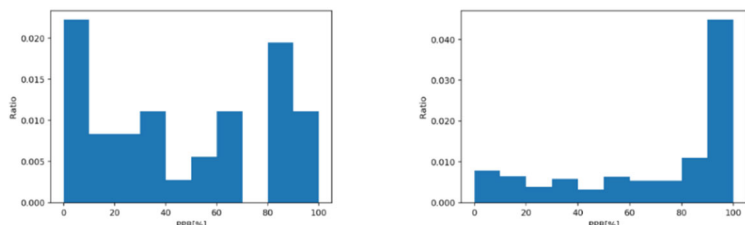


図2 機械学習による環状ペプチドの細胞膜透過性予測

## 3. 2 血漿タンパク質結合率予測

DrugBank 等のデータベースから、血漿タンパク質結合 (Plasma Protein Binding; PPB) の結合率 (PPB%) の実験値が入手可能な環状ペプチドを 24 件取得した。そして、Ingle らの報告 (Ingle, *et al. J Chem Inf Model*, 2016) で公開されている低分子医薬品 1017 件の PPB% の分布と、上記で取得した環状ペプチドの PPB% の分布を比較した。環状ペプチドの結合率は広い範囲に分布しており (図 3 (a))、低分子医薬品 (図 3 (b)) のように 90%~100% 周辺に集中してはいないことがわかった。



(a) 環状ペプチドの PPB% 値の分布

(b) 低分子医薬品の PPB% 値の分布

図3 環状ペプチドと低分子医薬品の PPB% 値の分布の差異

環状ペプチドに関しては、PPB% の実験値が報告されている件数が低分子化合物に比べてまだきわめて少なく、環状ペプチドの PPB 情報だけを用いて良い予測モデルを構築することは困難であると判断し、既存の低分子化合物の PPB データを十分に活かして環状ペプチドの PPB% を予測するための手法をさまざまに検討した。本研究で新規に開発した予測モデルの構築法の概要を図 4 に示す。まず低分子化合物の特徴量 (記述子) の値を計算し、膨大な特徴量の組合せの中から PPB を予測するのに適した組合せを Lasso 解列挙 (Enumeration Lasso Solutions, ELS) アルゴリズム (Hara & Machara. AAAI'17) を用いて選択した。選択された特徴量の組を用いて Ridge 回帰による環状ペプチド用の予測モデルを構築して、PPB% を予測した。

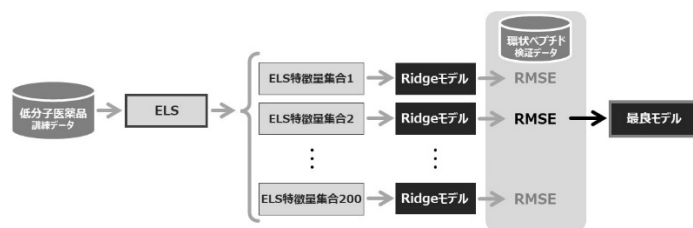


図4 低分子データを活用した環状ペプチド PPB 予測モデルの構築フロー

## 4. 研究成果

### 4.1 環状ペプチドの細胞膜透過性予測

#### (1) 分子動力学シミュレーションによる細胞膜透過性予測

東京工業大学の TSUBAME 3.0 スパコン上に環状ペプチドの膜透過シミュレーションシステムを構築し、Furukawa データセット中の 98 種類の 6 残基環状ペプチドで膜透過シミュレーションを実施した。

Inhomogeneous-solubility diffusion model の計算におけるサンプリング時間は 100 ns 以上が望ましいことが示唆された (図 5)。8 残基ペプチド 9 種類に関して多数の異なる積分パターン (Inhomogeneous-solubility diffusion model における  $z_1$  および  $z_2$  のパターン) による計算値を検証し、膜透過現象の相関を最も良く示す積分範囲 ( $z_1, z_2$ ) の条件等を明確化した。期間内を通じてプロトコルの様々な改善法を検討した (未発表)。

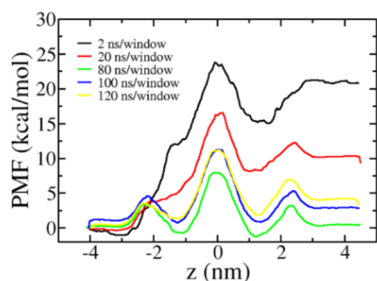


図5 Umbrella Sampling のサンプリング時間と PMF の関係

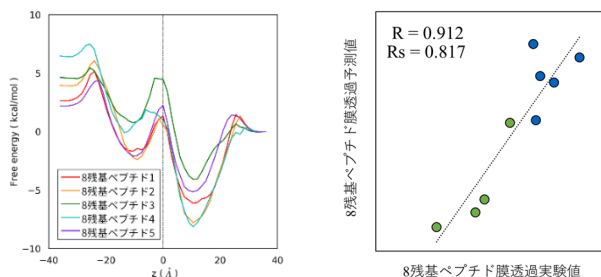


図6 8 残基ペプチドにおける PMF (左) と細胞膜透過予測値の実測値との相関 (右)

相関係数  $R = 0.912$  およびスピアマン順位相関係数  $R_s = 0.817$  という、高い精度での膜透過予測を達成した (図 6)。我々は東工大の TSUBAME3.0 スパコンを利用可能ではあったが、同システムでは 24 時間を越える計算の投入は基本的にはできないため、上述のような詳細で長時間のシミュレーションを、このような利用上の制限の中で実現するための方法論を開発した。一方、膜透過性が極端に悪いペプチドについては、その原因を探るためのシミュレーションを実施しようとしても、起きにくい現象を拾い上げるためのサンプリング効率が向上せず、膜透過性の予測誤差が大きい傾向が強い。そこでこのような状況を避けるための方法も様々に検討した。機械学習による予測との融合については今後も改良を続けていく。上記の成果の一部は文献[1,2]で報告した。

#### (2) 機械学習による細胞膜透過性予測

異なる文献による報告データを入力として用いた機械学習は一般に難しく、例えば Furukawa データを用いて学習された予測器を Wang データに適用したときの予測精度は相当に低くなるのが事前には予想されていた。しかしながら、我々の提案手法ではデータ間の差異による精度の低下は抑えられ、比較的高精度の予測が行えることが示された (相関係数  $R = 0.83$ 、図 7)。

また、このとき選択された各特徴量について解析を行い、膜透過現象との関連が深いと考えられる特徴セットを見出した (図 8)。期間の後半では、公開された製薬企業の特許情報 (特許第 6294080 号) から、より多くの細胞膜透過性データを入手することができ、同データでも高い相関係数の予測 ( $R = 0.906$ ) ができることを示した。上記成果の一部は、文献[1,3,4]で報告した。

### 4.2 血漿タンパク質結合率予測

我々が開発した血漿タンパク質結合率 (PPB%) 予測モデルは、機械学習の手法に基づき、実験値と予測値の相関係数  $R = 0.46$ 、実験値と予測値の誤差を示す  $RMSE = 0.27$  であった (図 9)。環状ペプチドに対する PPB% 予測の先行事例がないため単純な比較はできないが、機械学習を用いた従来の低分子化合物の PPB% 予測の研究では  $RMSE$  が 0.22~0.25 程度であったことから、我々の提案手法を用いることにより、低分子と同等の精度の予測が可能になったと考えられる。

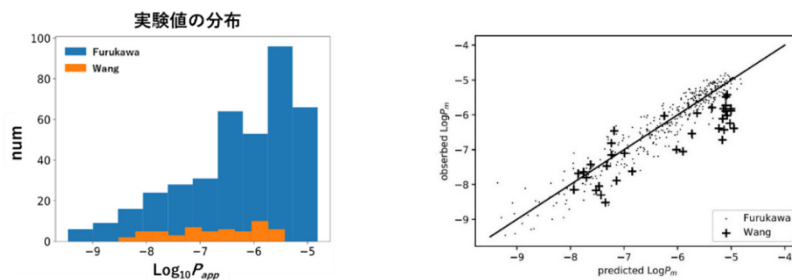


図7 Furukawa データと Wang データの分布 (左)、および Wang データを予測した結果 (右)

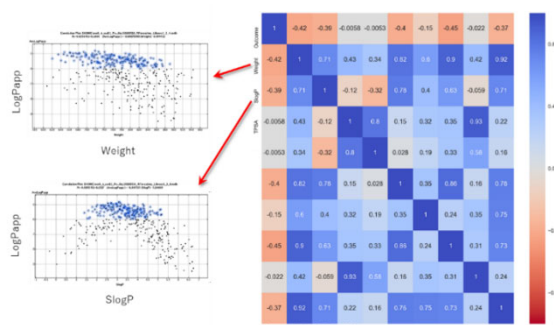


図8 細胞膜透過率の実験値と各特徴量の相関解析

なお、事前にも予測されたことではあるが、選択された特徴量の中には分子の電荷や脂溶性に関連した特徴量が複数含まれていた (選択された特徴量の詳細については未発表)。低分子化合物の PPB% を予測するモデルにおいてもこれらの特徴量は頻繁に含まれており、PPB を制御する物理化学的性質は低分子化合物と環状ペプチドとで共通であることが示唆される。一般に、環状ペプチドはアミド結合部分に水素結合ドナーおよびアクセプターを有するため、低分子化合物よりも水溶性が高い傾向がある。血漿タンパク質のアルブミンは脂質が結合しやすいポケットを有していることから、環状ペプチドの脂溶性を高めることで PPB の改善が期待でき、どのように脂溶性側鎖を含ませるかが設計上重要と考えられる。

当グループが得意としている分子ドッキングシミュレーションを PPB% 予測の分野にも適用し、アルブミンと環状ペプチドの結合性に関する検討も当課題では実施した。結果としては、機械学習を単独で利用して得られる性質を凌駕できるものではなかった。また機械学習についても、さまざまな学習モデルを利用した。後半から着手をし始めた深層学習に基づく機械学習モデルでは、特に高い性能が出始めており (未発表)、研究期間の終了後も改良を続けていく予定である。上記成果の一部は文献[1,5,6,7]で報告した。

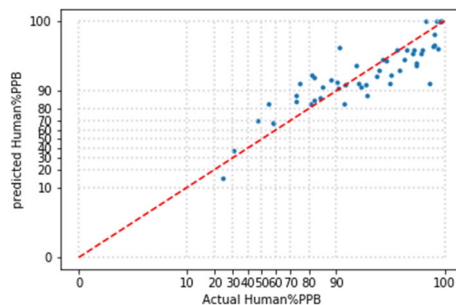


図9 血漿タンパク質結合率 (PPB%) 予測モデルの相関

## 5. 参考文献

- [1] 秋山泰, 大上雅史, 吉川寧, 和久井直樹. 中分子創薬に適した特性を有する環状ペプチドのインシリコ設計. *ペプチド創薬の最前線* (木曾良明監修), シーエムシー出版, 70-78, 2019年5月14日発行.
- [2] 黄毅聰, 吉川寧, 和久井直樹, 大上雅史, 秋山泰. 拡張サンプリング法による環状ペプチドの膜透過性予測システムの開発. *情報処理学会研究報告*, 2019-BIO-57(10), 1-8, 2019年3月1日発行.
- [3] 村田翔太郎, 山田雄太, 吉川寧, 大上雅史, 秋山泰. 二次元分子記述子を用いた機械学習による環状ペプチドの細胞膜透過性予測. *情報処理学会研究報告*, 2020-BIO-61(5), 1-7, 2020年3月5日発行.
- [4] 山田雄太, 吉川寧, 和久井直樹, 大上雅史, 秋山泰. 機械学習を用いた環状ペプチドの膜透過性予測手法の開発. *情報処理学会研究報告*, 2019-BIO-57(13), 1-8, 2019年3月1日発行.
- [5] 李佳男, 吉川寧, 大上雅史, 秋山泰. 機械学習を用いた環状ペプチドの体内安定性予測手法の改良. *情報処理学会研究報告*, 2019-BIO-58(52), 1-8, 2019年6月10日発行.
- [6] Tajimi T, Wakui N, Yanagisawa K, Yoshikawa Y, Ohue M, Akiyama Y. Computational prediction of plasma protein binding of cyclic peptides from small molecule experimental data using sparse modeling techniques. *BMC Bioinformatics*, 19(Suppl 19): 527, 31 Dec. 2018.
- [7] 多治見隆志, 和久井直樹, 大上雅史, 秋山泰. 複数の Lasso 回帰解に基づく解釈性の良い予測モデルを目指した環状ペプチド医薬品の体内安定性予測. *情報処理学会研究報告*, 2018-BIO-54(45), 1-7, 2018年6月6日発行.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Tajimi Takashi, Wakui Naoki, Yanagisawa Keisuke, Yoshikawa Yasushi, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Computational prediction of plasma protein binding of cyclic peptides from small molecule experimental data using sparse modeling techniques	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-018-2529-z	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 Mochizuki Masahiro, Suzuki Shogo D., Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 23
2. 論文標題 QEX: target-specific druglikeness filter enhances ligand-based virtual screening	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Diversity	6. 最初と最後の頁 11 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11030-018-9842-3	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, Komine Shunta, Kubota Rikuto, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 74
2. 論文標題 Optimization of memory use of fragment extension-based protein-ligand docking with an original fast minimum cost flow algorithm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational Biology and Chemistry	6. 最初と最後の頁 399 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.combiolchem.2018.03.013	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 Hayashi Takanori, Matsuzaki Yuri, Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 MEGADOCK-Web: an integrated database of high-throughput structure-based protein-protein interaction predictions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-018-2073-x	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 Suzuki Shogo D., Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 23
2. 論文標題 PKRank: a novel learning-to-rank method for ligand-based virtual screening using pairwise kernel and RankSVM	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 205 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10015-017-0416-8	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 Ban Tomohiro, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 73
2. 論文標題 Multiple grid arrangement improves ligand docking with unknown binding sites: Application to the inverse docking problem	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational Biology and Chemistry	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compbiolchem.2018.02.008	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 Ban Tomohiro, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 18
2. 論文標題 NRLMF : Beta-distribution-rescored neighborhood regularized logistic matrix factorization for improving the performance of drug-target interaction prediction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100615 ~ 100615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.01.008	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 Kami Daisuke, Kitani Tomoya, Nakamura Akihiro, Wakui Naoki, Mizutani Rena, Ohue Masahito, Kametani Fuyuki, Akimitsu Nobuyoshi, Gojo Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 The DEAD-box RNA-binding protein DDX6 regulates parental RNA decay for cellular reprogramming to pluripotency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0203708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203708	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 Ramakrishnan Chandrasekaran, Mary Thangakani Anthony, Velmurugan Devadasan, Anantha Krishnan Dhanabalan, Sekijima Masakazu, Akiyama Yutaka, Gromiha M. Michael	4. 巻 36
2. 論文標題 Identification of type I and type II inhibitors of c-Yes kinase using in silico and experimental techniques	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomolecular Structure and Dynamics	6. 最初と最後の頁 1566 ~ 1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07391102.2017.1329098	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 該当する

1. 著者名 Wakayama Naomi, Toshimoto Kota, Maeda Kazuya, Hotta Shun, Ishida Takashi, Akiyama Yutaka, Sugiyama Yuichi	4. 巻 35
2. 論文標題 In Silico Prediction of Major Clearance Pathways of Drugs among 9 Routes with Two-Step Support Vector Machines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 197 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-018-2479-1	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 Ramakrishnan Chandrasekaran, Mary Thangakani Anthony, Velmurugan Devadasan, Anantha Krishnan Dhanabalan, Sekijima Masakazu, Akiyama Yutaka, Gromiha M. Michael	4. 巻 36
2. 論文標題 Identification of type I and type II inhibitors of c-Yes kinase using in silico and experimental techniques	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomolecular Structure and Dynamics	6. 最初と最後の頁 1566 ~ 1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07391102.2017.1329098	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 Hayashi Takanori, Matsuzaki Yuri, Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 MEGADOCK-Web: an integrated database of high-throughput structure-based protein-protein interaction predictions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-018-2073-x	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, Komine Shunta, Kubota Rikuto, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Optimization of memory use of fragment extension-based protein-ligand docking with an original fast minimum cost flow algorithm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational Biology and Chemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compbiolchem.2018.03.013	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 Ban Tomohiro, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 73
2. 論文標題 Multiple grid arrangement improves ligand docking with unknown binding sites: Application to the inverse docking problem	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computational Biology and Chemistry	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compbiolchem.2018.02.008	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 Suzuki Shogo D., Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 PKRank: a novel learning-to-rank method for ligand-based virtual screening using pairwise kernel and RankSVM	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10015-017-0416-8	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 Wakui Naoki, Yoshino Ryunosuke, Yasuo Nobuaki, Ohue Masahito, Sekijima Masakazu	4. 巻 79
2. 論文標題 Exploring the selectivity of inhibitor complexes with Bcl-2 and Bcl-XL: A molecular dynamics simulation approach	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Graphics and Modelling	6. 最初と最後の頁 166 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmgs.2017.11.011	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 Kakuta Masanori, Suzuki Shuji, Izawa Kazuki, Ishida Takashi, Akiyama Yutaka	4. 巻 18
2. 論文標題 A Massively Parallel Sequence Similarity Search for Metagenomic Sequencing Data	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2124 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18102124	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 Chiba Shuntaro, ... , Akiyama Yutaka, Sekijima Masakazu	4. 巻 7
2. 論文標題 An iterative compound screening contest method for identifying target protein inhibitors using the tyrosine-protein kinase Yes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 No.12038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10275-4	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 Yoshino Ryunosuke, Yasuo Nobuaki, Hagiwara Yohsuke, Ishida Takashi, Inaoka Daniel Ken, Amano Yasushi, Tateishi Yukihiro, Ohno Kazuki, Namatame Ichiji, Niimi Tatsuya, Orita Masaya, Kita Kiyoshi, Akiyama Yutaka, Sekijima Masakazu	4. 巻 7
2. 論文標題 In silico, in vitro, X-ray crystallography, and integrated strategies for discovering spermidine synthase inhibitors for Chagas disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 Article No.6666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06411-9	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 Yanagisawa Keisuke, Komine Shunta, Suzuki Shogo D, Ohue Masahito, Ishida Takashi, Akiyama Yutaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Spreso: an ultrafast compound pre-screening method based on compound decomposition	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 3836 ~ 3843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btx178	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 Suzuki Shuji, Ishida Takashi, Ohue Masahito, Kakuta Masanori, Akiyama Yutaka	4. 巻 volume 1611
2. 論文標題 GHOSTX: A Fast Sequence Homology Search Tool for Functional Annotation of Metagenomic Data	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Protein Function Prediction	6. 最初と最後の頁 15 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7015-5_2	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 Matsuzaki Yuri, Uchikoga Nobuyuki, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka	4. 巻 volume 160
2. 論文標題 Rigid-Docking Approaches to Explore Protein-Protein Interaction Space	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology (the volume on Network Biology)	6. 最初と最後の頁 33 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/10_2016_41	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32件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 久保田陸人, 柳澤溪甫, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 共通な部分構造の再利用アルゴリズムを用いたタンパク質リガンドドッキング手法の開発
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第54回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多治見隆志, 和久井直樹, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 複数のLasso回帰解に基づく解釈性の良い予測モデルを目指した環状ペプチド医薬品の体内安定性予測
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第54回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺紘生, 林孝紀, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 ミトコンドリアに関連したヒトタンパク質間相互作用予測データベースMEGADOCK-Web-Mi toの開発
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第54回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青山建人, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 生命情報解析分野におけるコンテナ型仮想化技術の動向と性能検証
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第54回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黄毅聰, 吉川寧, 和久井直樹, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 拡張サンプリング法による環状ペプチドの膜透過性予測システムの開発
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第57回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊井良太, 柳澤溪甫, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 分子グラフ上の距離を考慮したグラフ畳込みニューラルネットワークによる化合物活性予測
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第57回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 孝紀, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 代表タンパク質構造群との構造アラインメントスコアプロファイルに基づくタンパク質間相互作用予測の高速化
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第57回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 雄太, 吉川 寧, 和久井 直樹, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 機械学習を用いた環状ペプチドの膜透過性予測手法の開発
3. 学会等名 情報処理学会研究報告 第57回バイオ情報学 (BIO)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Hear the voice of structures: exhaustive protein-protein docking prediction and its application to drug discovery
3. 学会等名 International Conference on Bioinformatics 2018 (InCob2018), Delhi, India (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Computer prediction of plasma protein binding and membrane permeability of circular peptides as drug candidate
3. 学会等名 Asia Hub e-Drug Discovery Symposium (AHeDD2018), Korean Institute of Science and Technology Gangneung (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohue Masahito
2. 発表標題 Prediction of Protein-Protein Interactions with MEGADOCK: Parallelization, Application, and Open Database
3. 学会等名 Asia Hub e-Drug Discovery Symposium (AHeDD2018), Korean Institute of Science and Technology Gangneung (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohue Masahito
2. 発表標題 High performance computing drug discovery - Toward Targeting Protein-Protein Interactions
3. 学会等名 6th INCF Japan Node International Workshop Advances in Neuroinformatics (AINI2018), Okochi Hall, Riken, Japan (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahito Ohue, Hayashi Takanori, Matsuzaki Yuri, Yanagisawa Keisuke, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 MEGADOCK-Web: An Integrated Database of High-Throughput Structure-Based Protein-Protein Interaction Predictions
3. 学会等名 Biophysical Society 63rd Annual Meeting, Baltimore, MD, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe Hiroki, Hayashi Takanori, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 MEGADOCK-Web-Mito: a database of computer-predicted mitochondrial protein-protein interactions
3. 学会等名 1st RWBC-OIL Workshop, Tokyo Institute of Technology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubota Rikuto, Yanagisawa Keisuke, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Development of efficient protein-ligand docking method for virtual screening by reuse of fragments
3. 学会等名 1st RWBC-OIL Workshop, Tokyo Institute of Technology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ban Tomohiro, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Efficient Hyperparameter Optimization by Using GP-MI Bayesian Optimization Algorithm for Predicting Drug-Target Interactions
3. 学会等名 1st RWBC-OIL Workshop, Tokyo Institute of Technology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aoyama Kento, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Comparison of the HPC Container Technologies for Bioinformatics Application
3. 学会等名 1st RWBC-OIL Workshop, Tokyo Institute of Technology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohue Masahito
2. 発表標題 MEGADOCK: a supercomputing bioinformatics application for protein-protein interaction prediction
3. 学会等名 1st RWBC-OIL Workshop, Tokyo Institute of Technology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohue Masahito
2. 発表標題 Supercomputing-based exhaustive protein-protein interaction prediction and its open database
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊井良太, 柳澤溪甫, 大上雅史, 秋山泰
2. 発表標題 大域的化合物特徴を表現するグラフ畳込みニューラルネットワーク
3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aoyama Kento, Ohue Masahito, Akiyama Yutaka
2. 発表標題 Performance Improvements of PPI Prediction Software by Tuning GPU Device Allocation on Multi-GPU Environments
3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 孝紀, 大上 雅史, 秋山 泰
2. 発表標題 代表タンパク質構造群とのアラインメントを用いた高速なタンパク質間相互作用予測
3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2018)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 大上 雅史
2. 発表標題 新しい創薬標的の探索を支えるインフォマティクス技術
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ban T, Ohue M, Akiyama Y.
2. 発表標題 Efficient Hyperparameter Optimization by Using Bayesian Optimization for Drug-Target Interaction Prediction
3. 学会等名 In Proceedings of the 7th IEEE International Conference on Computational Advances in Bio and Medical Sciences (ICCABS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohue M, Yamazaki T, Ban T, Akiyama Y.
2. 発表標題 Link Mining for Kernel-based Compound-Protein Interaction Predictions Using a Chemogenomics Approach
3. 学会等名 Intelligent Computing Theories and Application (In Proceedings of ICIC2017, Lecture Notes in Computer Science) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki SD, Ohue M, Akiyama Y.
2. 発表標題 Learning-to-rank based compound virtual screening by using pairwise kernel with multiple heterogeneous experimental data
3. 学会等名 In Proceedings of The 22nd International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takashi Tajimi, Naoki Wakui, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama
2. 発表標題 Feature extraction by enumerating lasso solutions for predicting plasma protein binding of peptide
3. 学会等名 The Sixteenth Asia Pacific Bioinformatics Conference (APBC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山泰
2. 発表標題 中分子IT創薬研究拠点(MIDL)の構想
3. 学会等名 BioJapan2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大上雅史
2. 発表標題 タンパク質間相互作用の網羅的予測結果の公開
3. 学会等名 BioJapan2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山泰
2. 発表標題 スーパーコンピューターと機械学習を用いた中分子創薬支援
3. 学会等名 第1回TechPitch
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山泰
2. 発表標題 中分子IT創薬を加速する薬剤体内動態予測
3. 学会等名 第22回オープンバイオ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大上雅史
2. 発表標題 MEGADOCK-Web: タンパク質間相互作用予測の計算結果を収録したデータベースとWebインターフェース
3. 学会等名 第22回オープンバイオ研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 秋山研究室  <a href="http://www.bi.cs.titech.ac.jp/">http://www.bi.cs.titech.ac.jp/</a>          東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 大上研究室  <a href="http://www.li.c.titech.ac.jp/">http://www.li.c.titech.ac.jp/</a></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
研究分担者	大上 雅史  (Ohue Masahi to)  (50743209)	東京工業大学・情報理工学院・助教    (12608)	