



2022年5月20日

報道関係者各位

慶應義塾大学

タンパク質の構造ゆらぎに注目することで タンパク質と薬の結合親和性を評価する新手法を確立

—創薬研究への応用に期待—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の安田一希（修士課程2年）、遠藤克浩（研究当時博士課程2年）、平野秀典特任准教授、同大学理工学部の山本詠士専任講師、および泰岡頭治教授の研究グループは、機械学習によりタンパク質の構造ゆらぎから薬（リガンド※1）とタンパク質の結合親和性を予測する新規手法を提案しました。

近年、コンピュータシミュレーションによるリガンドの結合親和性を予測する研究が盛んに行われています。しかし、従来の手法は長時間かつ多くの計算資源を必要とします。本研究では、短時間の分子動力学シミュレーション（※2）とディープラーニングを含む機械学習手法を組み合わせることで、少ない計算資源でリガンドの結合親和性を評価することに成功しました。

本研究では、タンパク質の“構造ゆらぎ”に注目しました。タンパク質は柔らかい物質であり、細胞内では水やイオンなど様々な分子との相互作用により、構造はゆらいでいます。この構造のゆらぎは結合しているリガンドにも大きく影響されます。そこで本研究グループは、タンパク質とリガンドの親和性に関する“情報”が、リガンド結合によるタンパク質構造のゆらぎの変化に表れているのではないかと考えました。これを検証するために、結合親和性が異なるリガンドと結合した状態のタンパク質について複数の分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質構造のゆらぎ情報を取得し、機械学習手法によりゆらぎの特徴付けを行いました。その結果、タンパク質の構造ゆらぎの特徴とリガンドの親和性に強い相関が見られることを明らかにしました。本研究の成果は、効率的なリガンドの親和性評価手法となる可能性があるため、今後の創薬研究への貢献が期待されます。

本研究成果は、2022年5月19日に国際誌「Communications Biology」に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・タンパク質の短時間の構造ゆらぎと、リガンドの結合親和性は強く関係することを示した。
- ・従来の分子動力学シミュレーションに基づく結合親和性の計算手法と比較して、分子動力学シミュレーションと機械学習を使用した本手法は、少ない計算資源で結合親和性が予測可能である。
- ・標的タンパク質に対して多様なリガンドの結合親和性を効率的に評価しうる手法として、本手法は創薬研究への応用が期待できる。

2. 研究背景

タンパク質は私たちの生命現象を担う基本的な物質です。タンパク質が正常に機能することで、私たちの生命が維持されています。多くの疾病・疾患はタンパク質機能の異常により生じると考えられています。タンパク質の働きを正常な状態に制御するために、薬物（リガンド）投与による治療が行われています。リガンドは、タンパク質と特異的に結合することで、タンパク質の機能を正常化する働きを持ちます。しかし、薬の開発に不可欠であるリガンドとなる物質の探索には、膨大なコストがかかります。これまで、コンピュータシミュレーションにより、リガンド候補となる物質を絞り込む方法が研究されてきましたが、多数のリガンドの結合親和性を高精度に予測するためには、大規模な計算資源が必要とされるなどの課題が残されています。

本研究の結合親和性予測ではタンパク質の構造ゆらぎに注目しました。細胞内でタンパク質は、水やイオンなどと相互作用して立体構造を保ちながらゆらいでいます。この構造ゆらぎは結合するリガンドに依存して変化することが知られています。また、構造ゆらぎは、短時間であれば小規模な計算資源で得ることができます。そこで本研究では、「高い結合親和性をもつリガンドが結合したタンパク質の構造ゆらぎには共通する特徴がある」と仮定し、その特徴が分かればリガンド毎の結合親和性が予測可能であるかについて検証をおこないました。

3. 研究内容・成果

本手法では、タンパク質のみ、および複数のタンパク質-リガンドの結合状態において分子動力学シミュレーションを行います。ここで得られる様々なリガンドと相互作用するタンパク質の短時間の構造ゆらぎのデータに対して、複数の時系列データを解析する教師無し機械学習（※3）手法を適用します。構造ゆらぎデータ間の違いをディープラーニングによって学習した後、その違いを表す特徴を次元削減手法により自動的に抽出します（図1.a）。これにより、リガンドとの相互作用によって変化するタンパク質の短時間の構造ゆらぎの特徴を定量的に表します。

本研究では、2種類のタンパク質を対象として本手法の検証を行いました。その結果、いずれのタンパク質でも構造ゆらぎの特徴とリガンドの結合親和性に強い相関があることが明らかになりました（図1.b）。さらに、ゆらぎの特徴を解析することで、リガンドとの相互作用に強く関与しているアミノ酸を特定することに成功しました。

4. 今後の展開

本研究の成果により、タンパク質の短時間の構造ゆらぎとリガンドの結合親和性の関係が示されました。この成果は、本手法を用いることでリガンドと標的タンパク質の結合親和性を簡便に評価可能であることを示し、効率的かつ高精度な創薬研究への応用が期待されます。さらに本手法は、他の材料での分子動力学シミュレーションデータをはじめ、より一般的な時系列データにも適用可能であると考えられます。

<原論文情報>

論文タイトル: Differences in ligand-induced protein dynamics extracted from an unsupervised deep learning approach correlate with protein-ligand binding affinities
著者: Ikki Yasuda, Katsuhiko Endo, Eiji Yamamoto, Yoshinori Hirano and Kenji Yasuoka
雑誌名: Communications Biology
doi: 10.1038/s42003-022-03416-7

<用語説明>

※1 リガンド: 標的タンパク質に特異的に結合する物質の総称。薬に含まれる有効成分（化合物）もリガンドの一種に含まれます。

※2 分子動力学シミュレーション: 物質を構成する原子の挙動を運動方程式に従って計算する手法です。様々な現象を原子レベル視点から解明できるため、創薬や材料の研究開発に用いられます。

※3 教師無し機械学習: 一般的には入力値と正解データの対応を学習することで新たな入力値を予測する教師あり機械学習がよく使われます。対して、教師無し機械学習は入力値のみから目的とするタスクを行います。例として、複雑なデータからの単純化する特徴抽出が挙げられます。本研究では、タンパク質構造ゆらぎという複雑なデータから単純化された特徴を抽出しました。また、その特徴がリガンド親和性と強く関係することを示しました。

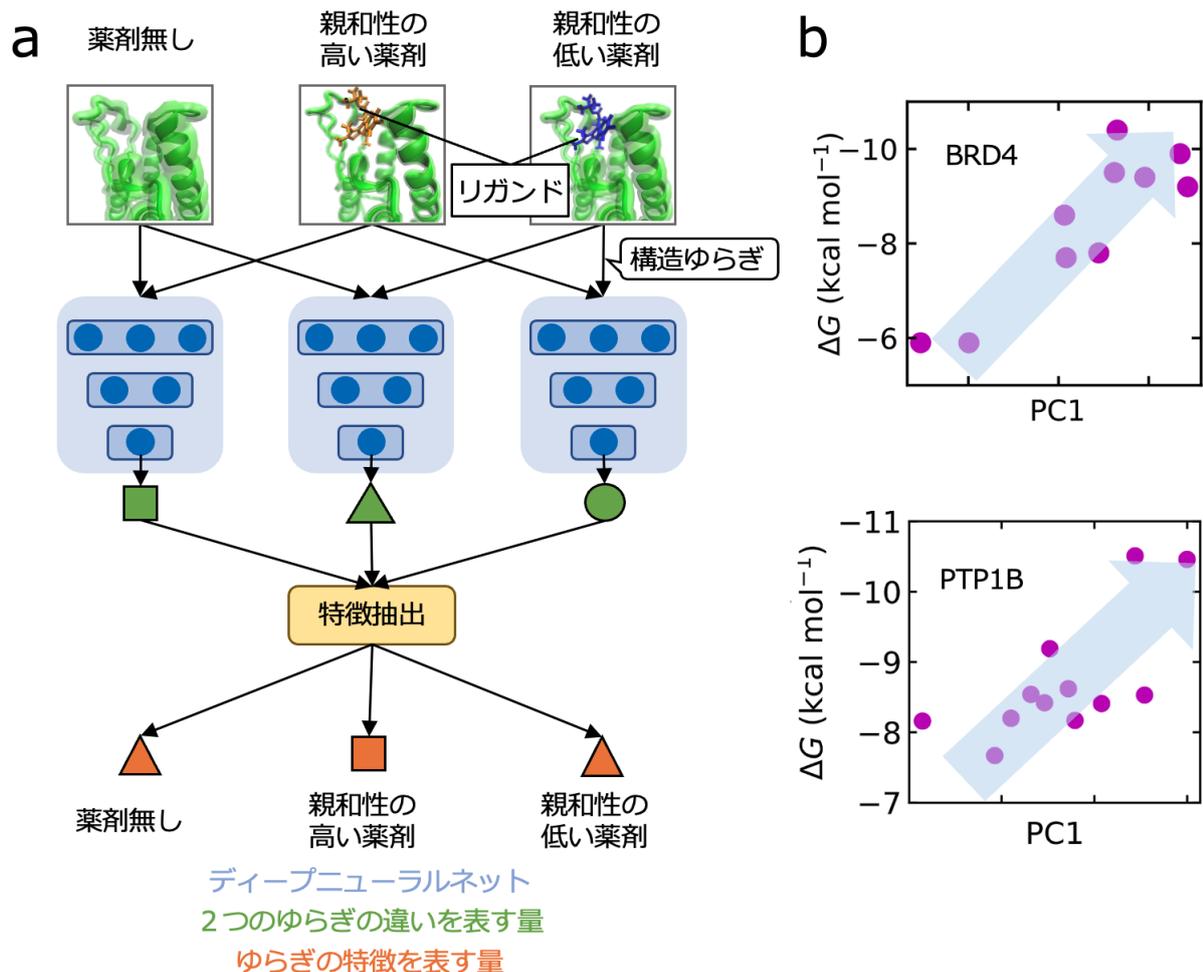


図1. 本手法の概念図と結果。(a) 本手法の概念図。分子動力学シミュレーションからタンパク質の構造ゆらぎを得る (構造の太さがゆらぎの大きさを表す)。2つのゆらぎの違いをディープニューラルネットワークにより測定し、この違いを基にしてリガンドによって変わる構造ゆらぎの特徴を抽出する (教師無し機械学習)。親和性の低いリガンドのゆらぎの特徴は、比較的リガンド無しのタンパク質に似たような特徴を示す。(b) 2種類のタンパク質、Bromodomain 4 (BRD4)、Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTP1B)における計算結果。縦軸の値が結合親和性、横軸の値が構造ゆらぎの特徴を表す量。両方の場合において、これらに強い相関が見られた。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 機械工学科 教授 泰岡 顕治 (やすおか けんじ)

TEL : 045-566-1523 FAX : 045-566-1495 E-mail : yasuoka@mech.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (澤野)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>