

アドバンス・シミュレーション 第2回 ・セミナー 2024

2024年 5月17日(金) 離

プログラム

1. アドバンスソフト株式会社についてと、先生のご紹介 1

招待講演

2. 「ペプチド創薬を加速する分子動力学シミュレーションと深層学習」 3

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 教授 秋山 泰 様

3. アドバンスソフトからの情報提供 35

講演概要

「ペプチド創薬を加速する分子動力学シミュレーションと深層学習」

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 教授 秋山 泰 様

ペプチド創薬は、従来型の低分子創薬と生体高分子を用いる抗体創薬との中間に位置するモダリティとして注目され、標的特異性の高い薬剤を比較的安価に製造可能であるなど優れた利点を持つ。一方、細胞膜透過性の低さなど特性上の課題が残されており、それらを設計時に予測する手法が待望されている。我々は二次元 REMD/REST 法を導入した分子動力学シミュレーション（約 200 レプリカ × 500 ナノ秒程度）による膜透過性予測法を開発した。また文献や特許からの網羅的データ収集とデータ拡張の併用により、深層学習モデルの開発も進めてきた。

本講演では、両者のアプローチの得失などを紹介する。



アドバンスソフト株式会社 セミナー事務局

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台四丁目3番地 新お茶の水ビルディング 17階西

TEL: 03-6826-3971 FAX: 03-5283-6580

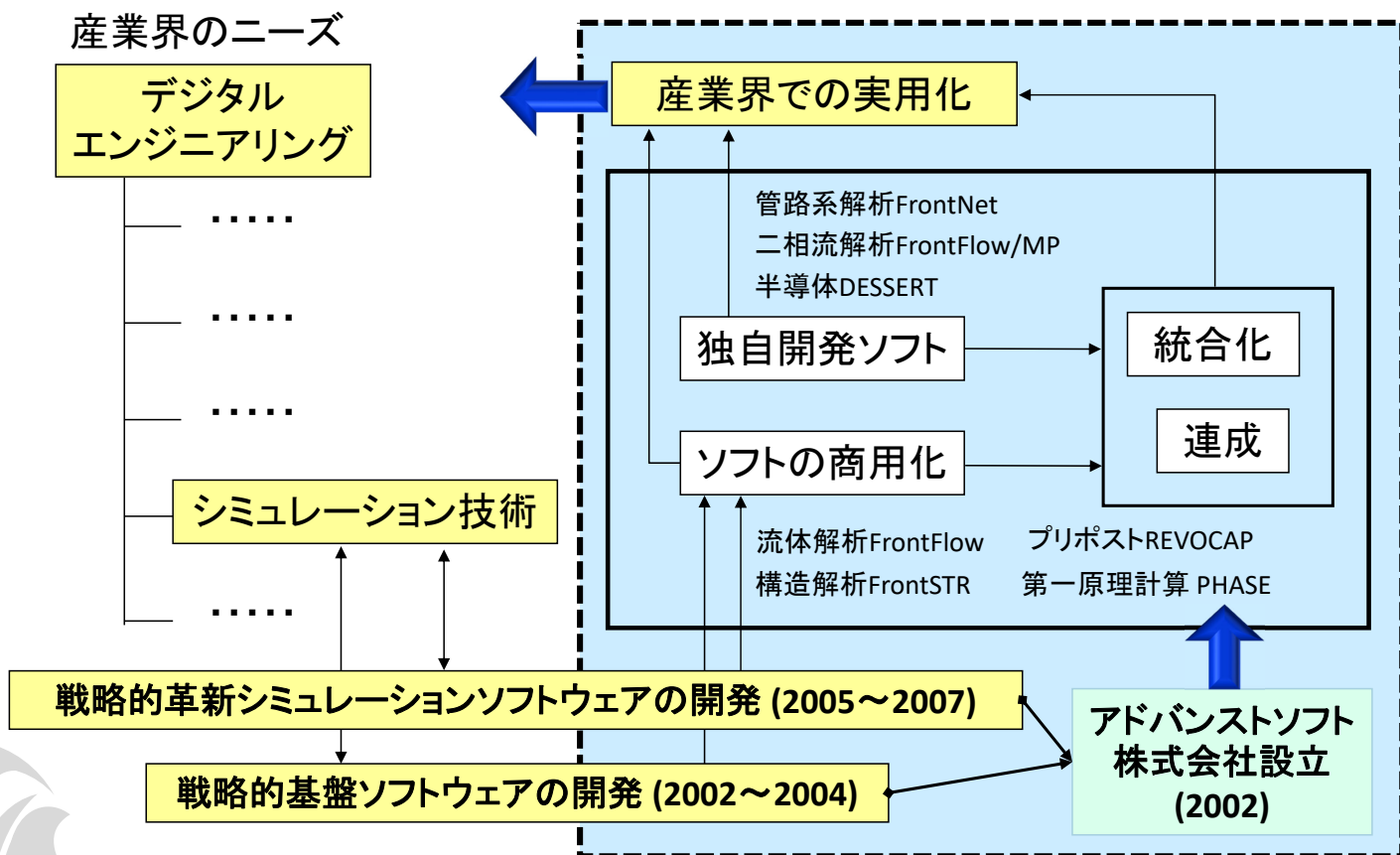
URL: <http://www.advancesoft.jp/> E-mail: office@advancesoft.jp

アドバンスソフト株式会社についてと 先生のご紹介

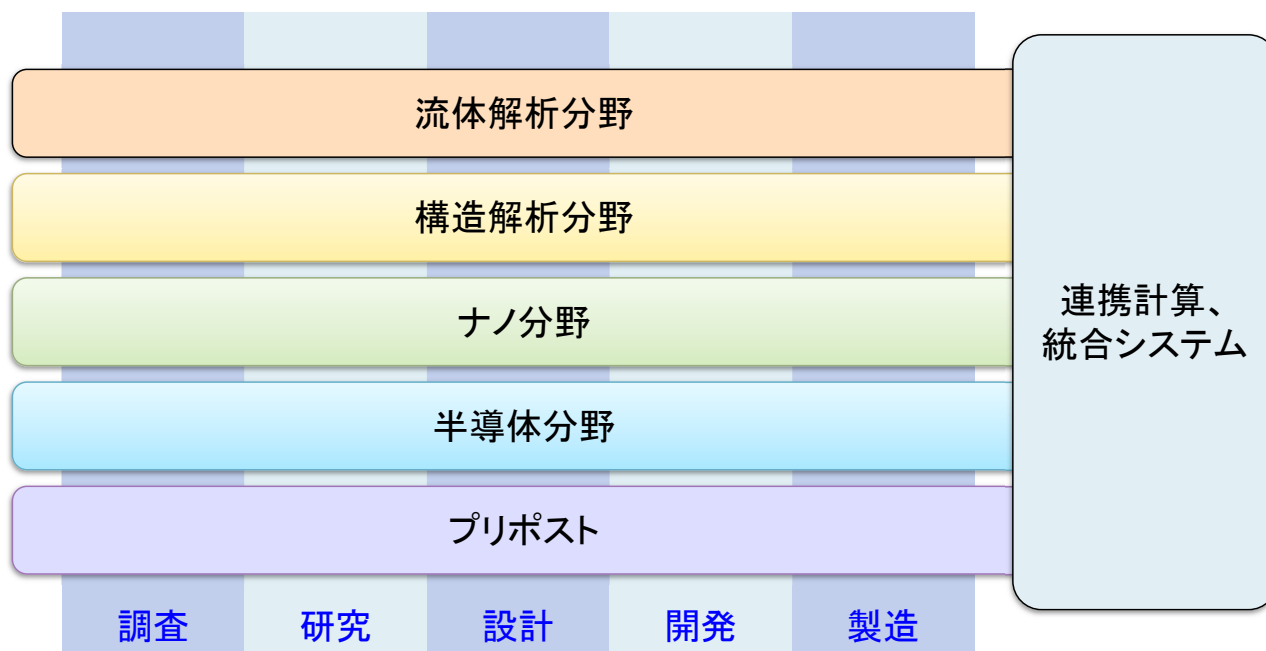
第2回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2024
(東京工業大学 情報理工学院 情報工学系
教授 秋山 泰 様)

2024年5月17日 (金) 開催
アドバンスソフト株式会社

アドバンスソフトとは



事業分野



産業の主要な分野のあらゆるフェーズで直面する課題に対し、
科学技術計算によるソリューションをご提供します。

秋山 泰 先生 のご紹介

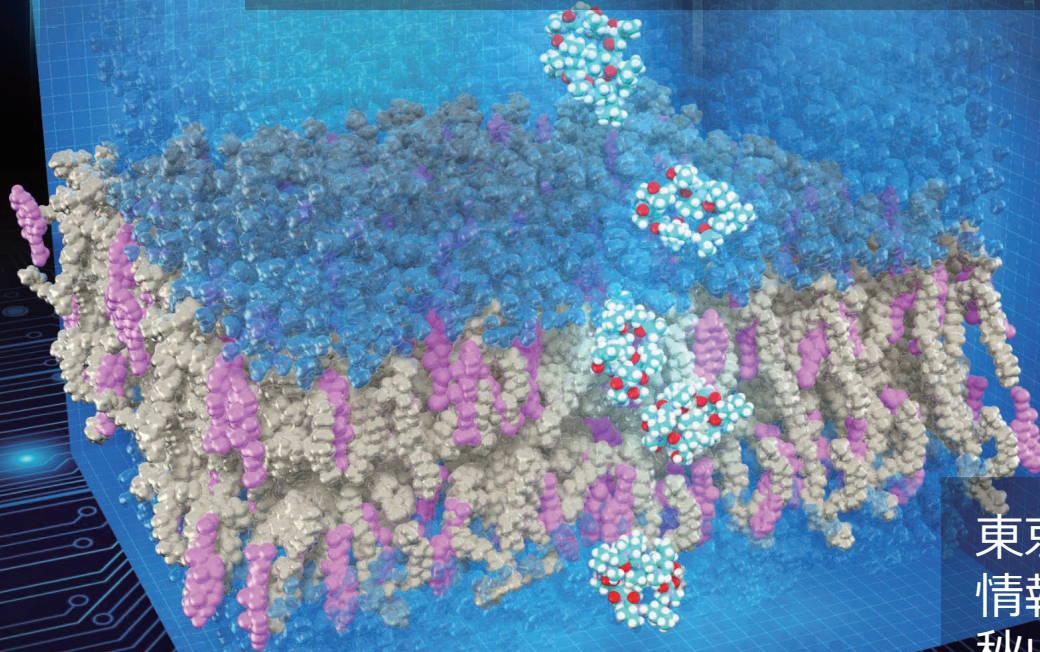
ご経歴

1990年	慶應義塾大学 大学院理工学研究科 博士課程修了 工学博士。
1990年	工業技術院 電子技術総合研究所 研究官。
1992年	京都大学 化学研究所 助教授。
1996年	新情報処理開発機構 研究室長。
2001年	産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター長。
2007年	東京工業大学 大学院情報理工学研究科 教授。
2016年	組織変更により現職。

ご研究内容

生命情報学、計算創薬、HPC 等の研究に従事。

ペプチド創薬を加速する 分子動力学シミュレーションと深層学習



東京工業大学
情報理工学院
秋山 泰

秋山 泰 / あきやま ゆたか

東京工業大学 情報理工学院 情報工学系 教授



同 中分子IT創薬研究推進体 (MIDL) 研究代表者

同 リーダーシップ教育院 (ToTAL) 教育院長

同 アントレプレナーシップ教育機構 (CEE) 価値創造教育実施室長

同 情報生命博士教育課程 (ACLS) プログラム主査

NPO法人 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB) 理事長

1990年 慶應義塾大学大学院理工学研究科 電気工学専攻 博士課程修了 工学博士

1990年 通商産業省 工業技術院 電子技術総合研究所 研究官

1992年 京都大学 化学研究所 生体分子情報研究部門Ⅲ 助教授

1996年 技術研究組合 新情報処理開発機構 並列応用つくば研究室長

2001年 産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター 研究センター長

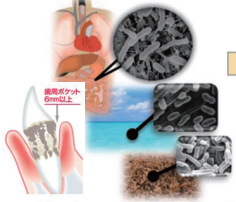
2007年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 教授

2016年 組織変更により、情報理工学院 教授

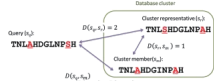
GHOSTZ

メタゲノム解析

歯周病・腸内・住宅環境



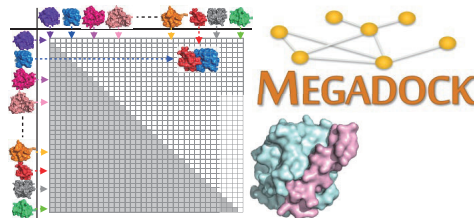
Environmental samples



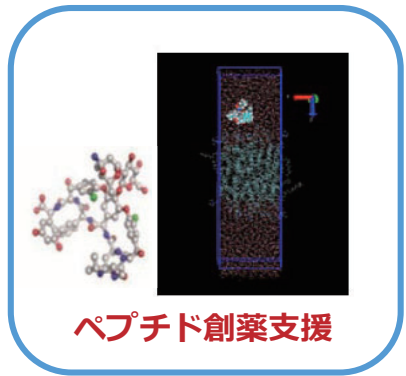
...CCTTATCTTCG...
...CCACATAAACT...
...ATGGTCGATGTT...
DNA sequencing



Refe



タンパク質 百万件ドッキング/日

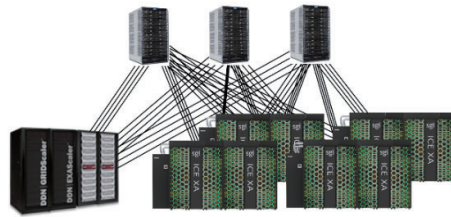


ペプチド創薬支援

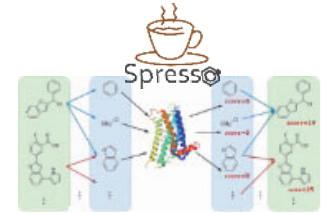


Drugs for NTDs

顧みられない熱帯病
産学官連携 厚生労働大臣賞



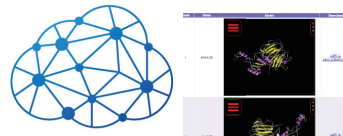
東工大 Tsubameスパコン



化合物スクリーニング手法

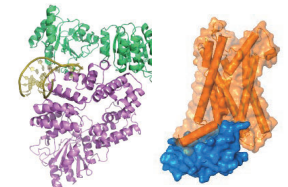


Asia Hub for e-Drug Discovery 日本代表



MEGADOCK-Web

タンパク質相互作用DBの公開



創薬標的PPIの予測

環状ペプチドに関する主な論文

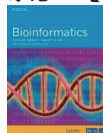
環状ペプチド 体内持続性予測 (深層学習)

Plasma protein binding prediction focusing on residue-level features and circularity of cyclic peptides by deep learning

Jianan Li, Keisuke Yanagisawa, Yasushi Yoshikawa, Masahito Ohue, Yutaka Akiyama

Bioinformatics, Volume 38, Issue 4, February 2022, Pages 1110-1117

https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab726
Published: 22 November 2021 Article history



2021年11月公開, ? views

環状ペプチド 膜透過性予測 (大規模MDシミュレーション)

JCIM

JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING

pubs.acs.org/jcim

Large-Scale Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides Crossing a Lipid Bilayer Based on Enhanced Sampling Molecular Dynamics Simulations

Masatake Sugita, Satoshi Sugiyama, Takuya Fujie, Yasushi Yoshikawa, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama



2021年7月公開, 14033 views

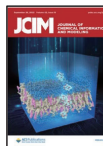
JCIM

JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING

pubs.acs.org/jcim

Lipid Composition Is Critical for Accurate Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides by Molecular Dynamics Simulations

Masatake Sugita, Takuya Fujie, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama



2022年9月公開, 4195 views

nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-023-36978-z

Amide-to-ester substitution as a stable alternative to N-methylation for increasing membrane permeability in cyclic peptides



2023年3月公開, 9425 views

環状ペプチド 立体配座と膜透過率 (公開データベース)

JCIM

JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING

pubs.acs.org/jcim

CycPeptMPDB: A Comprehensive Database of Membrane Permeability of Cyclic Peptides

Jianan Li, Keisuke Yanagisawa, Masatake Sugita, Takuya Fujie, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama



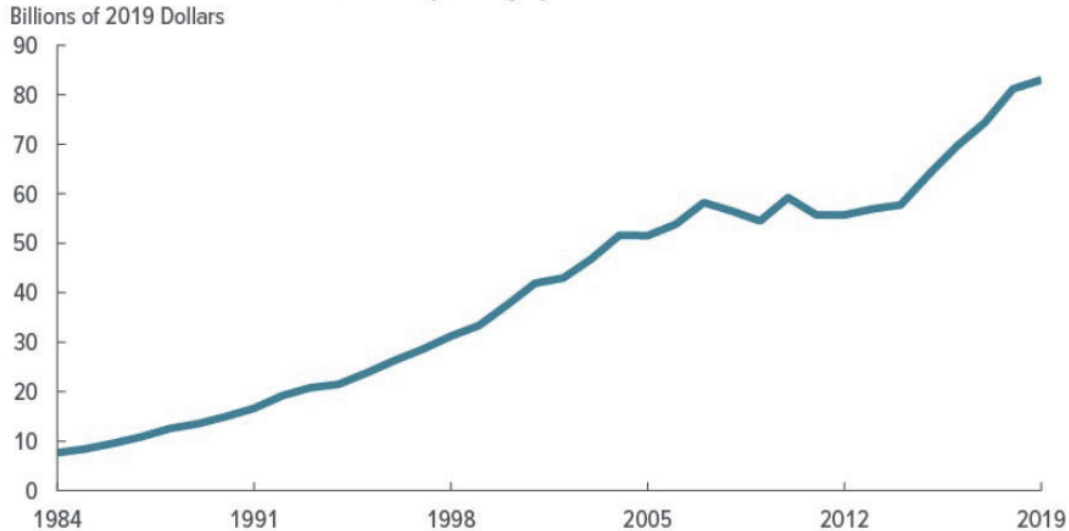
2023年3月公開, 10136 views

- **ペプチド創薬への期待と課題**
- **課題 1 : 体内持続性を予測せよ**
- **課題 2 : 細胞膜透過性を予測せよ**
- **機械学習での挑戦、ふたたび**
- **中分子創薬技術の拠点をめざして**



ペプチド創薬への期待と課題

Annual R&D Spending by PhRMA Member Firms



Research and Development in the Pharmaceutical Industry, CBO report (2021)

- 製薬企業の研究開発費は増大の一途
- 上市化合物あたり4000億円ともいわれる

• 従来型の創薬ターゲットの枯渇？
→生命・細胞システムの熟慮が必要な難しい標的分子が対象に

従来型の低分子医薬品の例

2019年10月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：10年



抗インフルエンザウイルス剤
オセルタミビルリン酸塩カプセル
処方箋医薬品^{注1}

タミフルカプセル75
TAMIFLU Capsules

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	21200AMY00238
販売開始	2001年2月

CHUGAI
ロシュグループ

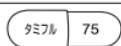
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タミフルカプセル75
有効成分	1カプセル中 オセルタミビルリン酸塩98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
添加剤	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル：ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

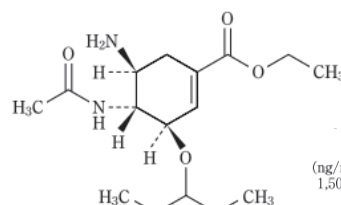
販売名	タミフルカプセル75
剤形	硬カプセル
色調	キャップ：淡黄色 ボディ：明るい灰色
外形	
長径	約17.8mm
号数	2号
質量	約230mg

分子式：C₁₆H₂₈N₂O₄・H₃PO₄

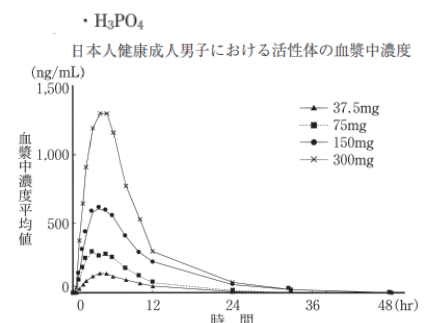
分子量：410.40

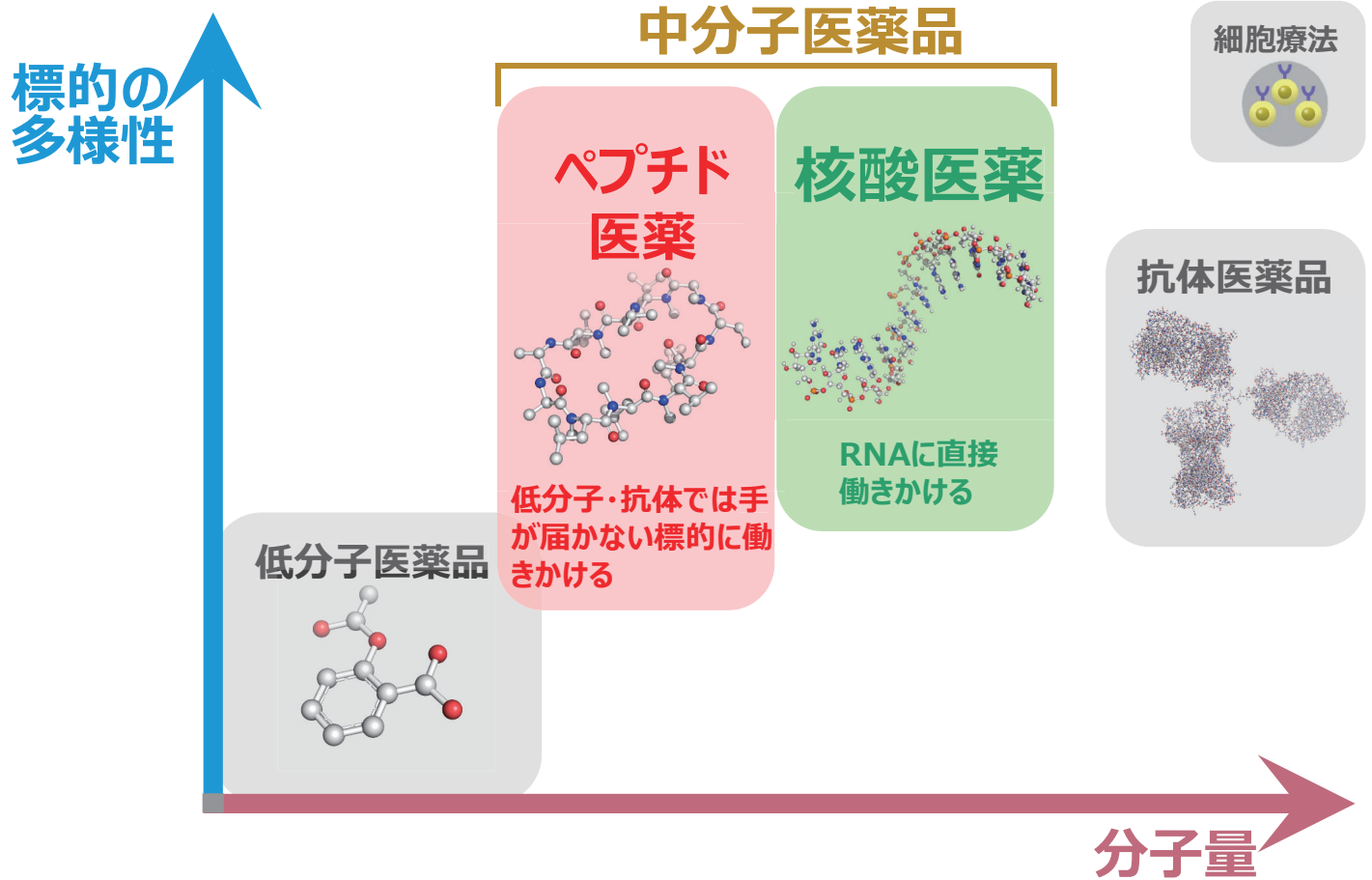
性状：白色～微黄白色の粉末又は塊のある粉末である。
水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

構造式：



融点：192～195℃(分解)





低分子と抗体の利点を併せ持つ中分子医薬品

	低分子医薬品	中分子医薬品		高分子医薬品
	有機化合物 ~1,000	ペプチド医薬 600~2,500	核酸医薬 1,000~30,000	抗体医薬 150,000~
分子量				
医薬の対象となる標的の数	◎ 多い (ブロックバスター)	○ 多い (アンメットニーズ)	○ 多い (アンメットニーズ)	△ 少ない
標的特異性	△	○	◎	◎
PPI阻害能	△	○	○	○
体内持続性 (体内安定性)	○	△	△	◎
細胞膜透過性	○	△	△	×
標的探索	○	△	△	◎
安全性・毒性	△	△	△	○
製造コスト	◎ 安価	○	○	× 高価

(ご参考) 皮膚がん・肺がん等向け抗体医薬のオプジーボは、2018年4月の国内薬価引下げ後も患者一人当たり年間1000万円超の費用となる。製造には動物細胞を利用。

タンパク質 = アミノ酸が約50～約3万個 連なった分子



ネスレ株式会社HPより引用

20通りの標準アミノ酸



IPA「教育用画像素材集サイト」より引用

タンパク質配列の平均アミノ酸数は約300

ペプチド創薬

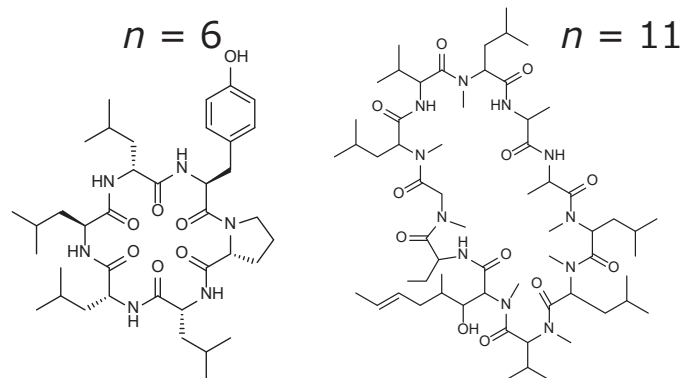
タンパク質 = アミノ酸が約50～約3万個 連なった分子

ペプチド = アミノ酸が2個～約50個 連なった分子

- ・栄養としてのペプチド
- ・機能性ペプチド



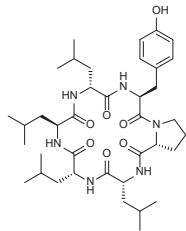
・**ペプチド創薬**
「薬剤設計の標準的骨組み」として
(特殊環状) ペプチド分子を活用



既存の創薬に
比べて様々な利点

- 低分子薬では狙いにくい P P I 阻害等の効果
- 抗体よりも安価に合成できる
- 経口投与・細胞膜透過も可能性あり

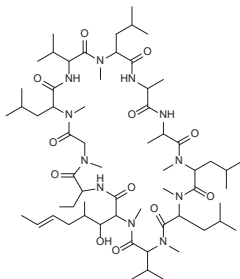
◎ 標準ブロックの組み合わせで創られる



$n = 6$
6残基



$$20 \times 20 \times 20 \times 20 \times 20 \times 20 = 20^6 = 6400 \text{万通り}$$



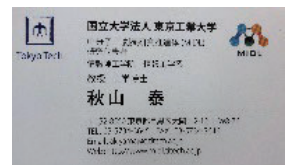
$n = 11$
11残基



$$20 \times 20 \times 20 \times \dots \times 20 = 20^{11} = 204 \text{兆}8000 \text{億通り}$$

地球の表面全体から、欲しい名刺を探す!?

1つの薬剤候補化合物を 名刺サイズ に比べると
化合物ライブラリーの広さは...



90mm × 60mm



低分子ライブラリー (10⁶種類~)
= サッカー場の面積
105m × 68m



抗体医薬ライブラリー (10¹¹種類~)
= 東京23区の面積



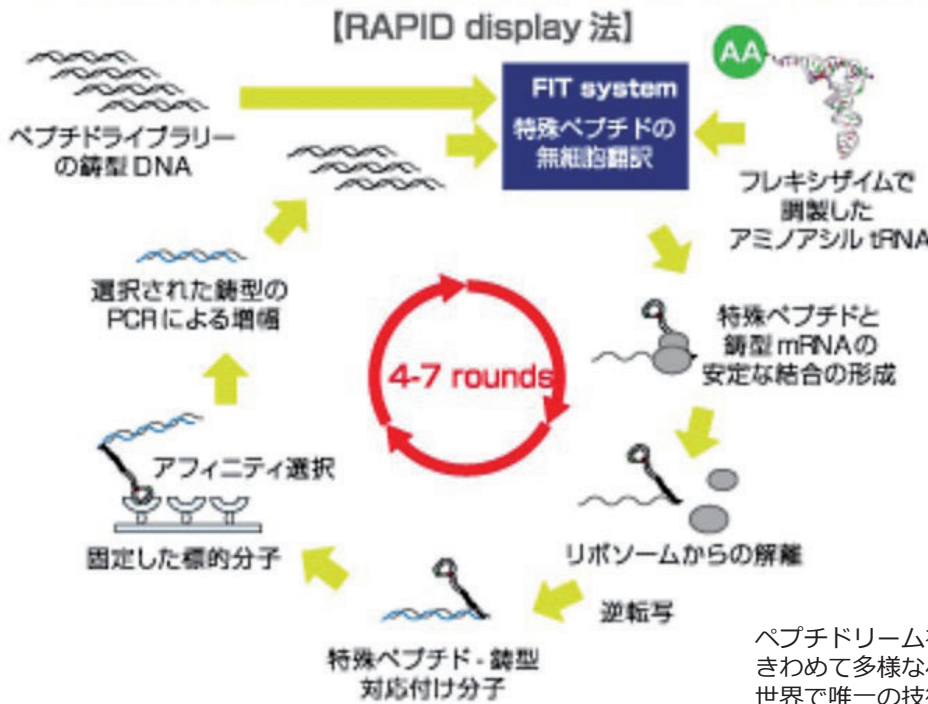
ペプチドライブラリー (10¹⁴種類~)
= 日本の面積



創り得る修飾アミノ酸から20種選び、
n=13の特殊環状ペプチドとして
合成した際のペプチド配列の多様性
(20¹³ ≒ 10¹⁷種類)
= 地球の表面積

ペプチドリーム(株) HP
(旧ページ) より引用して改変

Peptide Discovery Display System (PDDS)



菅裕明先生らの御研究

cDNAディスプレイ法

進化工学手法の伝統

結合親和性の高い配列を探すだけならば、もはや計算機の手は必要ない？

ペプチドリーム社が開発したPDディスプレイ (PDDS) は、きわめて多様なペプチドライブラリーを高速で評価できる世界で唯一の技術です。PDディスプレイにより、他のどのディスプレイ技術と比較しても短期間で、ヒットペプチドの同定を行うことができ、しかも極めて高い再現性を有し、かつ、実験者間のデータのばらつきも実質的にありません。

ペプチドリーム(株) HP (旧ページ) より引用

東大発ベンチャー企業 ペプチドリーム社

2006年創業

第2回「日本ベンチャー大賞」
内閣総理大臣賞 受賞



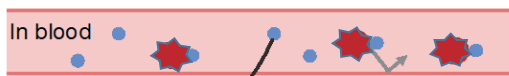
PDDS技術を世界の創薬企業が利用

時価総額 2540億円 (2024/5/14)

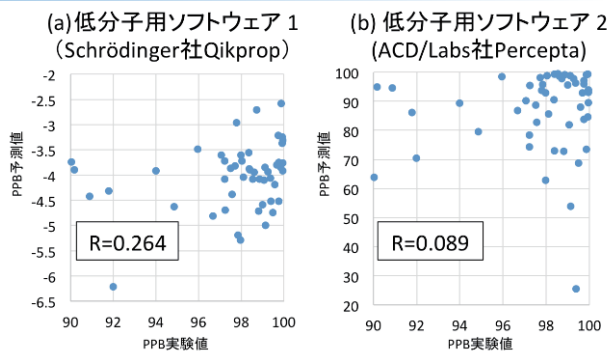


ペプチドリーム株式会社 ホームページより引用

問題点① 体内持続性が低い場合がある

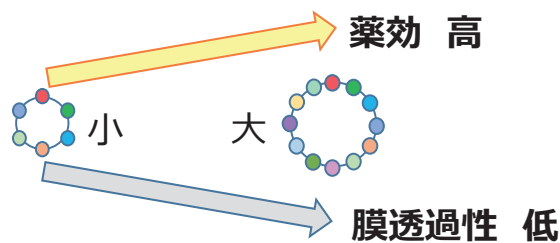
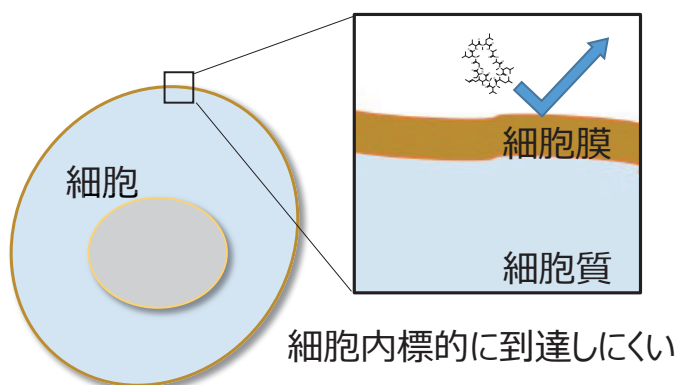


血中タンパク質結合率（PPB）が従来薬よりも異常に低く、短時間で体内から分解・排泄される場合がある



しかも、既存手法では予測ができず、合成してみても問題点が発覚する

問題点② サイズが大きいため、細胞膜を通過しにくい



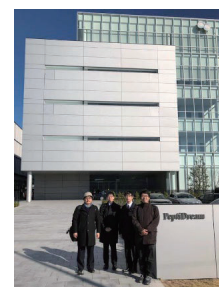
しかも、薬効の高い大型ペプチドほど膜透過性の良いものは見つけにくい

2016年 東工大 = ペプチドリーム共同研究開始



川崎市殿町

大量の特殊ペプチド実験データ、創薬ノウハウ



課題① ペプチドの体内持続性（PPB）予測システムの開発

データベース

MEGADOCK 4.0

- データからの機械学習
- タンパク質ドッキング

課題② ペプチドの細胞膜透過性予測システムの開発

データベース

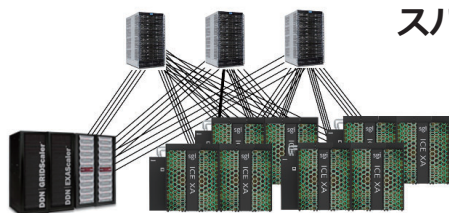
水

細胞膜 (脂質二重層)

水

- 分子シミュレーション
- データからの機械学習

スパコン上の大規模分子シミュレーション技術
データからの機械学習技術



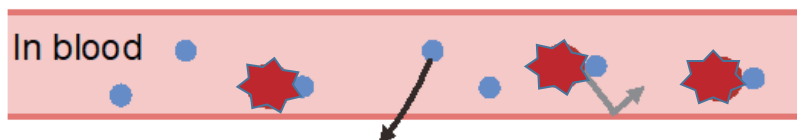
TSUBAME3.0 スパコン



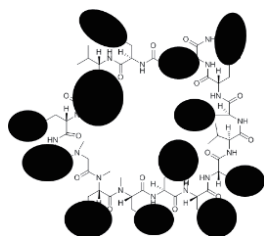
課題 1 : 体内持続性 (PPB値) を予測せよ

体内持続性 (PPB値) 予測の重要性

20

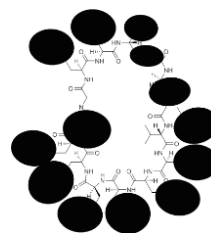


体内持続性が良いペプチドの例



PPB Assay
実験値 :
99.59%
適切なクリアランス

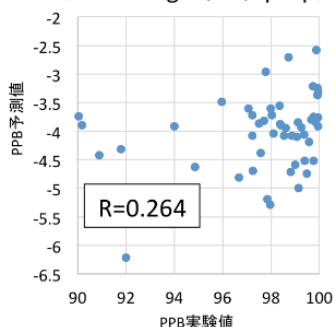
体内持続性が悪いペプチドの例



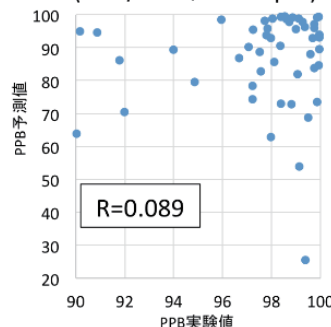
PPB Assay
実験値 :
45.49%
頻回投与が必要

既存の創薬ソフトウェアは
ペプチドの体内持続性を
全く予測できない！！

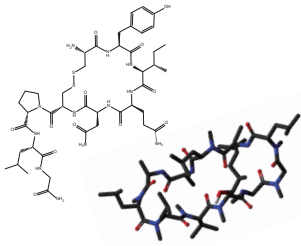
(a) 低分子用ソフトウェア 1
(Schrödinger社Qikprop)



(b) 低分子用ソフトウェア 2
(ACD/Labs社Percepta)



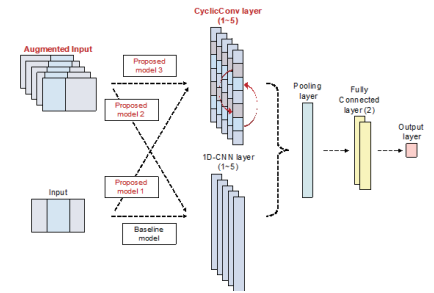
ペプチド構造情報
(2次元, 3次元, 他)



高次元特徴ベクトル表現,
化合物グラフ表現

MW
LogS
LogP
#Ring
TPSA
:

機械学習アルゴリズム選択,
アーキテクチャ設計

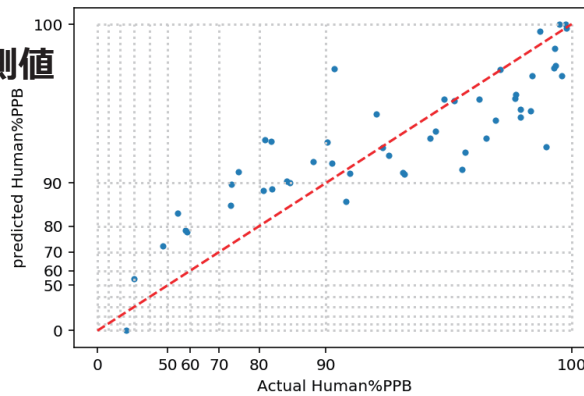


予測モデル

訓練データ
テストデータ
網羅的収集

評価・改良
繰り返し

予測値



実測値

実験データが
より多く集まれば
さらに精度が向上

深層学習による体内持続性(PPB)予測

Bioinformatics, 2021, 1-8
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab726>
Original Paper
OXFORD

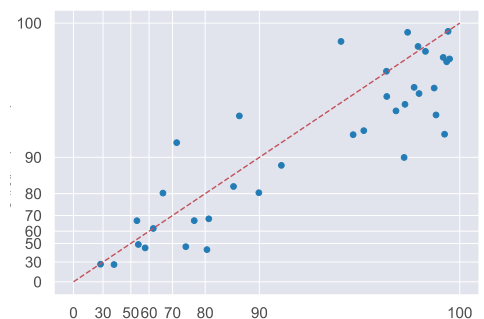
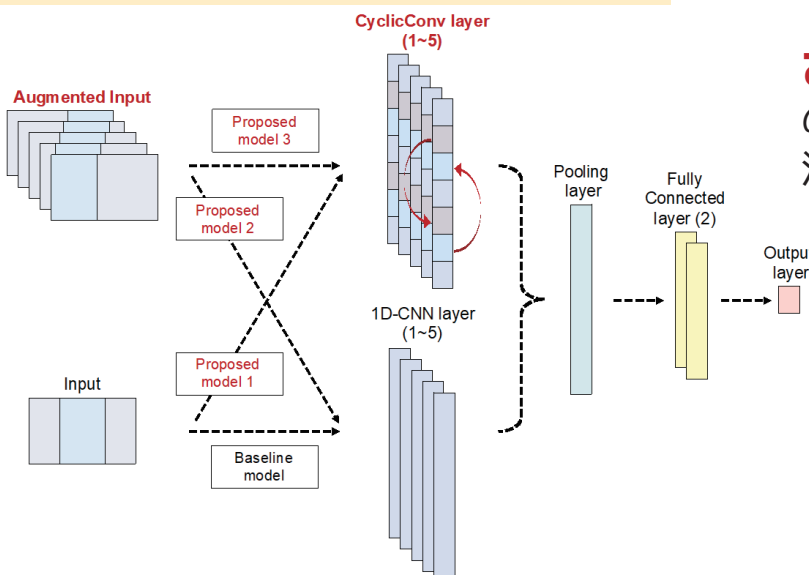
Data and text mining
Plasma protein binding prediction focusing on residue-level features and circularity of cyclic peptides by deep learning

Li J., et al.
Bioinformatics 38(4): 1110-1117, 2022.

産業界との数年間の共同研究で、
深層学習用のデータ量を確保

環状ペプチドのPPBデータを
約500件独自収集した

さらにデータ拡張 (水増し)
の手法を独自開発したことにより
深層学習の適用がようやく可能に



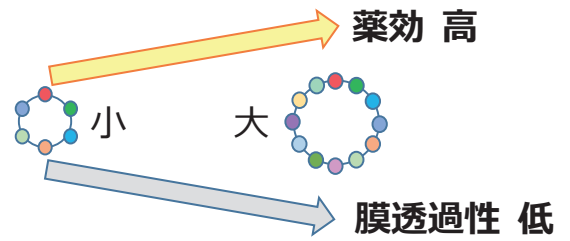
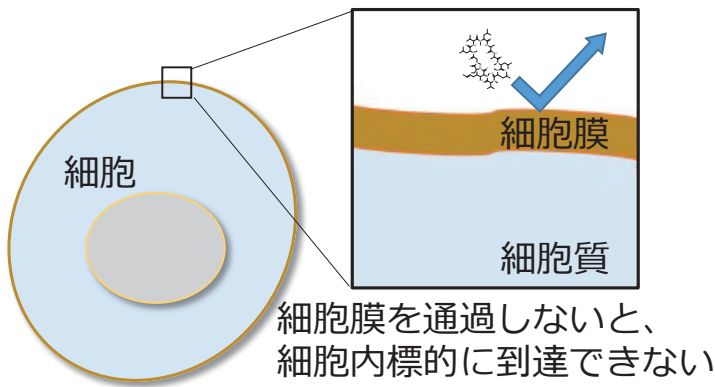
The image displays three overlapping screenshots of the PeptiPred web application. The leftmost screenshot shows the 'Predict PPBs' page with a table of prediction results. The middle screenshot shows the 'Prediction History' page with a table of past predictions and three charts: a scatter plot of Predict PPB vs Molecular Weight, a histogram of Predict PPB, and a box plot of Predict PPB. The rightmost screenshot shows the 'Molecule Information' page with chemical structures and properties.

特許7057003, 特許7125575

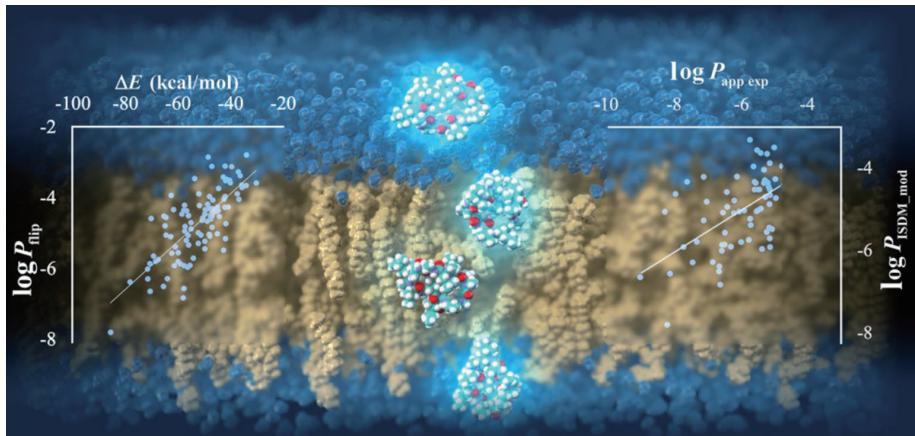


課題 2 : 細胞膜透過性を予測せよ

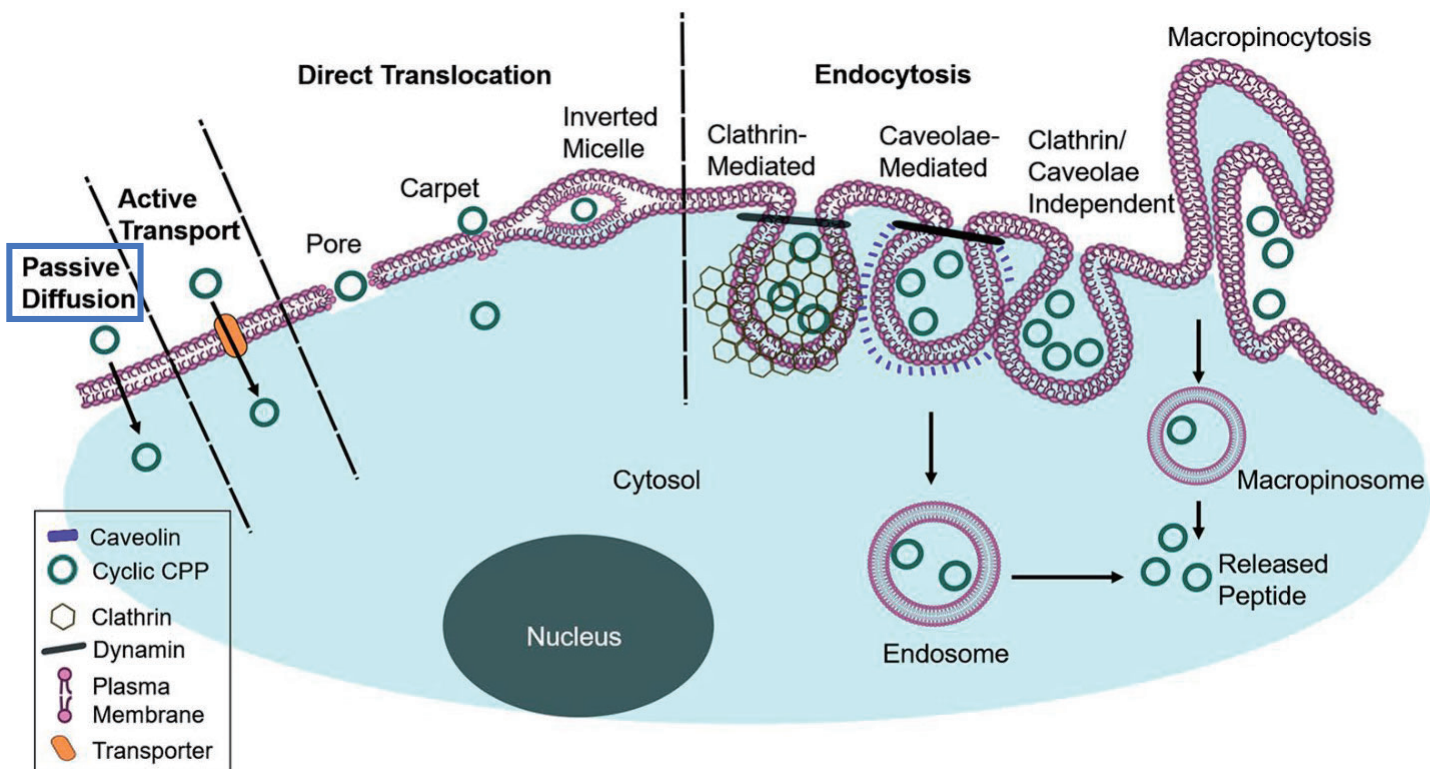
問題点 サイズが大きいため、細胞膜を通過しにくい



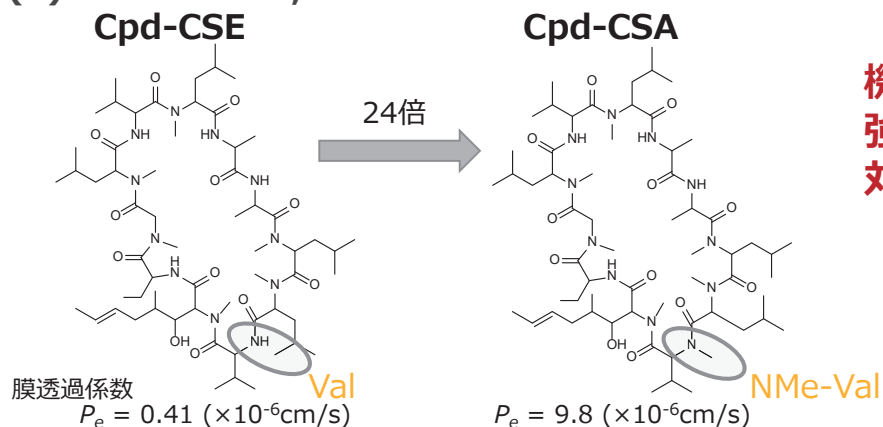
しかも、薬効の高い大型ペプチドほど膜透過性の良いものは見つけにくい



様々な膜透過経路



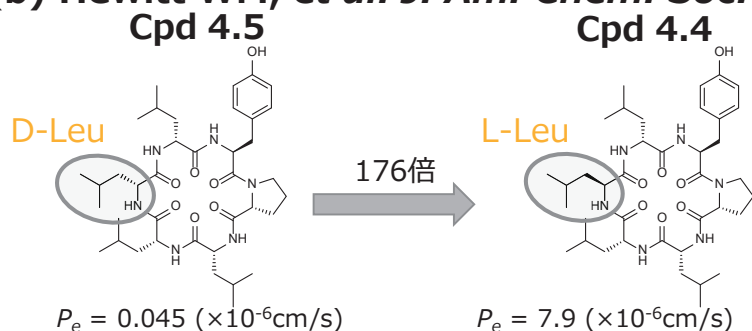
(a) Ahlbach CL, et al. *Future Med. Chem.* 2015



機械学習は設計シリーズ内では強力だが、新規パターンにまで対応できるとは限らない・・・

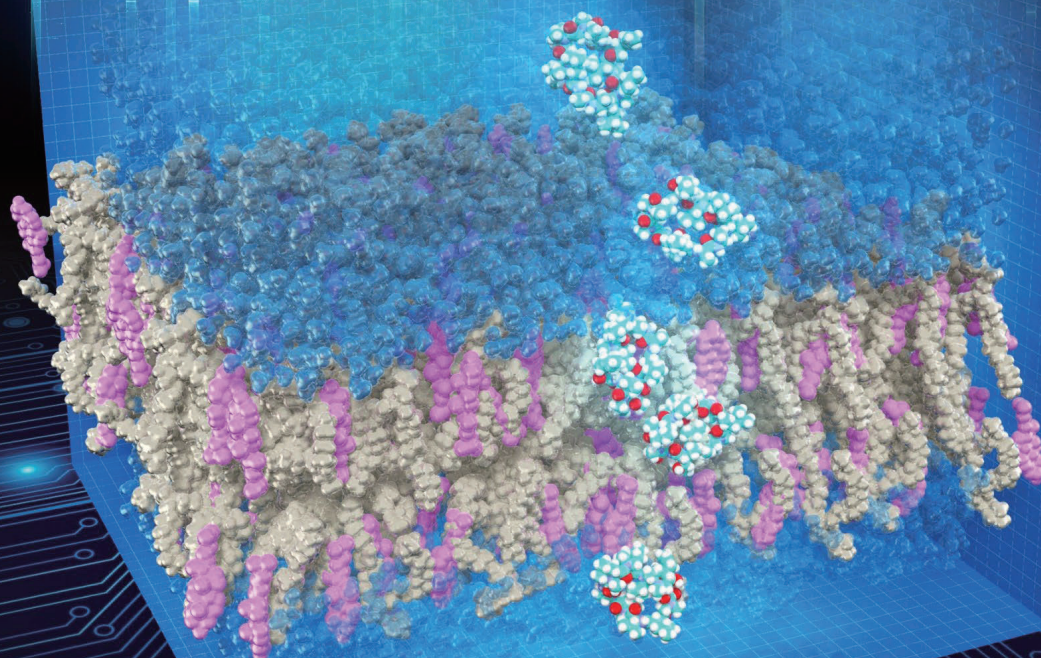
N-メチル化だけで
24倍 の膜透過率

(b) Hewitt WM, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2015



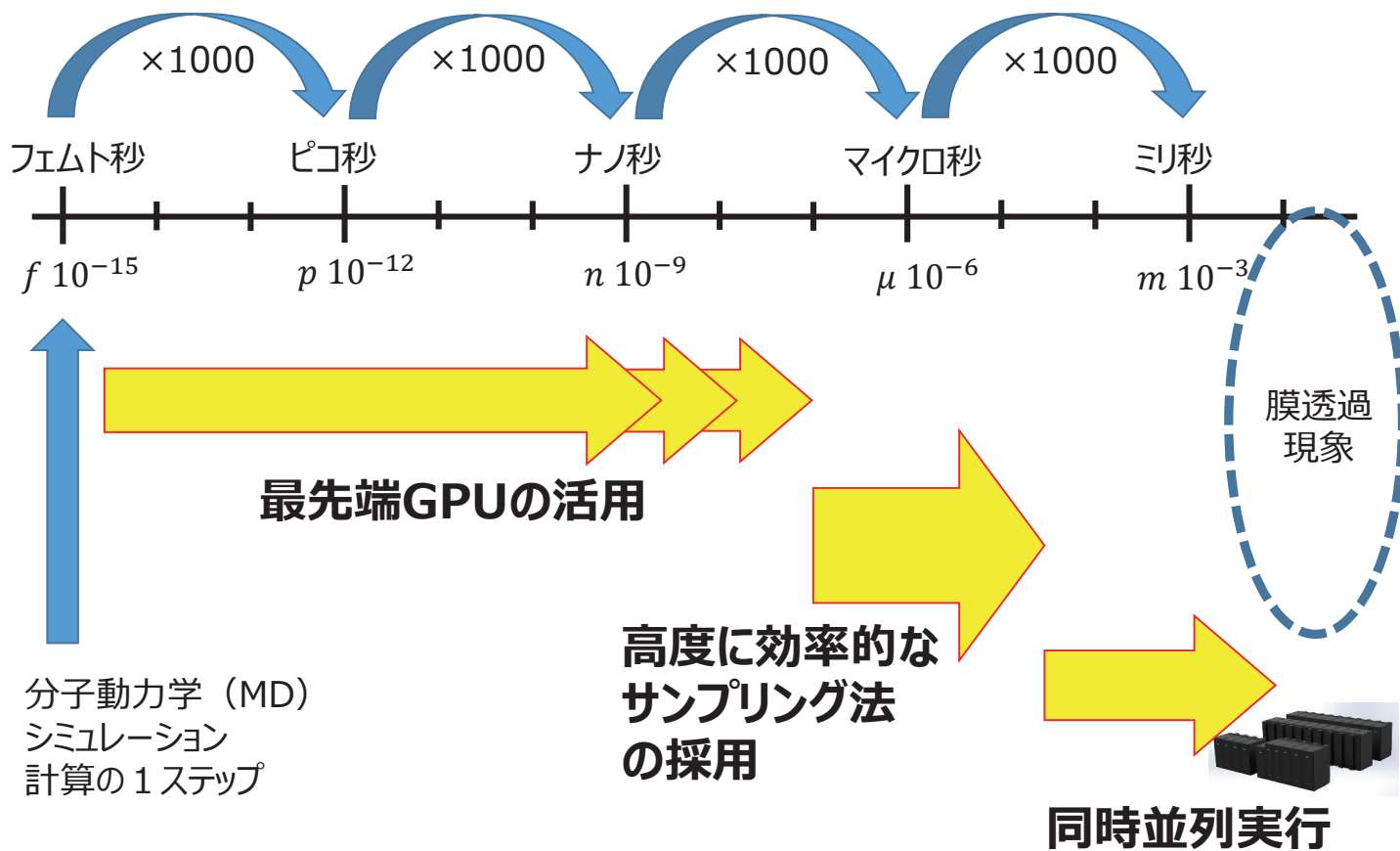
L/D 光学異性体で
176倍 の膜透過率

人類にペプチドの膜透過シミュレーションは可能なのだろうか？



「膜透過」の時間スケールにどう到達するか？

29



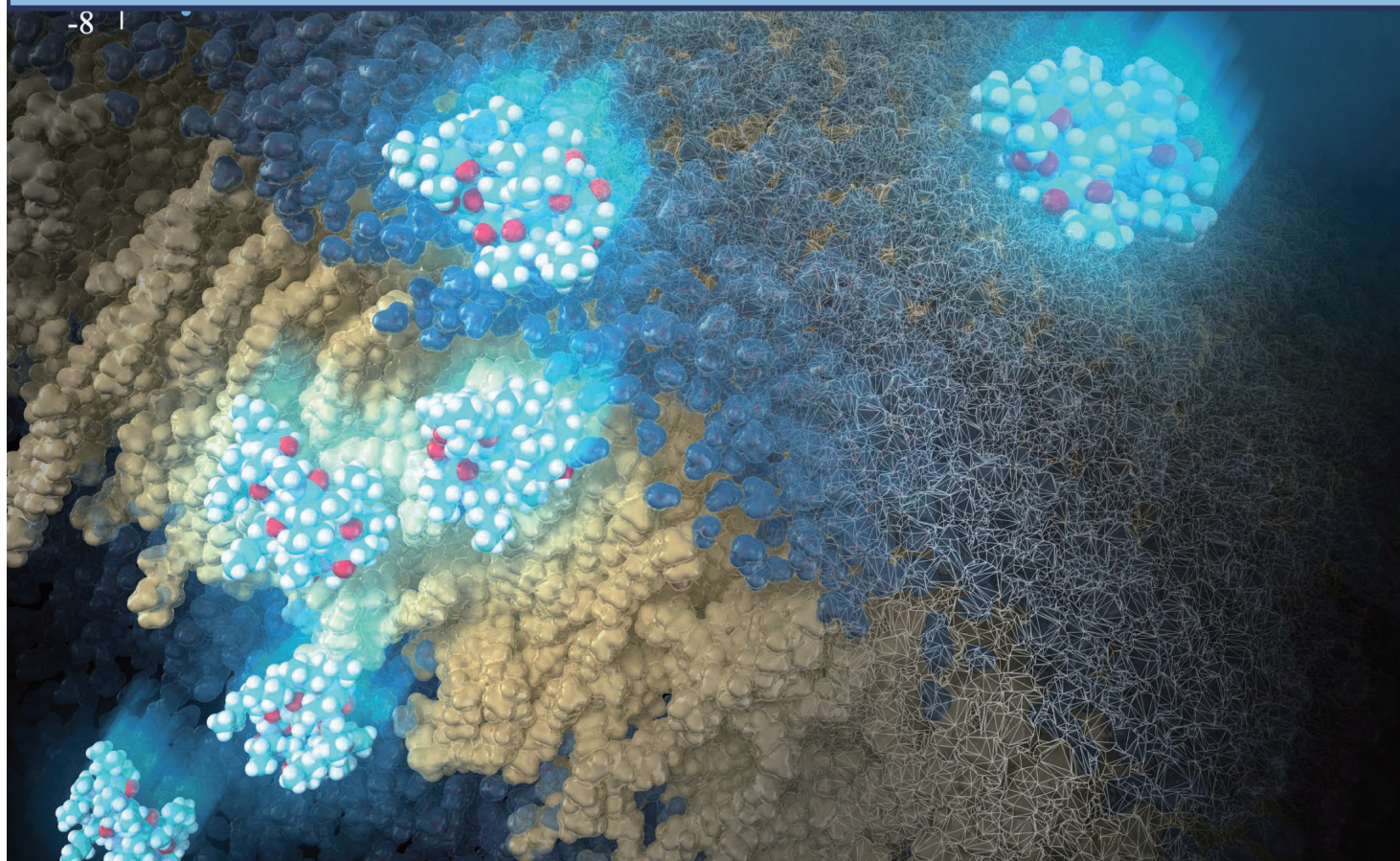
分子動力学法で用いられる拡張アンサンブル法の例

30

	Steered MD (StMD) (Izrailev, LNCSE1999)	Metadynamics (MTD) (Laio, PNAS2002)	Supervised MD (SuMD) (Sabbadin, JCIM2014) PaCS-MD (Harada, JCP2013)
特徴 Descr.	人工的な力を加えて、観測したい現象を誘発するMD	エネルギー曲面にエネルギーを加えていき、観測したい現象を誘発するMD	標準的なMD条件下で、観測したい現象に寄与する変化のみを優先選択するMD
長所 Merit	短時間(～数十ns)で計算可能	短時間(～数十ns)で計算可能、エネルギーの見積もりが可能	StMDやMTDと異なり、人工的なエネルギー操作を行わない
短所 Issue	シミュレーション結果が、力の加え方に依存する	Collective variableの選択を誤ると、観測したい現象を誘発できない	出現しにくい現象の場合、計算時間が増大する

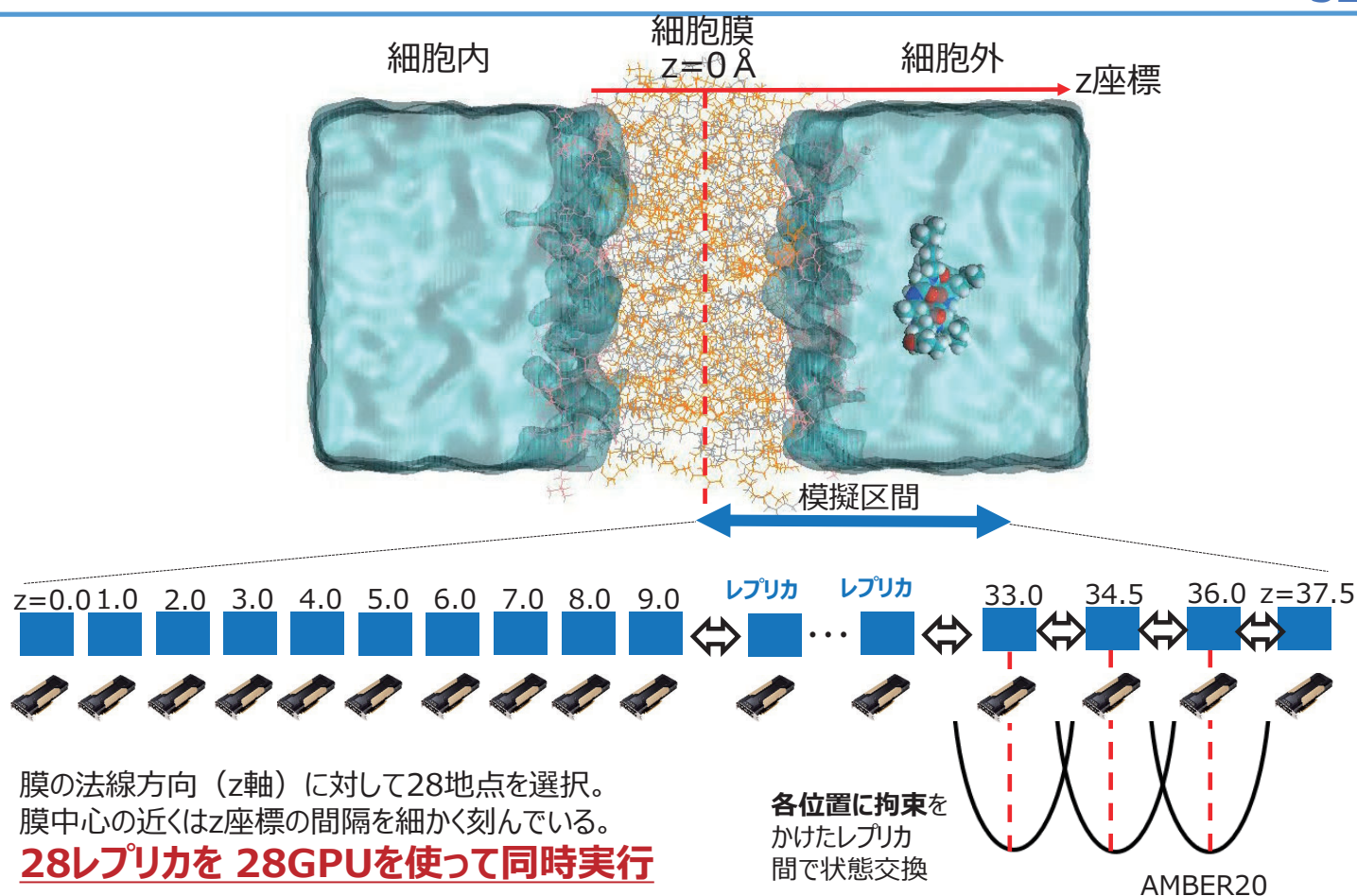
我々は2016年頃から、数年がかりで上記の全てを試した。・・・全て失敗した後に・・・

分子動力学法による予測への挑戦（第一次）

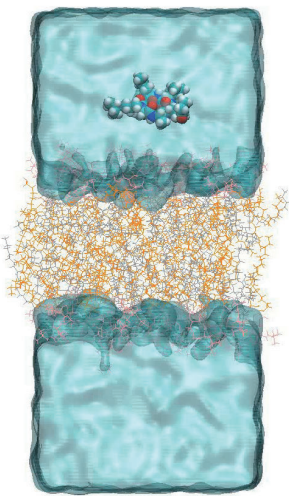


様々な位置での計算を同時並列実行するサンプリング法（REUS）

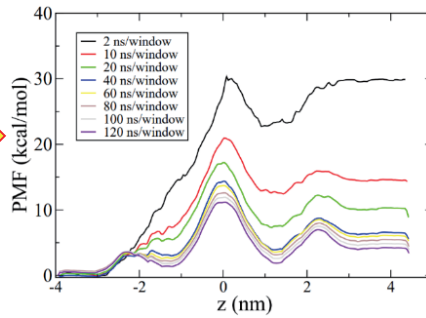
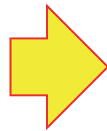
32



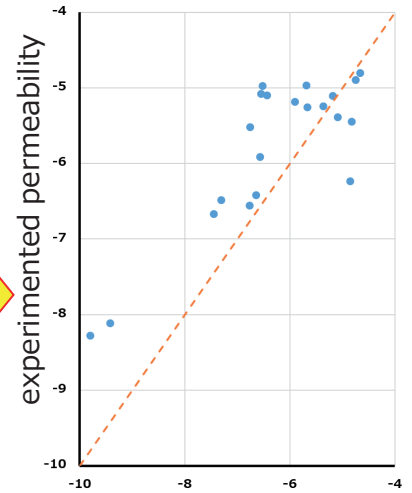
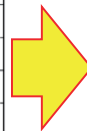
©Mach use registered



細胞膜透過を再現した分子シミュレーションをスパコン上で実施する



稀にしか到達しない状態をつなげる
傘サンプリング法とWHAMにより
平均カポテンシャルPMF曲線を推定



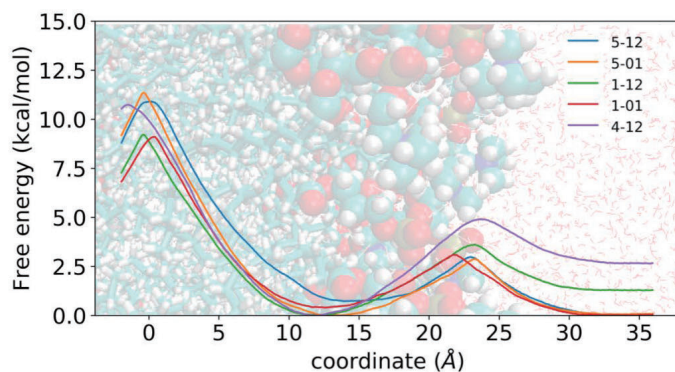
predicted permeability

$$\frac{1}{P} = \int_{z_1}^{z_2} \frac{\exp[\beta w(z)]}{D(z)} dz$$

PMF推定値を利用しながら
上式右辺の積分を計算すると
膜透過率 (P) が求められる

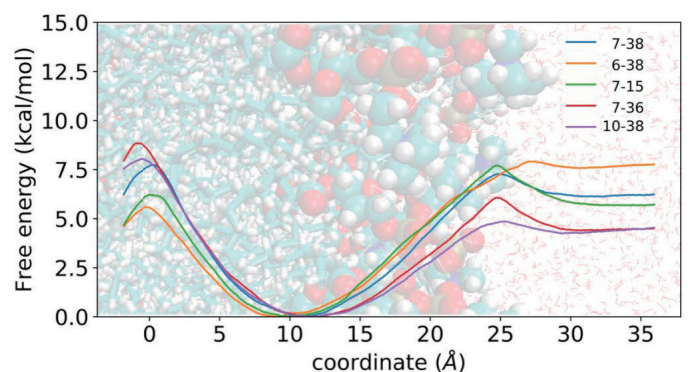
親水的 vs. 疎水的なペプチド

親水的なペプチド Hydrophilic peptides

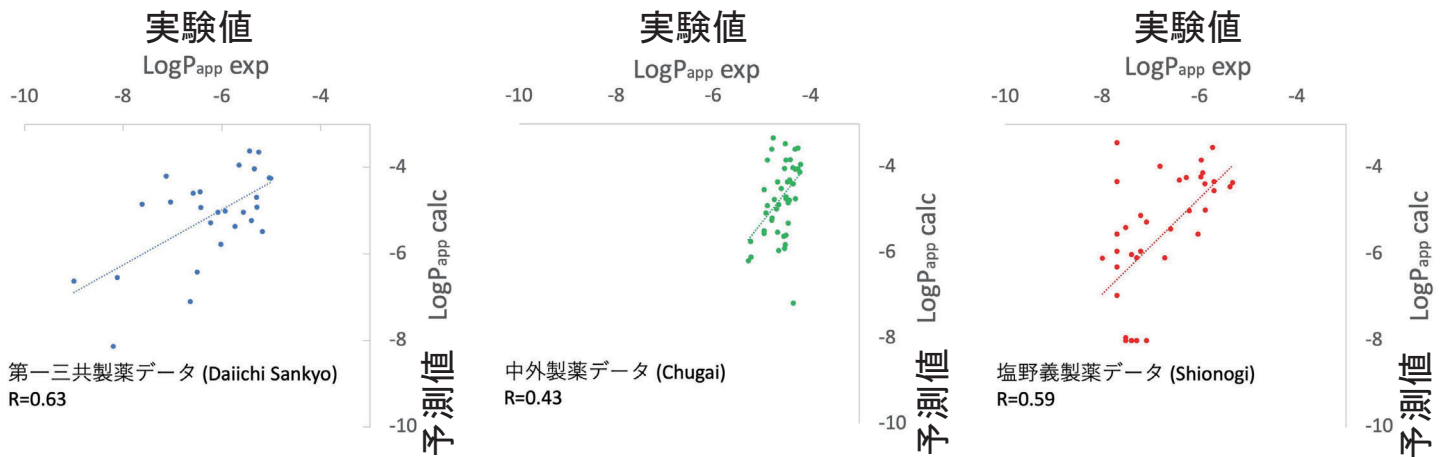


- 水中 (右端) で 安定
- 膜の途中 (z=10周辺) で 安定
- **膜中心 (z=0周辺) が律速である**

疎水的なペプチド Hydrophobic peptides



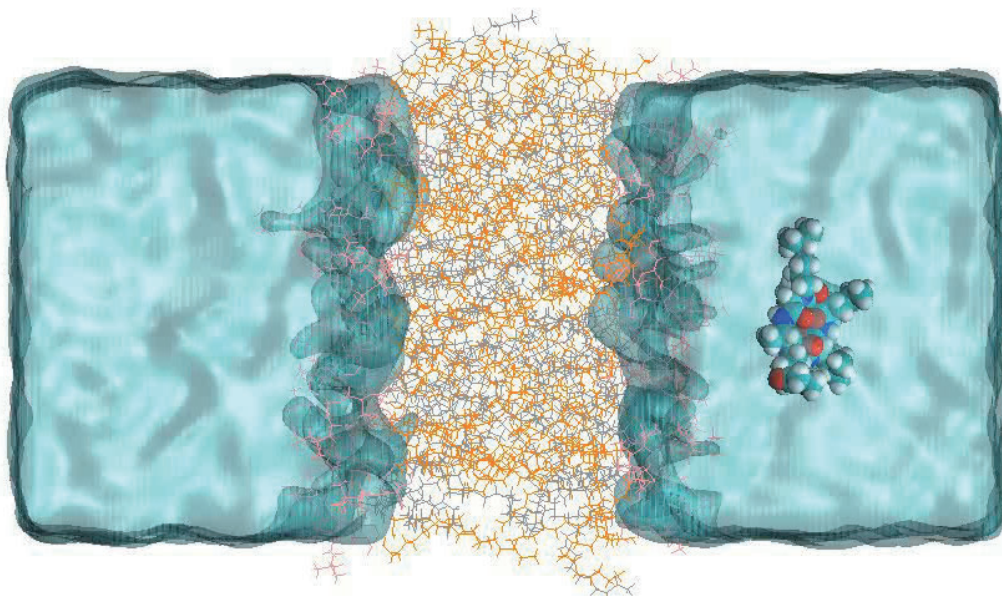
- 水中 (右端) で 不安定
- 膜の途中 (z=10周辺) で 安定
- **膜中心 (z=0周辺) が律速ではない**



R=0.63 (D-S), R=0.43 (Chugai), R=0.58(Shionogi)

膜を全く通りそうもない設計と、透過性のあるペプチドとを、
化学合成や、評価実験なしに、計算機上でおおよそ弁別可

シミュレーションを通じて「目で見えて」くるもの



Large-Scale Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides Crossing a Lipid Bilayer Based on Enhanced Sampling Molecular Dynamics Simulations

Masatake Sugita, Satoshi Sugiyama, Takuya Fujie, Yasushi Yoshikawa, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama*

6残基×100ペプチド

8残基×56ペプチド




約30万GPU時間 (P100)

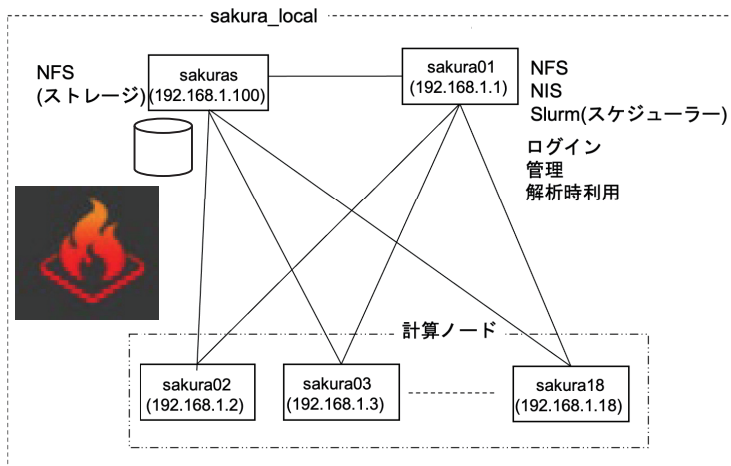


2021年7月電子公開

14033 view (2024年5月14日現在)

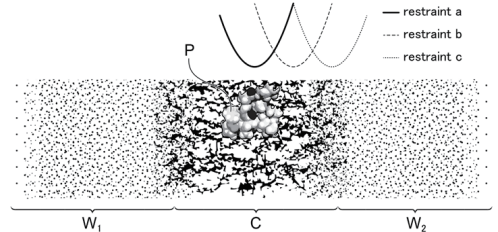
3つの環境を駆使してシミュレーション実施

	REUS本体 28レプリカ	US 後処理 ×28	速度比
東工大 T3.0 P100 GPU 	17.3 h × 4回 (400 ns) =69.2 h (3日弱)	3.5 h × 28個 /6GPU ≈16.3 h (1日弱)	×1.00
さくら高火力 V100 GPU 	11.2 h × 4回 =44.8 h (2日弱) <i>big</i> キューで実施	2.3 h × 28個 /6GPU ≈10.7 h (半日弱) <i>small</i> キューで実施	×1.55
産総研 ABCI V100 GPU 	10.5 h × 4回 =42.0 h (2日弱) PCIeとSXM2の性能差？	2.2h × 28個 /6GPU ≈10.3 h (半日弱)	×1.65



計18ノード (V100×36)

- ・サーバー sakura01
 - ・クライアント sakura02-18
- Slurm 20.11.3 でのジョブ管理
NFSマウントによるストレージ共有

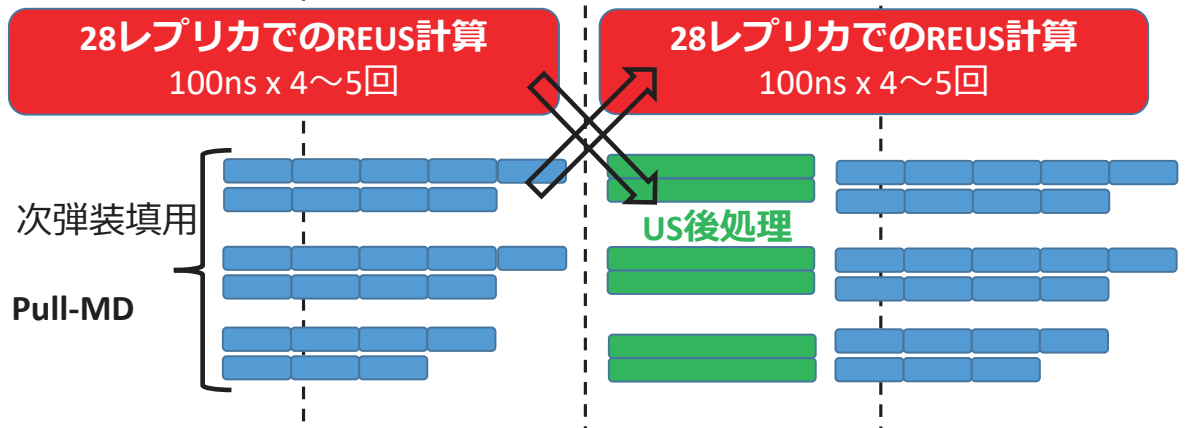


big キュー

sakura02-15
(28GPU)

small キュー

sakura16-18
(6GPU)



産総研 ABCIグランドチャレンジ2020に採択

40

課題名：大規模REUSシミュレーションと機械学習の融合による創薬向け環状ペプチド100件以上の細胞膜透過性予測

実施日： 2020年8月26日12:30 ~ 27日12:00 (23:30)

利用資源： **ABCI 1088ノード** (Large採択)



(a)環状ペプチドの膜透過率予測

910ノード利用 (V100×3640枚)、出力データ量 10.3TB

製薬企業 (第一三共、中外、塩野義) 由来の100件以上の環状ペプチドの計算

→ **目標値の100件を上回る、130件超の膜透過シミュレーションを実施**

$$910 \times 4 \div 28 = 130$$

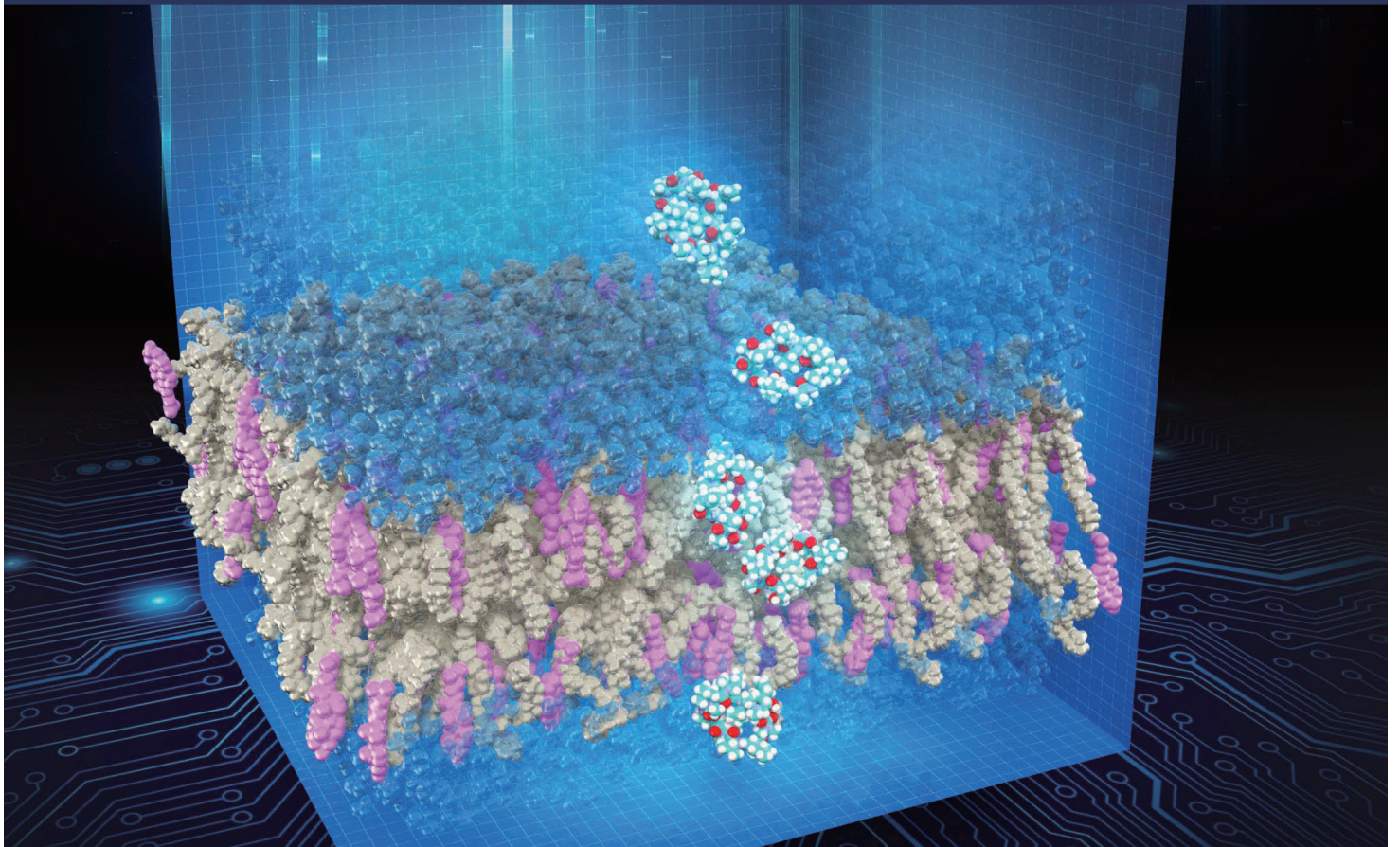


(b)性能計測 (strong/weak-scaling性能、ベアメタルとSingularityの比較、他)

178ノード利用 (V100×712枚)

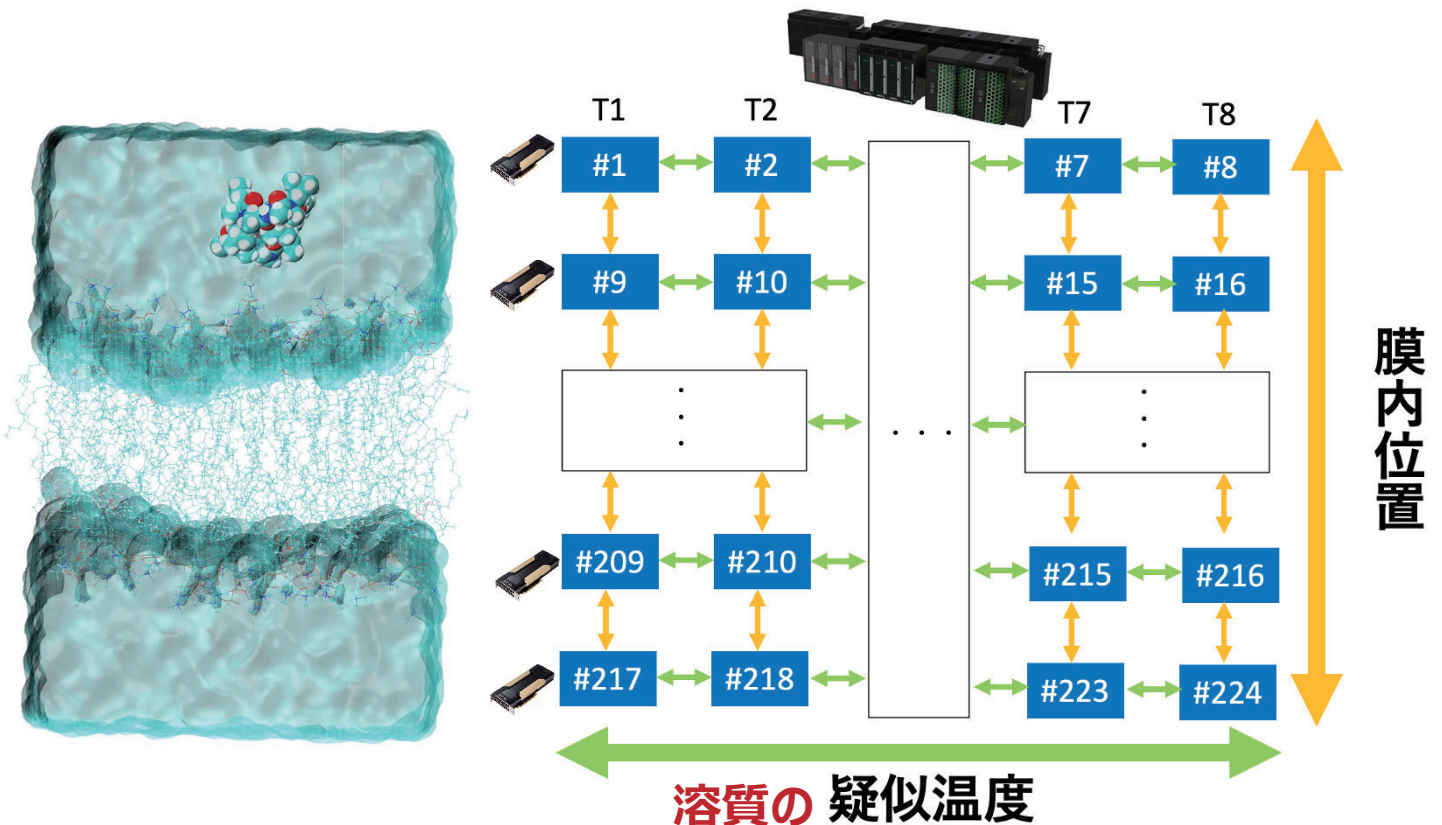
→ **Singularity利用で、対ベアメタルで約90%の速度性能を達成**

分子動力学法による予測への挑戦（第二次）



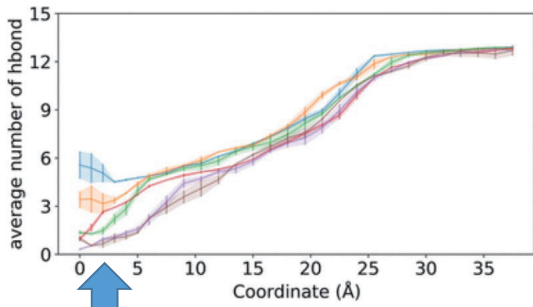
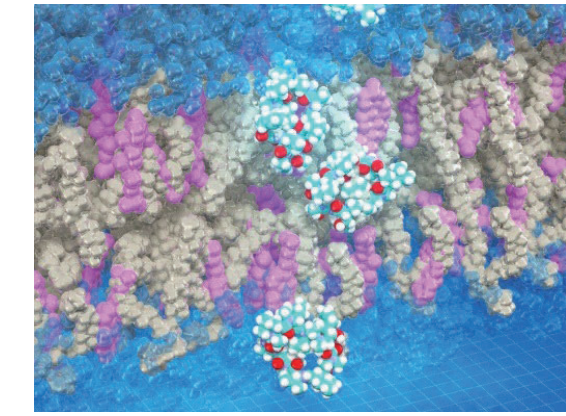
より高度なサンプリング法への拡張（REST/REUS）

42

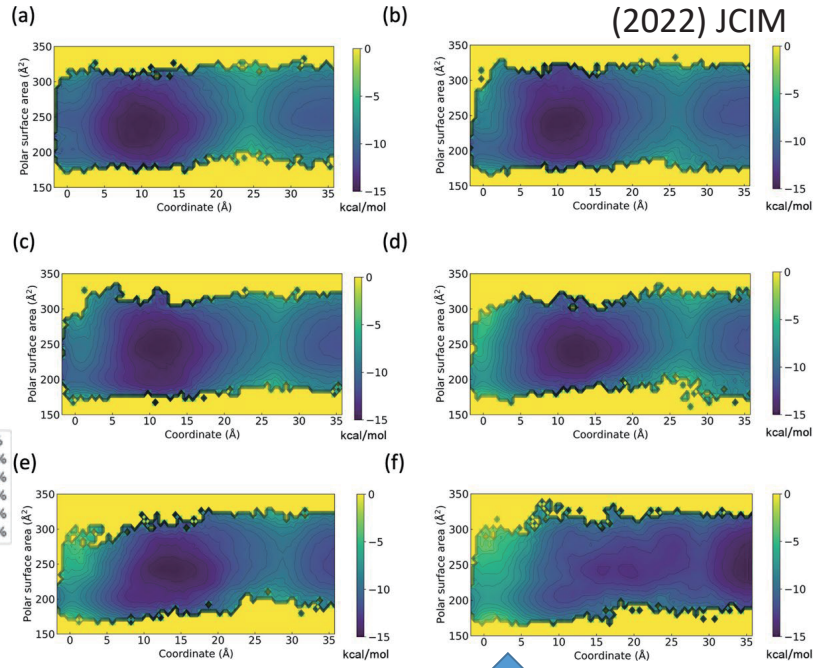


各ペプチド毎に、
224GPU × 約90時間 (P100) で 約500ns のシミュレーションを実施

Sugita, et al.
(2022) JCI



40 ~ 50 mol %よりも低いと
膜中心 (z=0 Å) 付近まで
水分子が簡単に浸入してしまう



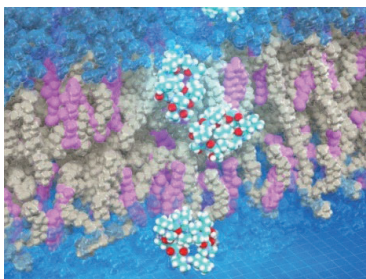
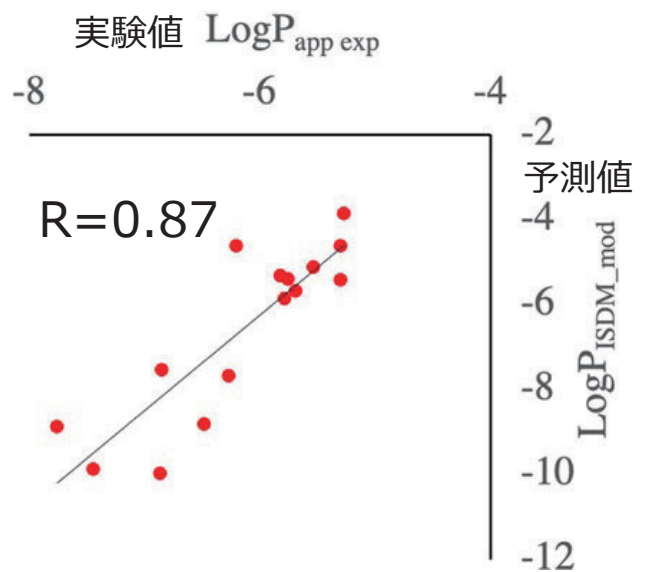
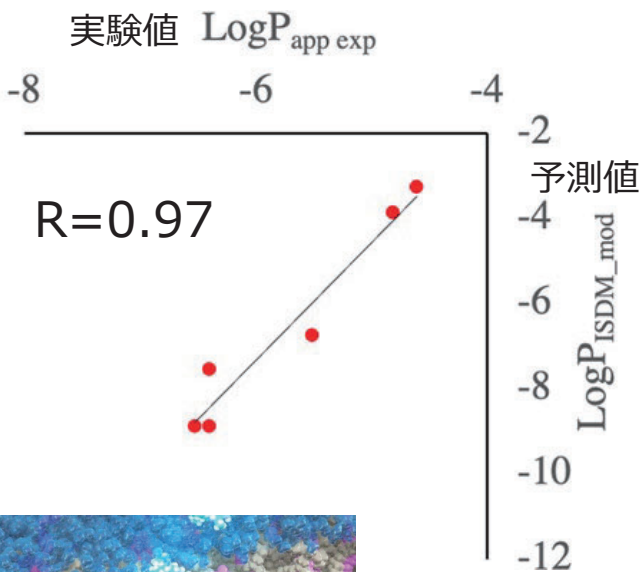
(a) 0 mol %, (b) 10 mol %,
(c) 20 mol %, (d) 30 mol %,
(e) 40 mol %, (f) 50 mol %

40~50 mol %は
横軸 z=0 Å 付近で
表面積が縮小

予測値と実験値の相関係数 0.8~0.9程度

MDCK (イヌ腎臓由来)

PAMPA (人工膜)



膜モデルの精緻化
コレステロール
50 mol %
を添加した

10残基ペプチド 18種類について
膜透過率実験値との相関を示した
(Sugita et al. 2022)
この論文だけで70万GPU時間



Lipid Composition Is Critical for Accurate Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides by Molecular Dynamics Simulations

Masatake Sugita, Takuya Fujie, Keisuke Yanagisawa, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama*

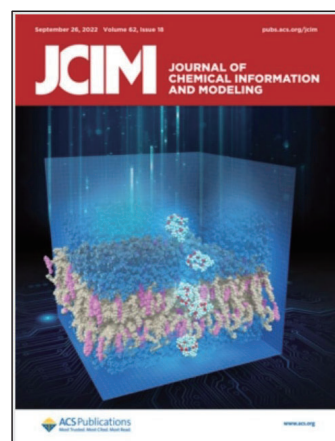
コレステロール濃度比較 (0,10...50 mol%)
及び10残基×18ペプチド (40 & 50 mol%)

約70万GPU時間 (P100)

2022年9月電子公開

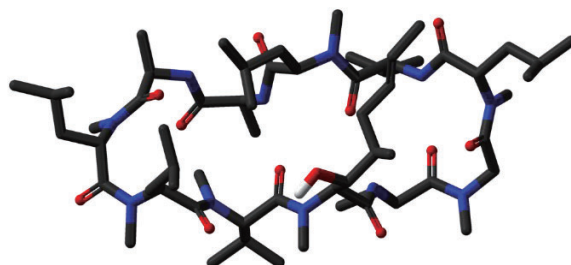
4195 view (2024年5月14日現在)

特許7057004, 特許7125575



現状：MDによる膜透過性予測技術の開発

- 従来研究では「水中のふるまい」「油性環境中のふるまい」を単独に調査。我々は実際に**脂質二重膜と水の層を詳細にモデル化してシミュレーション**。
- プロトコル ver.2では、細胞膜と鉛直方向（z軸）に**28地点**を取り、各点に**8種類の溶質温度**を設けた**REUS/REST法による二次元レプリカ交換分子動力学シミュレーション**を実施した。
- シミュレーションは**約500ナノ秒**ずつ行い、PMF曲線の収束を確認。**28×8 = 224GPUを同時稼働、P100 約2万GPU時間で1シミュレーション**
- 10残基環状ペプチド18個について、コレステロール 40 mol% の膜モデルで**実験値と予測値の相関係数は 0.94 (MDCK), 0.85 (PAMPA)を達成した**

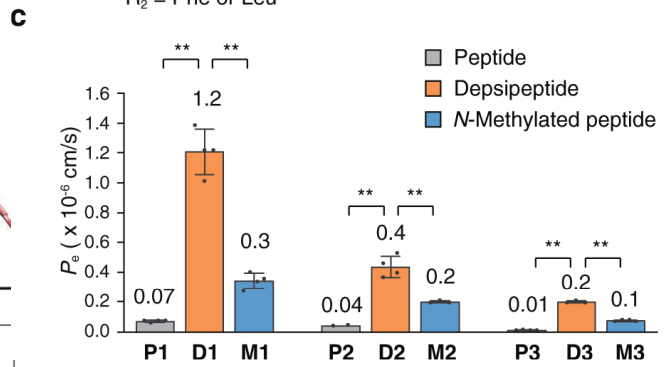
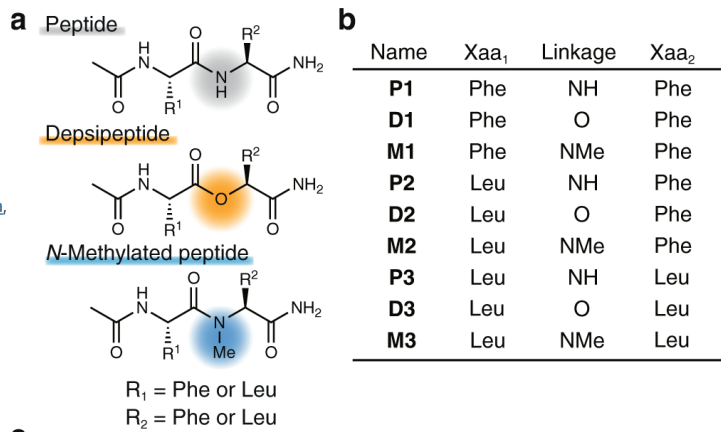
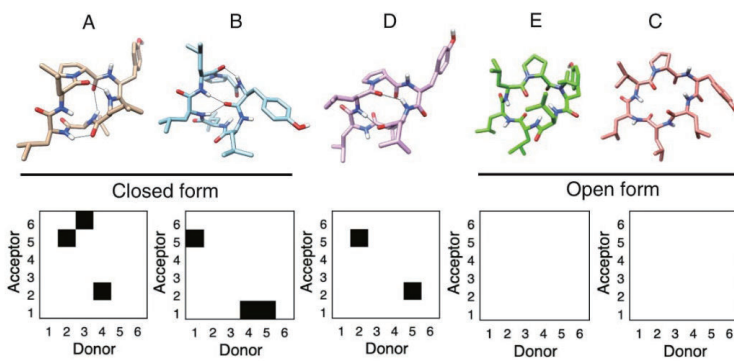


Amide-to-ester substitution as a stable alternative to *N*-methylation for increasing membrane permeability in cyclic peptides

Yuki Hosono, Satoshi Uchida, Moe Shinkai, Chad E. Townsend, Colin N. Kelly, Matthew R. Naylor, Hsiau-Wei Lee, Kayoko Kanamitsu, Mayumi Ishii, Ryosuke Ueki, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Masatake Sugita, Yutaka Akiyama, Scott R. Lokey, Jumpei Morimoto & Shinsuke Sando

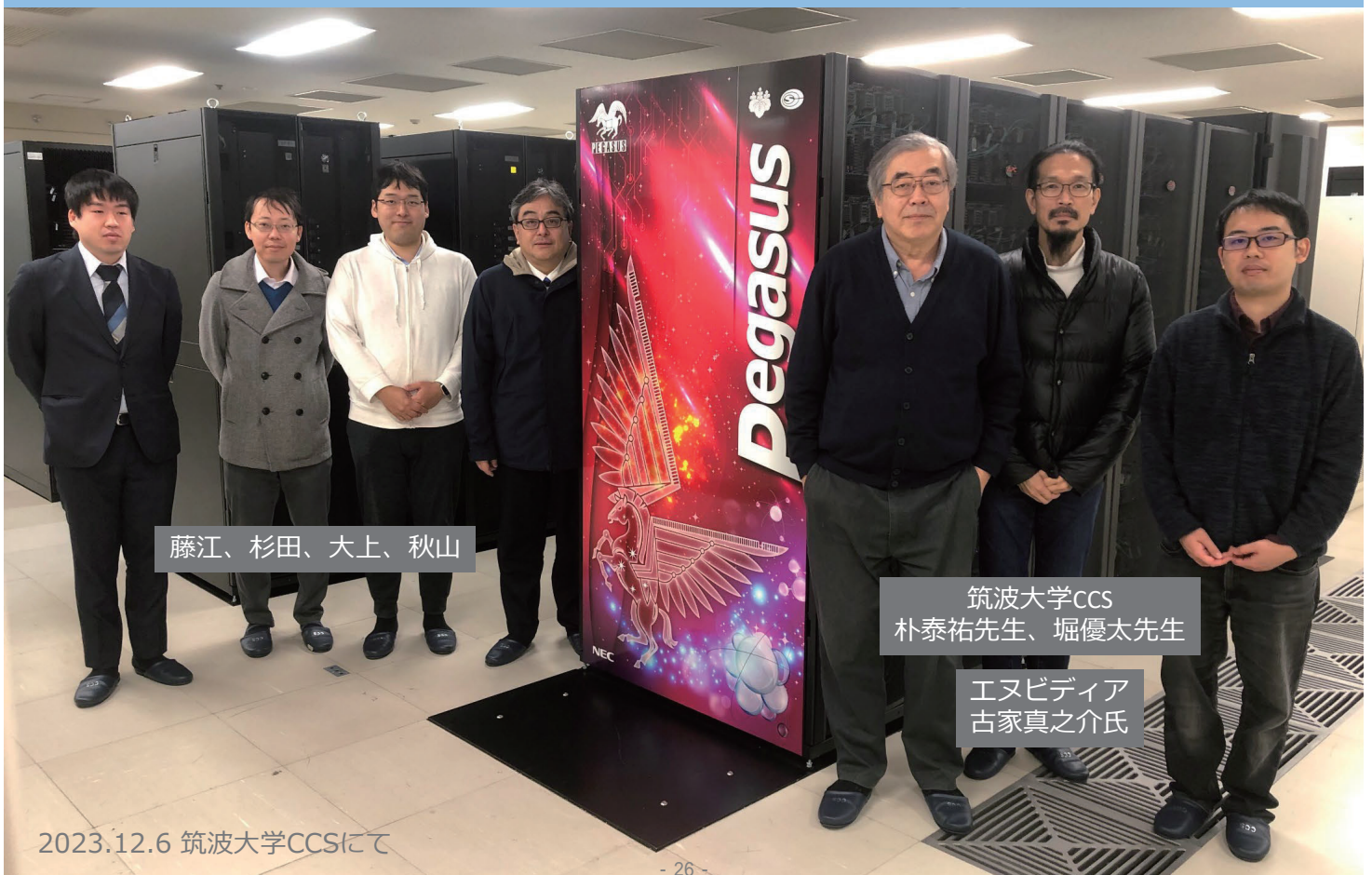
東大 山東信介教授、UCSC Prof. Scot Lokey

環状ペプチドの主鎖の一部をエステル化すると膜透過性向上



7~9残基 環状ペプチド

H100 GPUクラスタのさきがけ 筑波大学 Pegasus



藤江、杉田、大上、秋山

筑波大学CCS
朴泰祐先生、堀優太先生

エヌビディア
古家真之介氏

2023.12.6 筑波大学CCSにて

H100 搭載 東工大TSUBAME4.0



東工大TSUBAME4.0スパコン披露式
(2024.4.18 撮影 秋山)

NVIDIA H100 GPU x 960枚
66.8 Peta Flops (64 bit)
952 AI Peta Flops (16 bit)



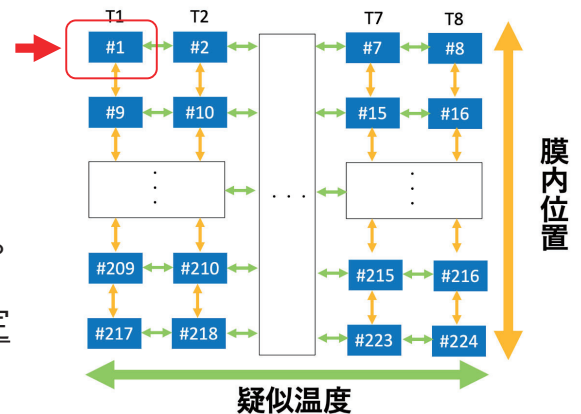
最新鋭H100 GPUの性能を活かすための技術

50

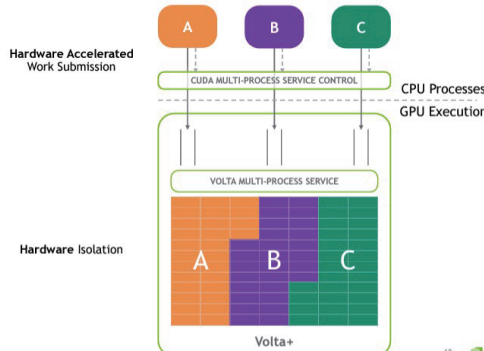
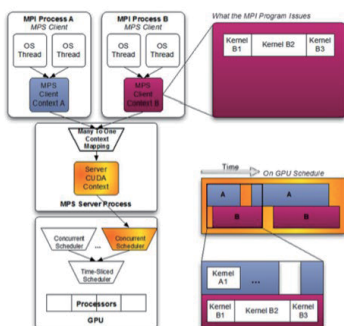
1枚のGPUに1つの計算では能力が大幅に余る

論理的な二次元構成（右図）とは異なる分割で、
H100 GPUが、「ちょうどよく、忙しくなるくらいに」
1 GPUに複数のプロセスを割り当てる技法が必要。

CUDA MPS ACTIVE THREAD PERCENTAGEの最適設定



MULTI-PROCESS SERVICE
Improving on what we had before!



- 1ペプチド当たりのシミュレーションのコストが、従来はきわめて高額
 東工大TSUBAME3.0産業利用（成果公開） 100円×56ノード×約90時間 = **約50万円**
 産総研ABC1（V100利用） 220円×56ノード×約60時間 = 約75万円

- 筑波大 Pegasus や東工大 TSUBAME4.0 のH100 GPUの高性能を絞りだせるか？
 H100は1枚当たりの計算能力が高く、能力を絞り出す工夫が必須

単純な置き換え： P100の約2.3倍（典型的な問題サイズ、平均値）



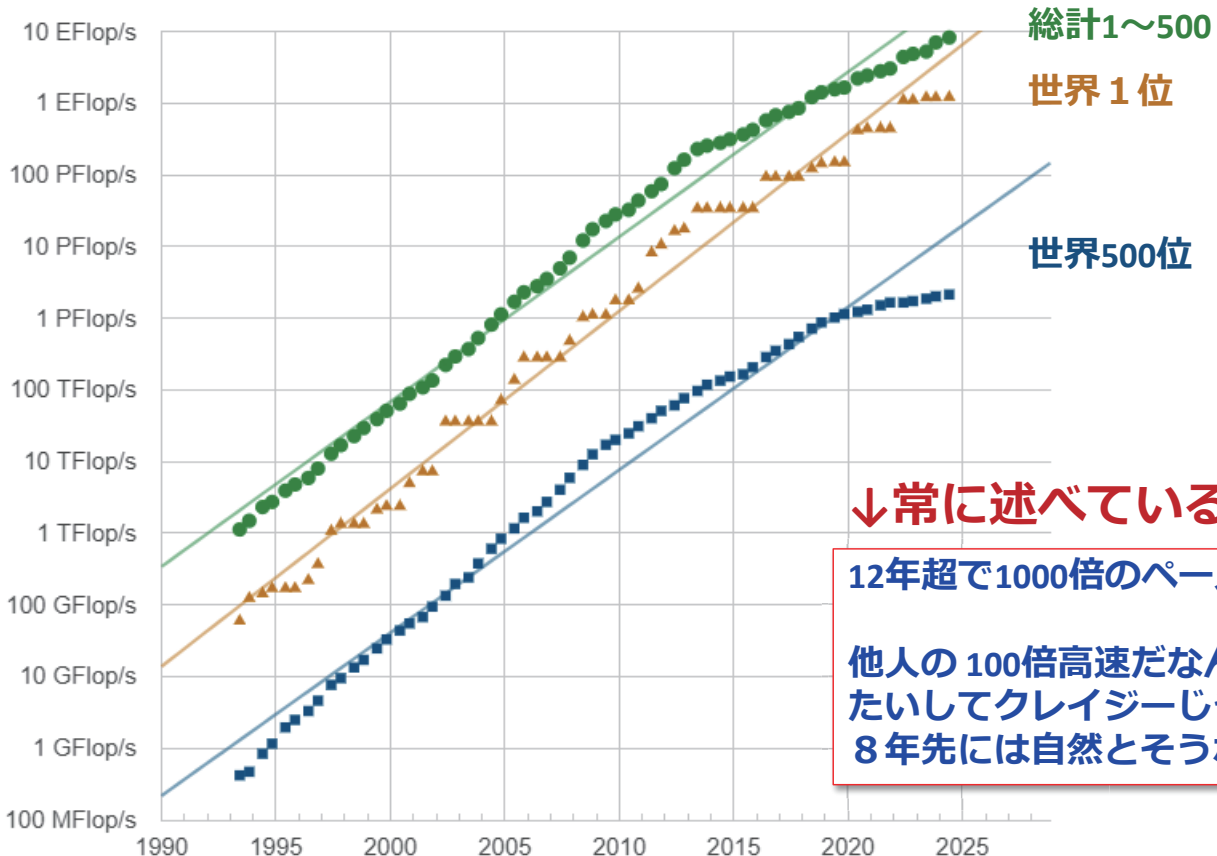
諸工夫の導入： P100の約6.2倍（CMATP値の最適化等、暫定成績）
 東工大TSUBAME4.0産業利用（成果公開）上で、現在最大 **約20万円**

- ここから、どれだけコスト圧縮が可能なのか？

- サンプリングするz座標選択の最適化
- 温度並列設定の最適化
- PMF曲線の収束判定の改良

もしも5万円で計算できたら？
 （膜透過の軌跡データ付き）

計算機システムの性能の発展（Linpackベンチマーク）



↓常に述べている戯言

12年超で1000倍のペース

他人の100倍高速だなんて
 たいしてクレイジーじゃない。
 8年先には自然とそうなる！？

↑ 1980年代前半 = 秋山の学部生時代。
 1MIPSのサーバを20人で使っていた。
 IBMのGF11計画とか冗談かよと思った。



機械学習での挑戦、ふたたび

膜透過率データベース：機械学習に向けて

54

JCIM
JOURNAL OF
CHEMICAL INFORMATION
AND MODELING
pubs.acs.org/jcim



CycPeptMPDB: A Comprehensive Database of Membrane Permeability of Cyclic Peptides

Jianan Li, Keisuke Yanagisawa, Masatake Sugita, Takuya Fujie, Masahito Ohue, and Yutaka Akiyama*

2023年3月電子公開

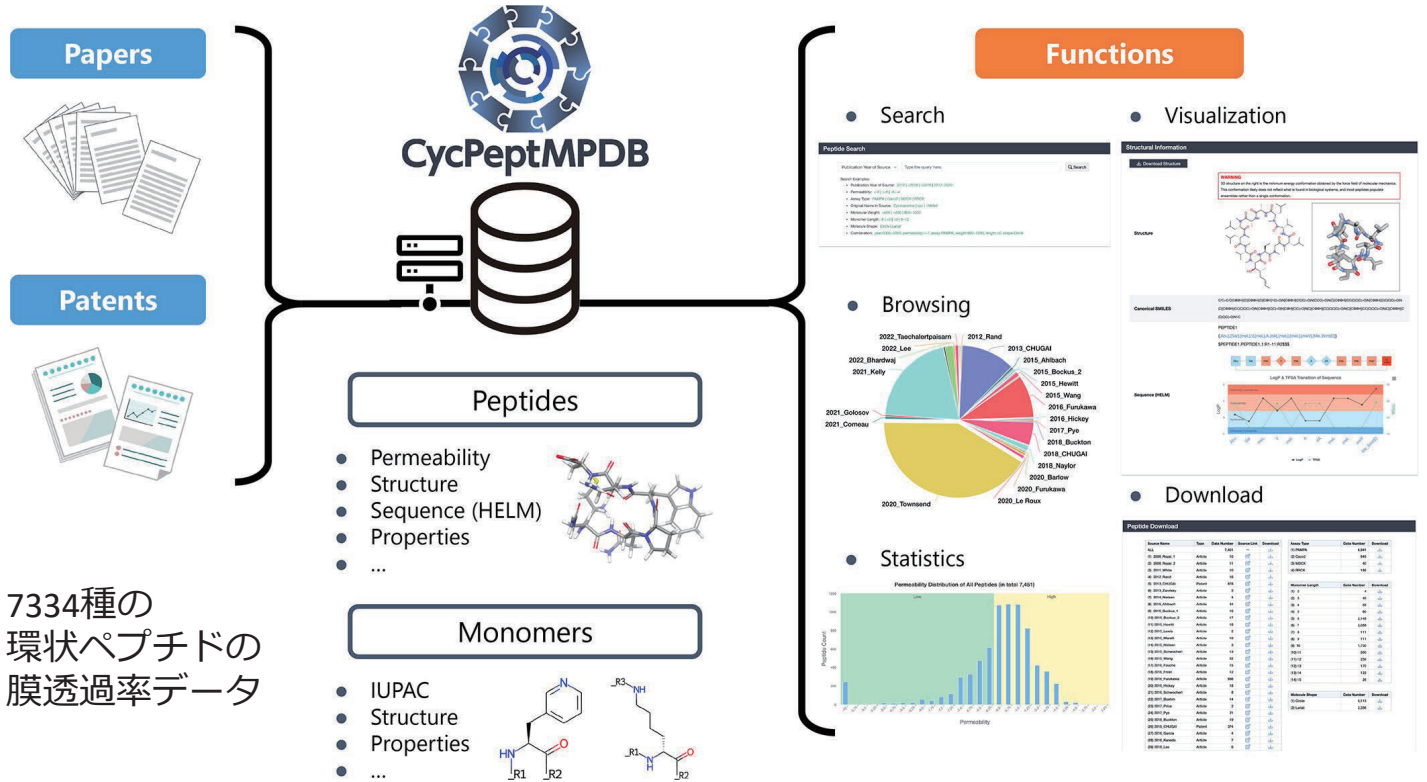
10136 view (2024年5月14日現在)

CycPeptMPDB: Webから利用できる世界初の環状ペプチド膜透過性データベース

7,334種の環状ペプチドのデータを集積

- 立体配座
- 精密な配座表現
PEPT1([dL]...)
SPEPT1, PEPT1,
1:R1-6:R2SSS
- 各種実験で計測された膜透過性データ
- 物性値インデックス (脂溶性など)
- 環状ペプチドを構成する部分構造 (モノマー)の同定
- 閲覧・検索および可視化の強力なツール
- 無償で利用やダウンロードが可能

CycPeptMPDBは、創薬研究者らに利用されるだけでなく、膜透過性予測のための機械学習モデルの訓練データとして活用できます



① HELM記法の採用による正確な構造記述

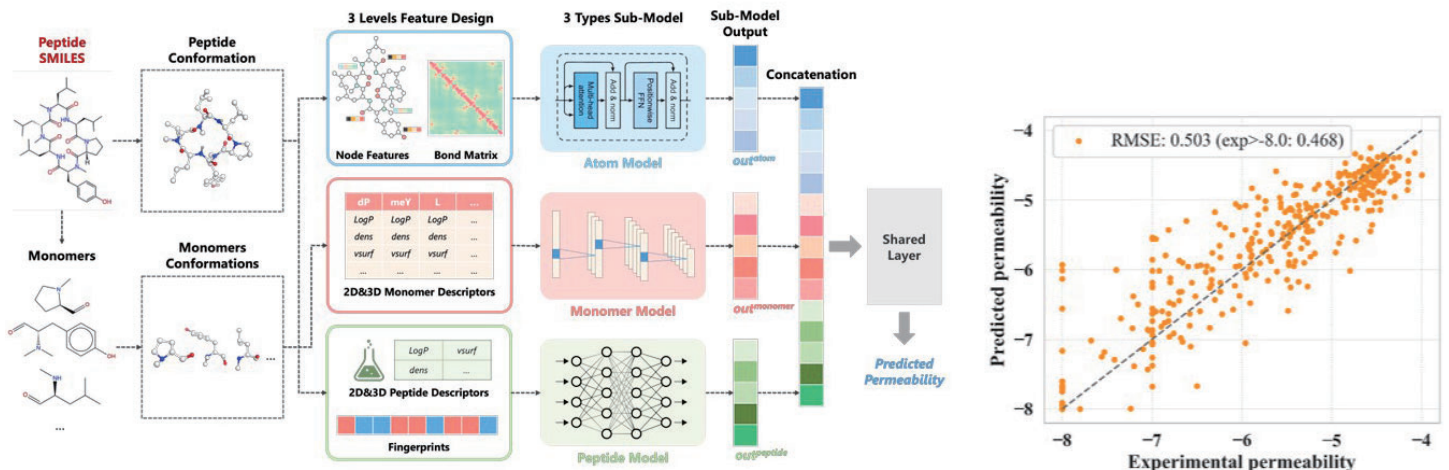
② 可能な三次元配座を計算済 (クロロホルム中、水中、真空中)

深層学習による細胞膜透過性予測へ

CycPeptMP: Enhancing Membrane Permeability Prediction of Cyclic Peptides with Multi-Level Molecular Features and Data Augmentation
 Jianan Li, Keisuke Yanagisawa, Yutaka Akiyama
 bioRxiv 2023.12.25.573282; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.25.573282>

環状ペプチドの膜透過性の実験データを約7000件独自収集した

さらにデータ拡張も実施



原子レベル、モノマー（残基）レベル、ペプチド全体レベルの多層構造

中分子創薬技術の 拠点をめざして



東京工業大学 中分子IT創薬研究推進体 (MIDL)

58

情報科学と化学技術を融合した革新的な中分子創薬基盤の開発

設置期間

第1期：2017年9月1日～2022年3月31日 5年間

第2期：2022年4月1日～2024年3月31日 2年間

第3期：2024年4月1日～2026年3月31日 2年間



MIDL殿町拠点が入居したRGB2棟 (2017～2023)
殿町国際戦略拠点 キングスカイフロント内

主な研究開発テーマ

1. ペプチド創薬における細胞膜透過性、体内持続性の計算機予測
2. 核酸創薬における独自の化学合成技術、毒性の計算機予測
3. 新規の創薬標的同定のための効率的スクリーニング技術
4. 新規の創薬標的同定のためのバイオインフォマティクス技術

主な受託プロジェクト

- ・ MEXT 平成28年度補正「地域科学技術実証拠点整備事業」
- ・ MEXT 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム
- ・ JST リサーチコンプレックス推進プログラム
- ・ JST 共創の場形成支援プログラム (COI-NEXT)



研究・産学連携本部
本部長 渡辺 治 理事・副学長

2017年9月 創設（現在8年度目）
国際的拠点形成を目指した 全学的横断組織

中分子IT創薬研究推進体 (MIDL)

研究代表者	秋山 泰	教授	(情報理工学院)	ペプチド情報解析
研究分担者	清尾 康志	教授	(生命理工学院)	人工核酸、核酸創薬
	仙石 慎太郎	教授	(環境・社会理工学院)	技術経営、バイオ産業論
研究協力者	山口 雄輝	教授	(生命理工学院)	標的探索、発現機構
	石田 貴士	准教授	(情報理工学院)	データ科学、深層学習
	大上 雅史	准教授	(情報理工学院)	深層生成学習、中分子
	関嶋 政和	准教授	(情報理工学院)	AI創薬、物質情報
	正木 慶昭	准教授	(生命理工/東京医歯大)	核酸創薬、人工核酸
	坂本 聡	助教	(生命理工学院)	標的探索、ナノビーズ
	柳澤 溪甫	助教	(情報理工学院)	バイオインフォマティクス
	安尾 信明	特任講師	(物質・情報卓越研究院)	化合物スクリーニング
	杉田 昌岳	研究員	(情報理工学院)	分子シミュレーション
	藤江 拓哉	研究員	(情報理工学院)	分子シミュレーション
学外協力者	安田 翔也	研究員	(情報理工学院)	システム生物学
	広川 貴次	教授	(筑波大学 医学医療系)	IT創薬
	吉野 龍ノ介	助教	(筑波大学 医学医療系)	IT創薬

2024年10月 東京科学大学の設立へ

核酸・ペプチド創薬治療研究センター (TIDEセンター)
設立記念シンポジウム 2023年7月26日 湯島



「中分子コンソーシアムについて」
渡辺治理事、TMDU古川哲史理事

「閉会挨拶」
益一哉学長

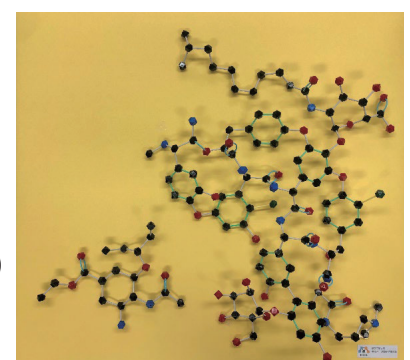
盛山正仁 文部科学大臣 ご視察 2023年10月13日 大岡山



ペプチド分子模型
および新聞記事を用いた
中分子創薬研究のご説明

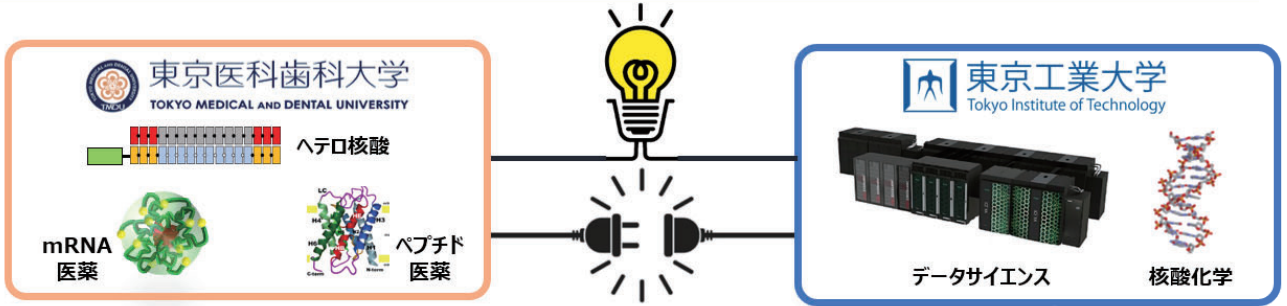
(写真左から)

古川哲史理事 (医科歯科)
田中雄二郎学長 (医科歯科)
盛山正仁大臣
益一哉学長 (東工大)



中分子創薬を通じた人類の幸福と健康の創造

データサイエンス
中分子創薬
医療貢献
社会実装



Convergence Science (= 総合知・科学の収斂)



TIDEセンター設立記念シンポジウム（2023年7月26日）での発表スライドより引用

産業界と連携した「中分子創薬コンソーシアム」

持続可能で圧倒的加速力をもつ創薬システムの構築



TIDEセンター設立記念シンポジウム（2023年7月26日）での発表スライドより引用

• ペプチドは次世代の創薬モダリティである

- 結合親和性の高い設計は、スクリーニング技術で高速に得ることができる
- 体内持続性、膜透過性を、化学合成する前に in silico で予測したい

• 分子動力学シミュレーションによる突破

- GPUの発展、拡張サンプリング技法、スパコンの利用で、不可能が可能に
- 1件あたり5万円台のコストで、計算機上で膜透過性予測ができる時代を目指す

• 深層学習技術で多くの予測が可能に

- データが集積されるほど、予測精度が向上していく余地がある
- ビッグデータではないため、データ拡張 (Data Augmentation)の工夫が必須
- ただし、未知パターンに対しては弱い。過学習していないかに、常に注意が必要。

謝辞

- 文部科学省 イノベーションシステム整備事業 地域イノベーション・エコシステム形成プログラム「IT創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化」(国立大学法人東京工業大学、川崎市、平成29年度採択地域)
- 科研費 基盤研究 (B)「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」17H01814 (研究代表者 秋山泰)
- 科研費 基盤研究 (B)「部分構造の重複を利用した大規模化合物データベース向けバーチャルスクリーニング手法」22H03684 (研究代表者 秋山泰)
- 科研費 基盤研究 (B)「タンパク質間相互作用を標的とする薬剤分子設計技術の開発」20H04280 (研究代表者 大上雅史)
- 日本医療研究開発機構(AMED)「スーパーコンピュータ資源及び大規模シミュレーションとAIに基づく創薬・生命科学の支援」JJP22ama121026
- 科学技術振興機構 (JST) 次世代研究者挑戦的研究プログラム「殻を破るぞ！越境型理工系博士人材育成—総合知の創造と社会変革に貢献する」JPMJSP2106
- 産業技術総合研究所 (ABCIグランドチャレンジ採択)
- 東京工業大学 (TSUBAMEグランドチャレンジ採択)
- さくらインターネット株式会社 (無償共同研究)
- ペプチドリーム株式会社 (無償共同研究)
- 塩野義株式会社 (無償共同研究)
- 富士通株式会社 (有償共同研究)



文部科学省



Regional Innovation Ecosystems



AMED



科研費

KAKENHI



National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
AIST



アドバンスソフト
からの情報提供

1. 今後のセミナー予定
2. セミナー資料のダウンロード
3. アーカイブ動画のご案内

Copyright ©2023 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

今後のセミナー予定

第3回

2024年6月28日（金）
14：00～15：30

「デトネーションエンジン開発状況と
シミュレーション事例の紹介」

慶応義塾大学 理工学部 機械工学科
教授 松尾 亜紀子 様

受付中

第4回

2024年7月12日（金）
14：00～15：30

「シミュレーションのための情報可視化」

お茶の水女子大学
大学院人間文化創成科学研究科
教授 伊藤 貴之 様

受付中

Copyright ©2023 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

下記のURLから、過去のセミナー資料をダウンロード可能です。
<https://www.advancesoft.jp/download/>



ホーム / シミュレーション図書館 (資料ダウンロード)

シミュレーション図書館 (資料ダウンロード) について

- 初めてご利用いただくお客さまは、「新規メンバー登録 (フォーラム会員登録)」をお願いいたします。ご登録いただきますと、いただいたメールアドレスあてにダウンロード用のログインパスワードをお知らせいたします。
- ログインパスワードをお持ちのお客さまは、お客さまのご登録されたメールアドレスと、こちらからお知らせしましたパスワードで、ログインしてください。ログイン中ほどの資料もダウンロードいただけます。
- 会社案内、会社概要、開発実績は、ログイン不要でダウンロードいただけます。
- ご登録いただいたメールアドレスあてに、メールマガジンやアドバンスソフトからのご案内をお送りさせていただきます場合がございますので、ご了承ください。
- 資料に含まれている内容を、その一部でも著作権者の許諾なしに、複製、改変、配布を行うことおよびインターネット上で提供する等により、一般へ送ることは法律によって固く禁止されています。

資料カテゴリー一覧

パッケージソフトウェア▷ ナノ・バイオ 半導体 流体 管路系 二相流 防災 構造 統合環境
解析・コンサルティング▷ 防災・地震 二相流 2次電池 その他



ホーム / シミュレーション図書館 (資料ダウンロード) / パッケージソフトウェア / 半導体

半導体

【半導体】> セミナー資料 (アドバンスソフトの半導体デバイス、電磁波解析のご紹介 ~DX、グリーンイノベーションを加速する数値解析シミュレーション~) 20221117_all 【全体】

カテゴリー: 半導体 パッケージソフトウェア

【半導体】> セミナー資料 (半導体デバイス3次元TCADシステム Advance/TCAD 最新動向セミナー) 20181225_all 【全体】

カテゴリー: 半導体 パッケージソフトウェア

【半導体】> セミナー資料 (半導体デバイス3次元TCADシステム Advance/TCAD 製品紹介セミナー) 20190828_all 【全体】

カテゴリー: 半導体 パッケージソフトウェア

【半導体】 Advance/TCAD > セミナー資料 (オンラインセミナー「アドバンスソフトの電磁波、半導体デバイス解析のご紹介 ~IoTを支える数値解析シミュレーション~」) 20200825_all 【全体】

カテゴリー: 半導体 パッケージソフトウェア

【半導体】 Advance/TCAD > セミナー資料 (半導体デバイス3次元TCADシステム発売のご紹介セミナー)

Copyright ©2023 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.

YouTubeにて、セミナーのアーカイブ動画を配信中
<https://www.youtube.com/user/advancesoft>



- 1 【セミナー動画】第1回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2024年4月19日 (金) 開催『ロケットと宇宙機に関するいろいろな自由研究』 advancesoft • 235 回視聴 • 12日前
- 2 【セミナー動画】第8回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2023年10月6日 (金) 開催『爆轟から見える CAE の方向性』青山... advancesoft • 337 回視聴 • 6か月前
- 3 【セミナー動画】第6回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2023 2023年8月28日 (月) 開催『フェイクニュースと生成 AI』... advancesoft • 601 回視聴 • 8か月前
- 4 【セミナー動画】第5回 アドバンス・シミュレーション・セミナー 2023 2023年8月3日 (木) 開催『原子力安全に必要な計算... advancesoft • 343 回視聴 • 9か月前



- 1 【セミナー動画】 NanoLabo/NeuralMD 新機能および今後の開発計画のご紹介 2023年10月18日 (水) 開催 advancesoft • 231 回視聴 • 6か月前
- 2 【セミナー動画】 生成 AI・大規模言語モデルとCAE セミナー 2023年9月22日 (金) 開催 advancesoft • 953 回視聴 • 7か月前
- 3 【セミナー動画】 NanoLabo/NeuralMD 新機能紹介セミナー 2023年4月20日 (木) 開催 advancesoft • 385 回視聴 • 1年前
- 4 【セミナー動画】 OpenModelica 活用セミナー 2022年11月30日 (水) 開催 advancesoft • 838 回視聴 • 1年前

Copyright ©2023 AdvanceSoft Corporation. All rights reserved.



警告

このレポートに収録されている文章および内容については、ご自身のために役立つ用途に限定して無料配布しています。このレポートを、販売、オークション、その他の目的で利用するには、著作権者の許諾が必要になります。このレポートに含まれている内容を、その一部でも著作権者の許諾なしに、複製、改変、配布を行うことおよびインターネット上で提供する等により、一般へ送ることは法律によって固く禁止されています。