

2024年12月12 Link-J

日本橋ライフサイエンスハブ

第一原理計算に基づく 抗原抗体相互作用の予測技術

鹿児島大学 理工学研究科

石川 岳志

自己紹介

■ 研究者の経歴

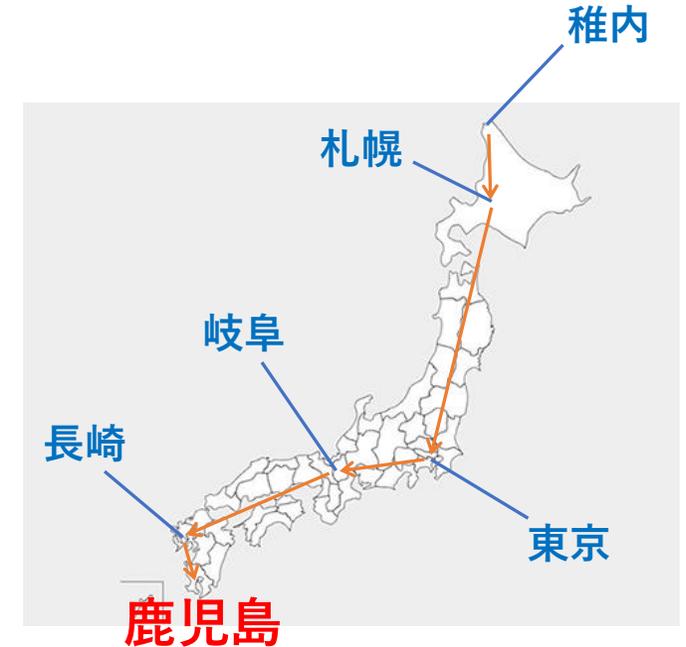
- 2005. 03 博士(理学)取得(北海道大学)
- 2005. 04 JST研究員(CREST)
- 2008. 03 岐阜大学(医)・助教
- 2012. 04 東北大学(工)・助教
- 2013. 02 長崎大学(医)・准教授
- 2018. 10 鹿児島大学(工)・教授

医学部と工学部の
の所属で研究

■ 研究者の研究歴

- 生体分子量子化学プログラム「PAICS」の開発(2005～)
- 計算化学による抗プリオン化合物の開発(2008～)
- 計算化学による感染症の医薬品開発(2013～)
- タンパク間相互作用解析法「VIINEC」の開発(2017～)

↓
本技術のベース



コンピュータを利用した
生命科学研究・医薬品開発

背景

近年**抗体医薬品**の需要が増加



高額な薬価が問題点の1つ



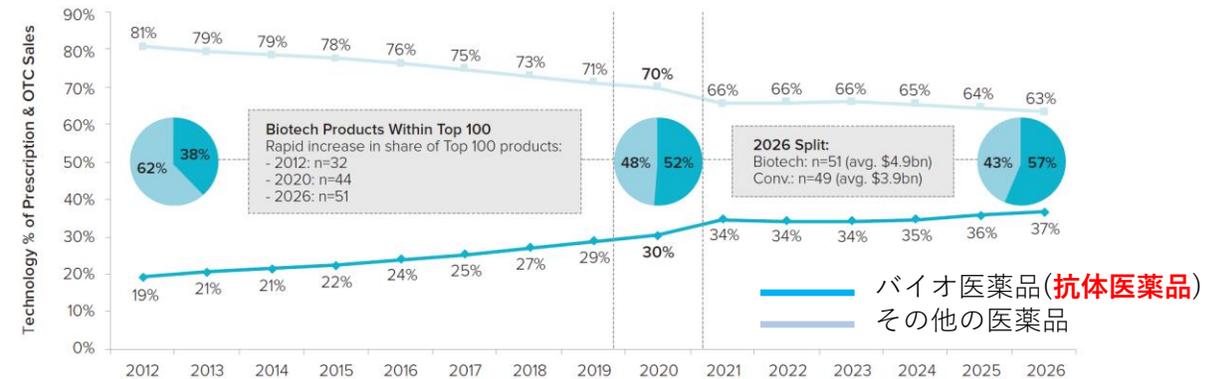
開発コストの軽減で解決



抗体医薬品開発を効率化する**インシリコ技術**に期待

医薬品の売り上げにおけるバイオ医薬品(抗体医薬品)の割合

出展: Evaluate Pharma WORLD PREVIEW 2021

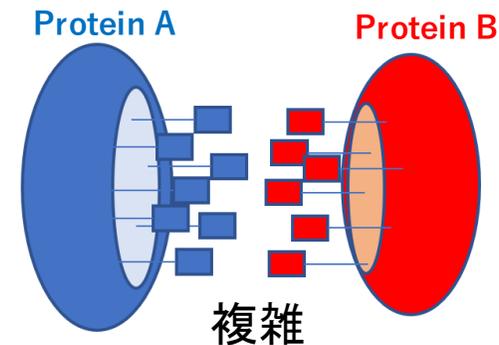


タンパク間相互作用 (PPI) を解析するインシリコ技術

- 広い接触面
- 多数のアミノ酸が複雑に相互作用



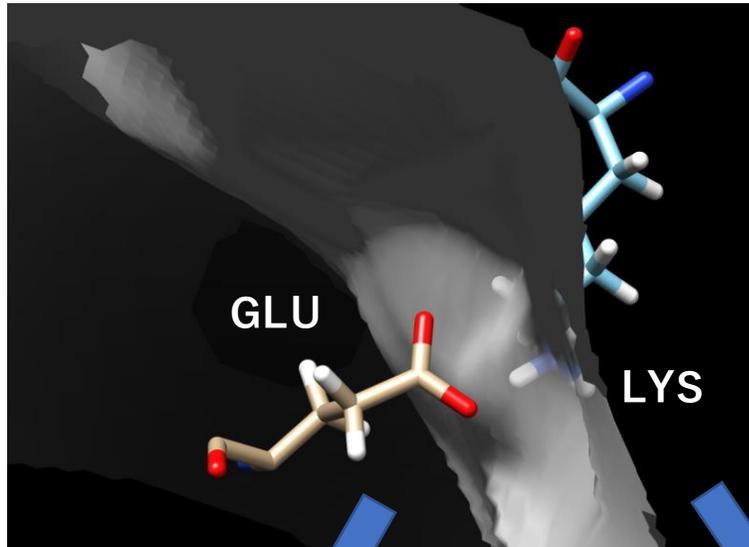
従来のインシリコ技術ではPPIの精密な解析は困難



第一原理 (量子化学) 計算に基づいた独自のPPI解析解析法「VIINEC」を開発

VI INEC: 電子密度と静電ポテンシャルを使った解析法

単純な例として
GLUとLYSの相互作用を考える



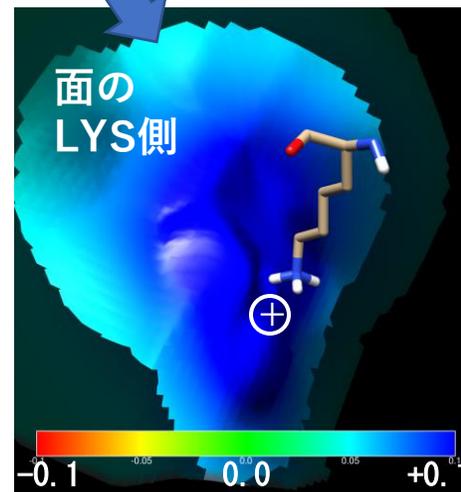
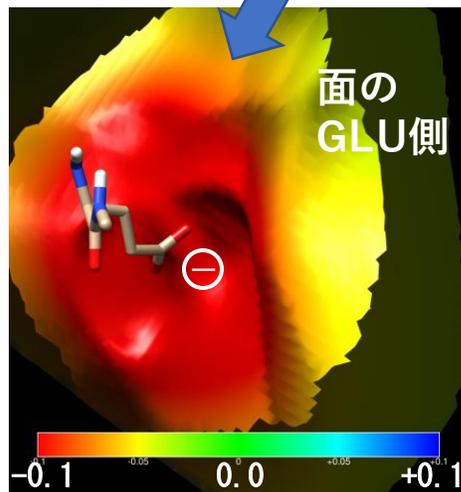
GLUとLYSの**部分電子密度**が等しい面を
分子間の接触面と定義する

$$\rho^{GLU}(r_m) - \rho^{LYS}(r_m) = 0$$



接触面にGLUおよびLYSの
部分静電ポテンシャルを描画する

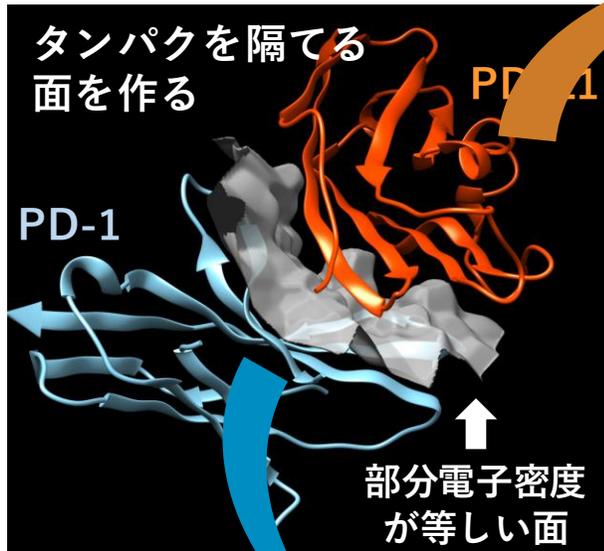
$$\phi^{GLU}(r_m) \text{ および } \phi^{LYS}(r_m)$$



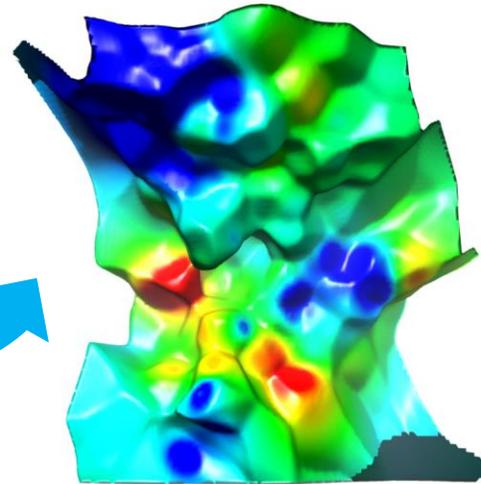
同じ作業をより複雑な
PPIに対して実行する！

タンパク間相互作用 (PPI) への応用

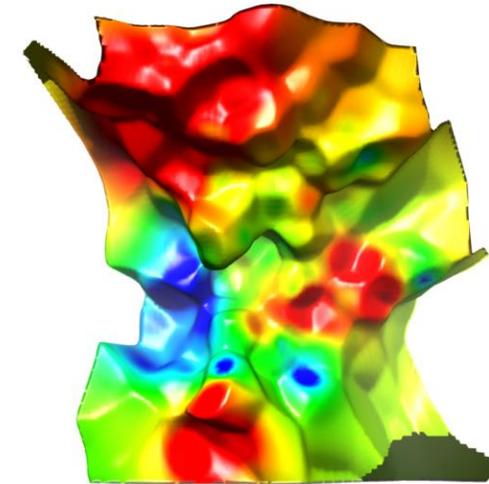
PD-1/PD-L1の複合体(PDB:4ZQK)



PD-1側の部分静電ポテンシャル
(RI-MP2/cc-pVDZ)



PD-L1側の部分静電ポテンシャル
(RI-MP2/cc-pVDZ)

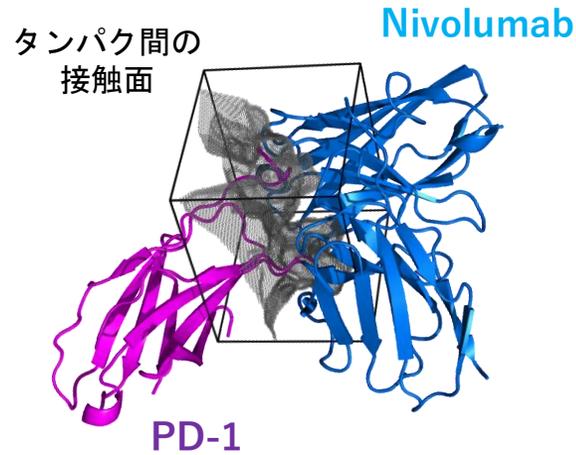


静電ポテンシャルの+ (青)と- (赤)が対応している
静電的相補性がわかりやすく可視化されている

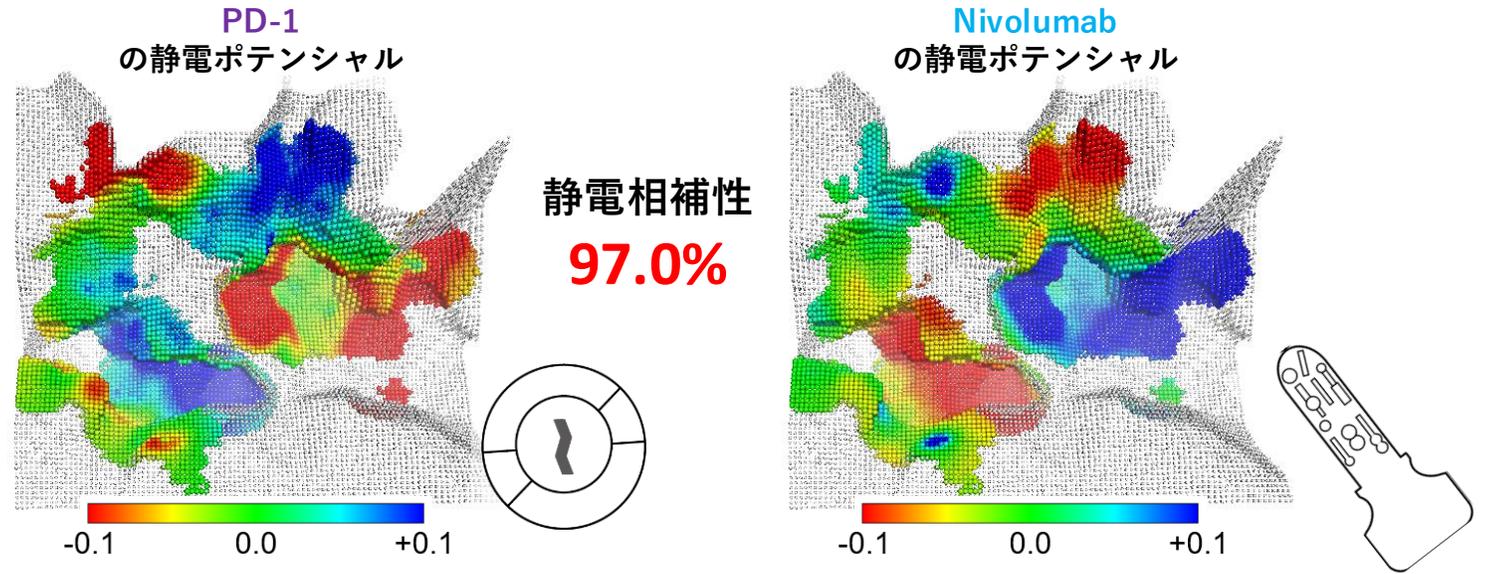
→PPIの解析に利用

第一原理計算に基づくタンパク間相互作用解析法「VIINEC」

① 電子密度から「接触面」を定義



② 接触面の静電ポテンシャルから「静電相補性」を評価



VIINEC



静電相補性の可視化・定量化が可能
静電ポテンシャルの+ (青) と - (赤) がパズルのよう一致

→ PPIの結合親和性(結合力)の評価
→ PPIの特異性の評価

J. Chem. Theory Comput., 17 (2021) 5600, *J. Phys. Chem. B*, 126 (2022) 8415

特願2022-139395、PCT/JP2023/030775



何に利用できるのか？

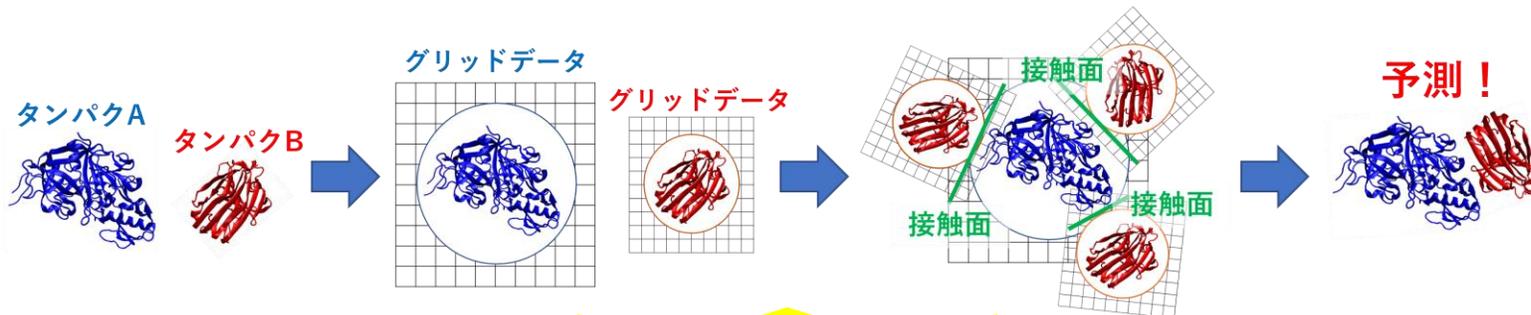
- ✓ VIINECを様々タンパク質複合体に適用 → 全ての複合体で静電相補性が高い
- ✓ 静電相補性が高くなる構造を探索することで複合体構造を予測できる

タンパク質複合体の構造予測(タンパク-タンパクドッキング)に利用可能！

VIINECを利用したタンパクータンパクドッキング

タンパク質複合体の構造予測の計算方法→タンパクータンパクドッキング法

- ① ドッキングを行うタンパク単体の構造を入力
- ② 第一原理計算から静電ポテンシャルを求めグリッドデータとして保存
- ③ 保存したデータを用いて様々な位置で正負の対応を数値化
- ④ 数値化された正負の対応順にランキングを作成



経験的パラメータを利用しない世界で唯一のタンパクータンパクドッキング法

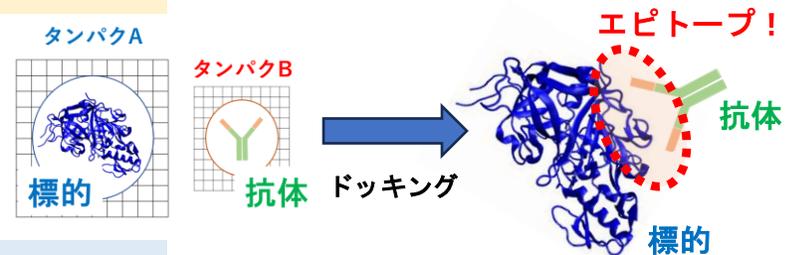
既存法に比べて高い予測性能を実現！

J. Chem. Theory Comput., 20 (2024) 5164

特願2023-25282、PCT/JP2024/005667

何に利用できるのか？

抗体の標的認識部位の予測(エピトープの予測)に利用可能！



<予測性能>

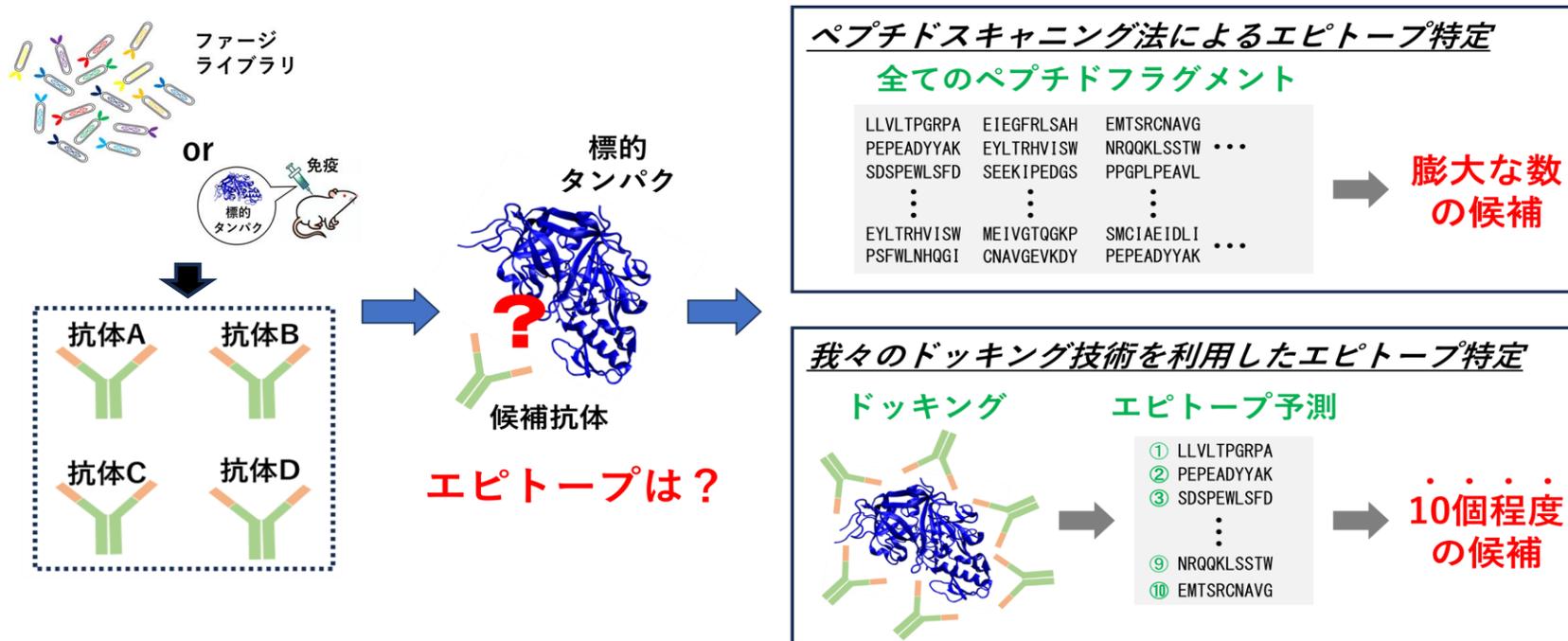
	既存の方法	
	bound 成功率(%)	unbound 成功率(%)
ATTRACT:LJ	53.98	11.93
SDOCK	59.09	10.23
ZDOCK3.0.2	48.86	8.52
ATTRACT	44.32	5.11
ZDOCK2.3.2	38.07	5.11
FRODOCK	40.34	5.11
ZDOCK1.3	29.55	6.82
PIPER	34.66	6.25
DOT	30.68	3.98
MolFit/GH	29.55	1.71
HEX	23.86	3.45
ZDOCK2.1	17.05	1.71
MolFit	24.43	1.14
PatchDock	13.79	0.00
HEX/G	17.61	1.14
GRAMM	9.09	0.00
FTDock/G	4.54	0.57
FTDock	3.41	0.57
	我々の方法	
	bound 成功率(%)	unbound 成功率(%)
VIINEC	74.07	16.67

Drug Discovery Today (2015) 20 969
J. Chem. Theory Comput 20 (2024) 5164

独自のインシリコ技術を用いた抗体のエピトープ予測

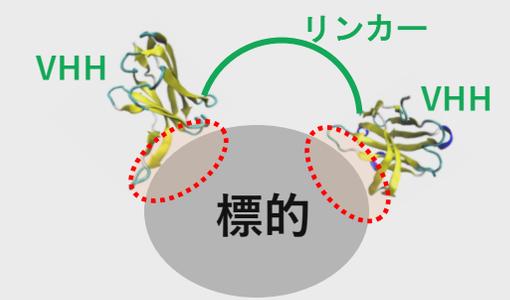
抗体と標的タンパク質のドッキング計算から**エピトープを予測**することが可能

< 抗体医薬品開発の初期段階 >



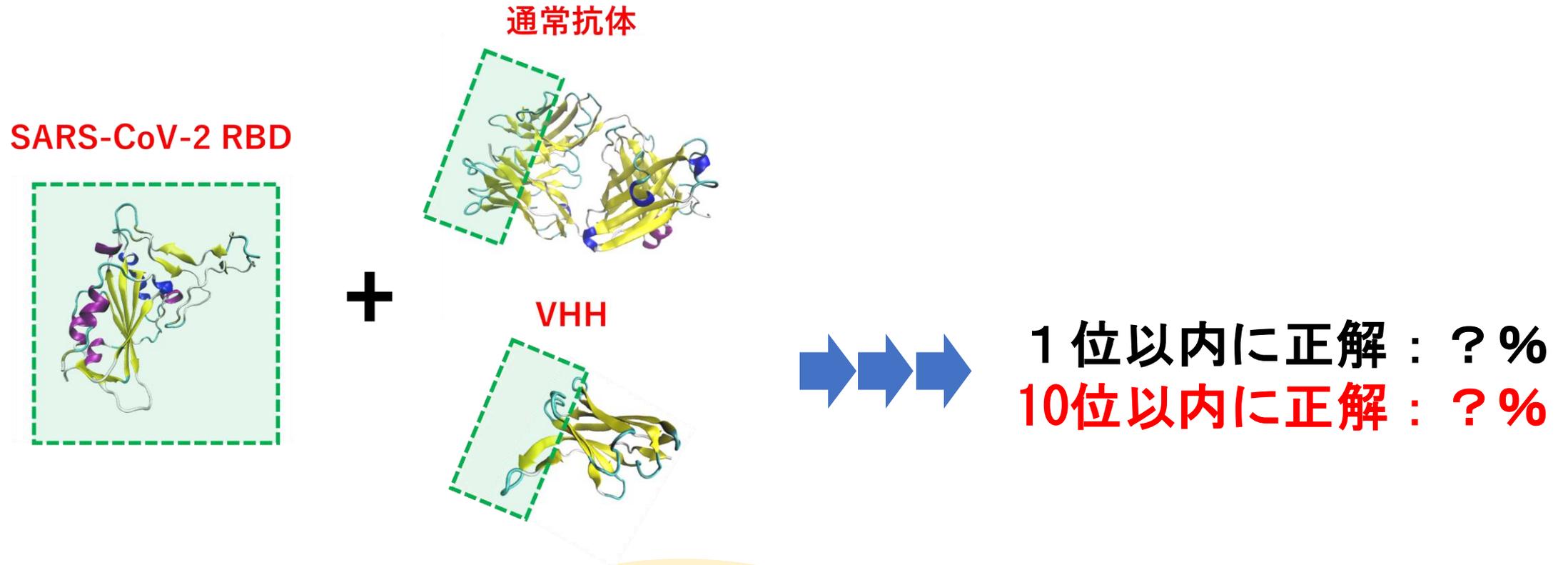
**エピトープ特定
の効率化**

多価化とは
エピトープが異なる複数の抗体を用いて医薬品とする。各抗体の**エピトープを把握**することが必須。



エピトープの特定を効率化し抗体医薬品開発のコスト軽減に貢献
多価化が行われる医薬品では特に有用な技術

SARS-CoV-2 RBDを標的とする抗体での検証



- オリジナル株/通常抗体(8種)
- ベータ株/通常抗体(5種)
- オミクロン株/通常抗体(5種)
- オリジナル株/VHH抗体(6種)

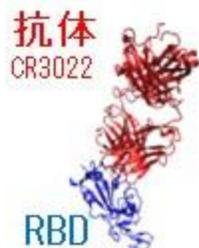
結晶構造を使った
エピトープ予測の検証

通常抗体での性能テスト①

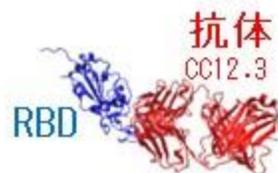
SARS-CoV-2のRBD/通常抗体複合体をテストに利用

オリジナル株 8種

PDB-ID: **6w41**



PDB-ID: **6xc4**



PDB-ID: **7ejy**



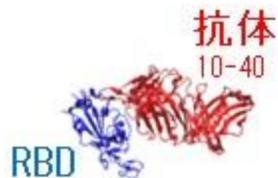
PDB-ID: **7wbz**



PDB-ID: **6zer**



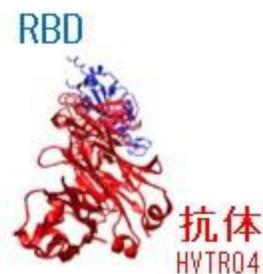
PDB-ID: **7sd5**



PDB-ID: **7t7b**



PDB-ID: **7z0y**



通常抗体での性能テスト②

予測構造の抗体と結晶構造の抗体のRMSDが10Å以下を「成功」とする

オリジナル株8種のドッキングの結果
(成功の基準を満たした予測構造の順位(最大80個の予測構造))

通常抗体

	6w41 CR3022	6xc4 CC12.3	7ejy BD-503	7wbz Fab 2303	6zer EY6A	7sd5 10-40	7t7b ADI-62113	7z0y HYTR04
6w41	1位	2位	—	—	1位	1位	1位	—
6xc4	1位	1位	1位	1位	2位	1位	1位	6位
7ejy	1位	1位	1位	1位	1位	1位	1位	—
7wbz	1位	1位	1位	1位	2位	1位	1位	5位
6zer	1位	1位	19位	—	1位	1位	1位	9位
7sd5	1位	4位	—	—	1位	1位	1位	4位
7t7b	1位	2位	—	1位	2位	1位	1位	—
7z0y	1位	1位	3位	1位	3位	1位	1位	2位

RBD

注) 対角要素:Bound、非対角要素:Unbound

成功だった構造が1位

Bound:7/8(88%)

Unbound:34/56(61%)

成功だった構造が10位以内

Bound:8/8(100%)

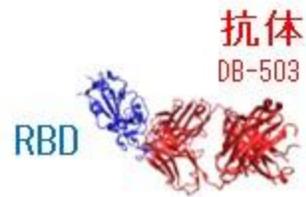
Unbound:46/56(82%)

通常抗体での性能テスト③

SARS-CoV-2のRBD/通常抗体複合体をテストに利用

ベータ株 5種

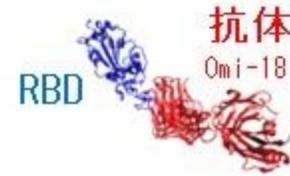
PDB-ID: 7f6z



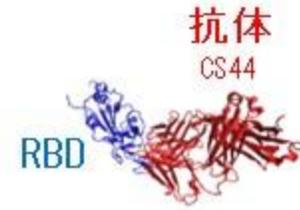
PDB-ID: 7fjs



PDB-ID: 7s5q



PDB-ID: 7zfc



PDB-ID: 8df5



通常抗体での性能テスト④

予測構造の抗体と結晶構造の抗体のRMSDが10Å以下を「成功」とする

ペーパ株5種のドッキングの結果
(成功の基準を満たした予測構造の順位(最大80個の予測構造))

通常抗体

	7f6z BD-503	7fjs S304	7s5q Qs1-18	7zfc CS44	8df5 T6	
RBD	7f6z	1位	15位	—	1位	7位
	7fjs	1位	3位	—	—	3位
	7s5q	1位	31位	3位	7位	1位
	7zfc	1位	—	9位	1位	11位
	8df5	1位	—	—	1位	1位

注) 対角要素:Bound、非対角要素:Unbound

成功だった構造が1位 Bound:3/5(60%)
成功だった構造が10位以内 Bound:5/5(100%)

Unbound: 7/20(35%)
Unbound:11/20(55%)

通常抗体での性能テスト⑤

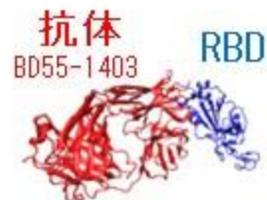
SARS-CoV-2のRBD/通常抗体複合体をテストに利用

オミクロン株 5種

PDB-ID: 7tn0



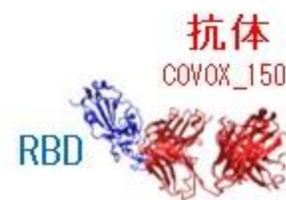
PDB-ID: 7y0c



PDB-ID: 7zf3



PDB-ID: 7zfa



PDB-ID: 7zfe



通常抗体での性能テスト⑥

予測構造の抗体と結晶構造の抗体のRMSDが10Å以下を「成功」とする

オミクロン株5種のドッキングの結果
(成功の基準を満たした予測構造の順位(最大80個の予測構造))

通常抗体

	7tn0 S304	7y0c B055-1403	7zf3 EY6A	7zfa QJW0X_150	7zfe Qs1-32	
RBD	7tn0	1位	—	1位	1位	2位
	7y0c	—	1位	—	1位	3位
	7zf3	1位	—	1位	1位	—
	7zfa	1位	56位	1位	1位	1位
	7zfe	7位	—	1位	4位	1位

注) 対角要素:Bound、非対角要素:Unbound

成功だった構造が1位 Bound:5/5(100%)
成功だった構造が10位以内 Bound:5/5(100%)

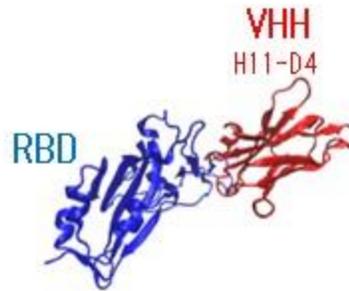
Unbound: 9/20(45%)
Unbound:13/20(65%)

VHH抗体での性能テスト①

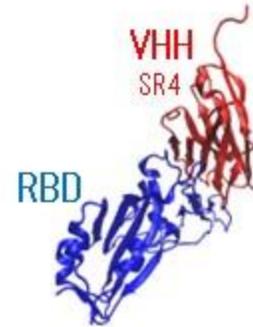
SARS-CoV-2のRBD/VHH抗体の複合体をテストに利用

オリジナル株 6種

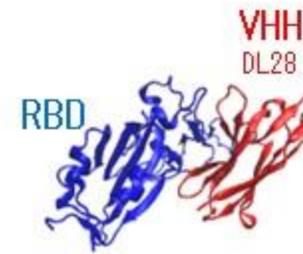
PDB-ID: **6YZ5**



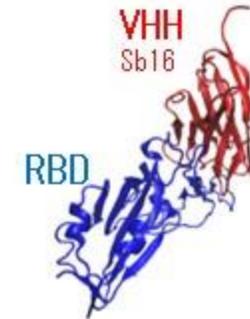
PDB-ID: **7C8V**



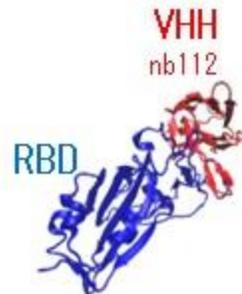
PDB-ID: **7F5H**



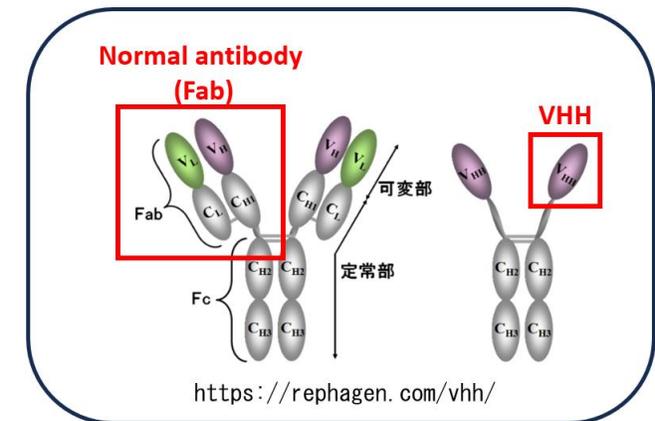
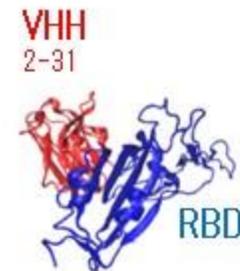
PDB-ID: **7K GK**



PDB-ID: **7RBY**



PDB-ID: **8CWV**



VHH抗体での性能テスト②

予測構造の抗体と結晶構造の抗体のRMSDが10Å以下を「成功」とする

オリジナル株6種のドッキングの結果
(成功の基準を満たした予測構造の順位(最大80個の予測構造))

		VHH抗体					
		6YZ5_F H11-D4	7C8V_A SR4	7F5H_C D128	7KGK_B Sb16	7RBY_B nb112	8CWV_B 2-31
RBD	6YZ5_E	1位	28位	1位	2位	2位	1位
	7C8V_B	1位	5位	1位	1位	14位	1位
	7F5H_A	6位	47位	1位	4位	1位	2位
	7KGK_A	2位	8位	1位	1位	2位	1位
	7RBY_A	16位	31位	1位	14位	1位	1位
	8CWV_A	—	—	1位	5位	26位	1位

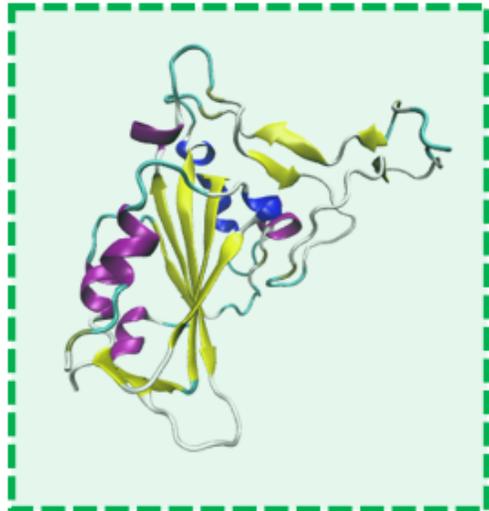
注) 対角要素:Bound、非対角要素:Unbound

成功だった構造が1位	Bound:5/6(83%)	Unbound:12/30(40%)
成功だった構造が10位以内	Bound:6/6(100%)	Unbound:21/30(70%)

通常抗体およびVHH抗体での検証結果(予備データ)

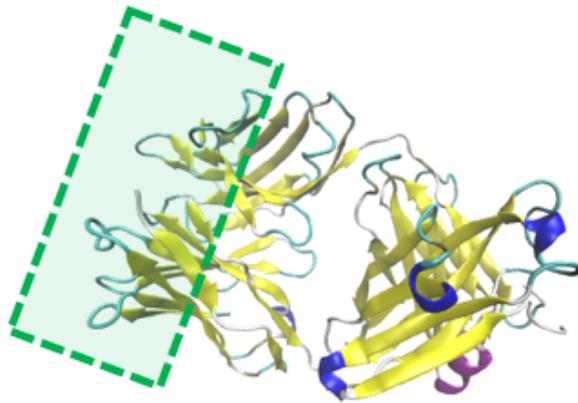
SARS-CoV-2 RBD

- オリジナル株
- ベータ株
- オミクロン株

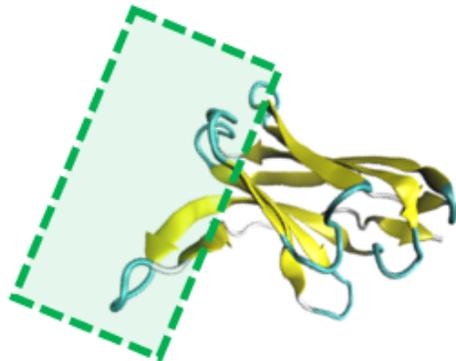


+

通常抗体



VHH



オリジナル株/通常抗体(8種)

1位以内に正解 : 61%
10位以内に正解 : 82%

ベータ株/通常抗体(5種)

1位以内に正解 : 35%
10位以内に正解 : 55%

オミクロン株/通常抗体(5種)

1位以内に正解 : 45%
10位以内に正解 : 65%

オリジナル株/VHH抗体(6種)

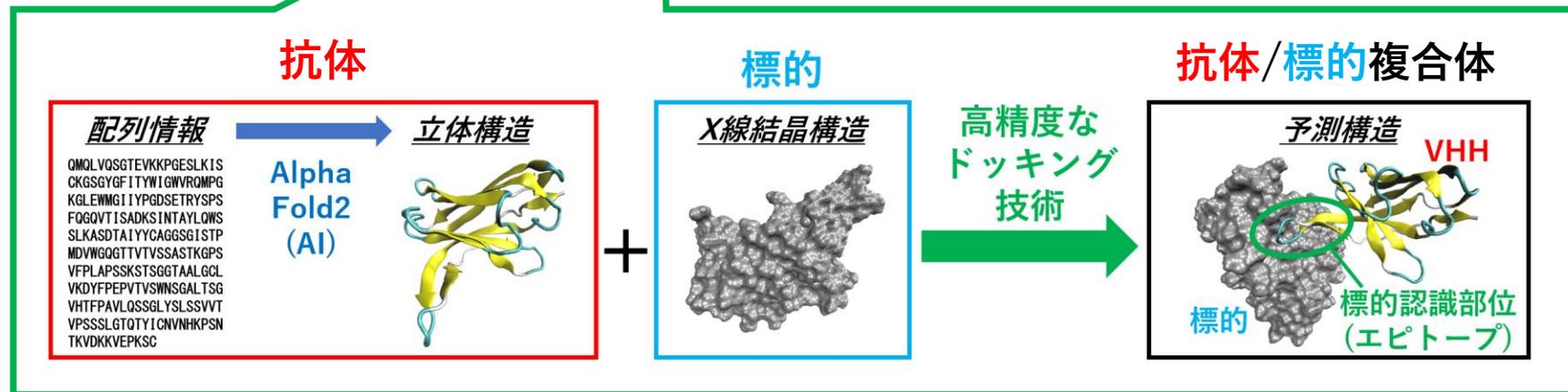
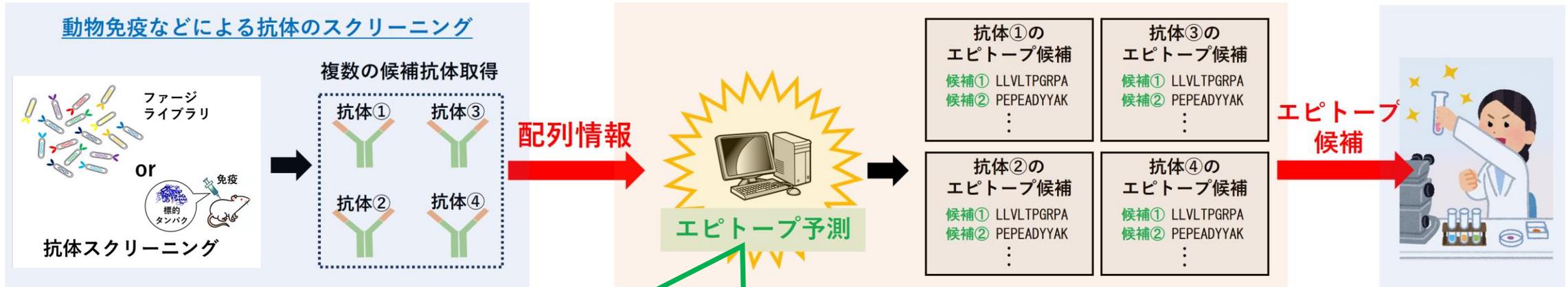
1位以内に正解 : 40%
10位以内に正解 : 70%

エピトープ予測の典型的な流れ(具体例)

製薬企業

我々のエピトープ予測技術

製薬企業



研究開発のステージ・知財のステイタス

■ 研究開発のステージ

タンパク-タンパクドッキングの性能は確認済み (*J. Chem. Theory Comput.* 20 (2024) 5164)
エピトープ予測の**テスト計算**では性能を検証中
エピトープ予測を**実際の医薬品開発のプロセス**での利用実績はまだ無い

■ 知財の出願状況

VIINEC : 特願2022-139395、PCT/JP2023/030775
タンパク-タンパクドッキング: 特願2023-25282、PCT/JP2024/005667

■ 共同研究の状況、企業とのコラボレーション

企業との共同研究が進行中
BioJapanなどに出展しさらなる共同研究のチャンスを探っている

本技術は**申請者の独自技術**を利用するため、他社が同様の計算をするのは困難

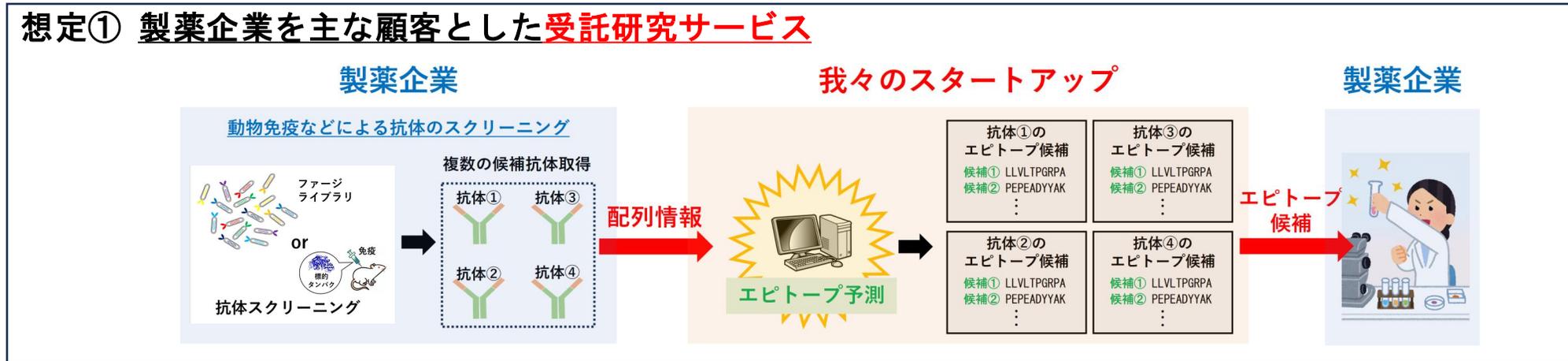


- ✓ タンパク質の**第一原理計算(量子化学計算)**の技術
- ✓ 計算に必要な**ソフトウェア「PAICS」**(←申請者がスクラッチから開発)

ビジネスモデルおよび製品・サービスの概要・特徴

■ 想定している製品やサービスの概要・特徴

想定① 製薬企業を主な顧客とした受託研究サービス



想定② ソフトウェアのライセンス販売

→ライセンス管理の仕組みの構築・マニュアルやチュートリアルを含めたパッケージ化が必要

■ 顧客に対する価値の提供（バリュープロポジション）

エピトープを特定するためのコスト軽減 → 抗体医薬品開発の**コスト軽減**

→ 抗体医薬品開発の**リスク軽減** → 製薬企業における**新規医薬品開発の促進**

市場の概要、市場規模と成長性

■ 市場の概要、ポジショニング

抗体医薬品市場の中で製薬企業に**インシリコ技術**を提供するというポジション
医薬品以外の**抗体利用産業**での技術提供も可能
(診断キット・特定成分の検出、環境モニタリング、機能性材料)

■ 市場規模および成長性

抗体医薬品 世界市場：2022年→約1900億ドル、2030年→5000億ドル（**CAGRは14.1%**）
国内市場：2023年→1兆円超（世界市場でも重要な位置を占める）

インシリコ創薬 世界市場：2020年→約21億ドル、2031年→約65億ドル（**CAGRは13.1%**）
国内市場：2031年→約600億円と推定

■ 競合との優位性（コスト・機能など）

競合 ：人工知能を利用した技術

優位性：人工知能は**予測はできるが理由は説明できない**

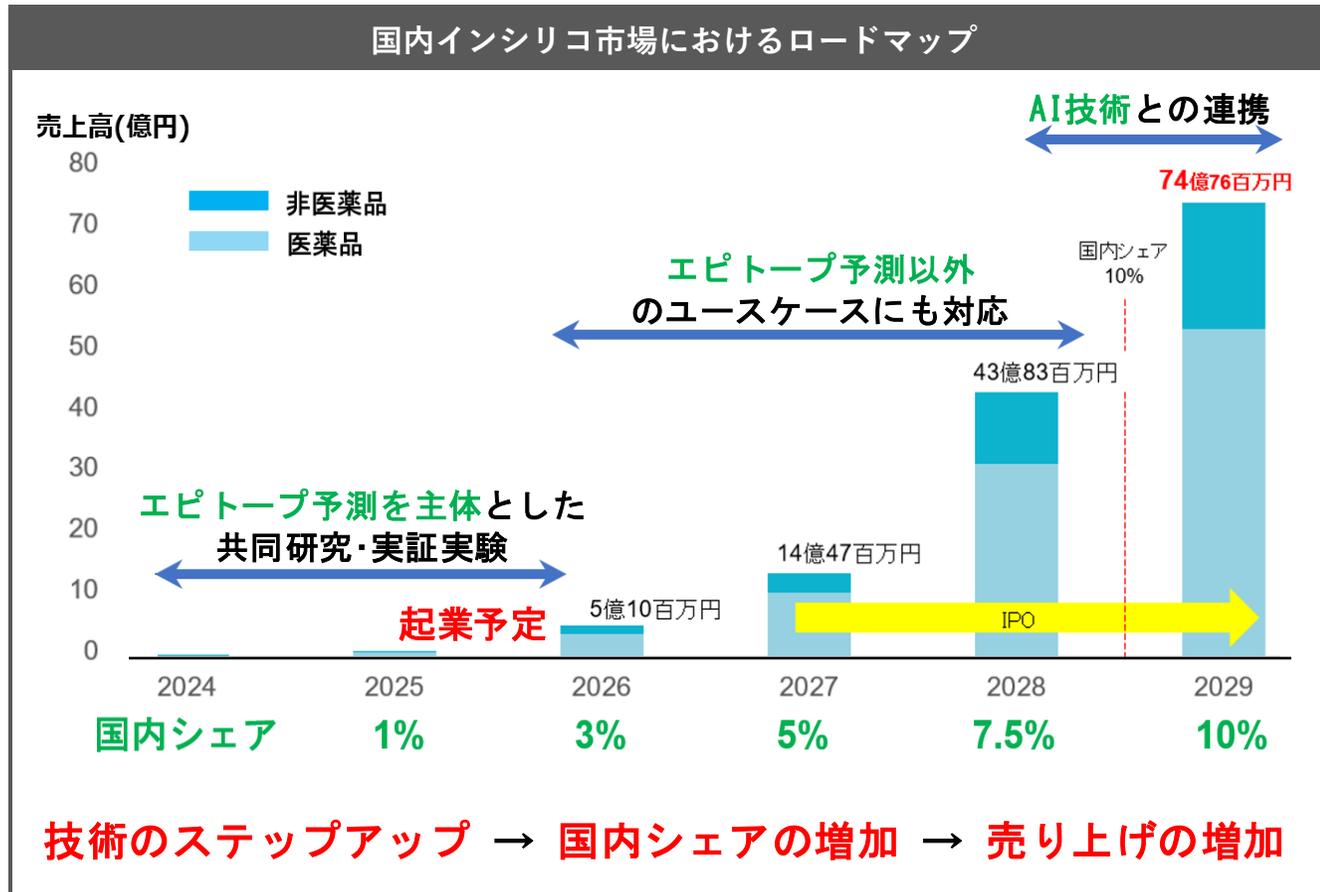
我々の技術は「なぜその予測結果になるのか？」という**物理化学的な理由**を提示可能



研究開発を行う企業にとって有用な情報となる

事業計画

■ 売上計画・収支計画・販売目標など



■ 事業化に向けた活動の概要

① 製薬企業との共同研究の実現

抗体医薬品開発における本技術の有効性を実証するためにも、製薬企業と共同研究を実施

② 市場調査

本プロジェクトでは「**エピトープ予測技術**」**限定した市場調査**を行う

③ 人材育成

製薬会企業との共同研究を提案・推進できる人材、申請者の独自技術を理解・使用できる人材