

イノベーション創発に資する人工知能基盤技術の創出と統合化  
2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

浜田道昭

早稲田大学 理工学術院  
教授

AI アプタマー創薬プロジェクト

## § 1. 研究成果の概要

本研究では、次世代医薬品である RNA アプタマーの創成を効率化する「AI アプタマー創薬」を実現するために、データ駆動型およびシミュレーション駆動型の2つのアプローチの研究を行う。この際には実験グループでのデータ取得・検証を通して AI アプタマー創薬に活用可能な汎用的な技術の確立を行う。

2021 年度はスモールフェーズより研究を行っているデータ駆動型アプローチの高度化および新たにシミュレーション駆動型研究の推進を行った。

早稲田グループでは、データ駆動型アプローチとしてアプタマー配列の確率的生成モデル RaptGen の開発およびプロジェクト内で取得された様々なデータに対する適用研究を行った。RaptGen の手法および評価に関して学術論文としてまとめ、論文誌に投稿を行った。2021 年度より新しく開始したシミュレーション駆動型アプローチでは、基盤となる情報技術として RNA (配列) とタンパク質 (立体構造) の間の結合親和性を RNA 構造予測、ドッキング、構造精緻化手法を用いて予測するパイプラインの開発を行った。

リボミックグループでは、プロジェクトにおける実際の標的としてリボミック社の創薬標的を用いて複数の新しいデータを取得した。一部、試験的にプライマーレス SELEX などの新しいタイプのデータの取得にも挑戦し、解析手法の検討も行った。

東大医科研グループでは、難しい標的である膜タンパク質のモデルとしてデングウイルス様粒子を用いて複数の新しいデータを取得し、感染阻害活性を持つアプタマーを同定する事に加え、既存の中和抗体と相乗的に感染阻害効果を示すユニークな作用機序を持つアプタマーの発見にも成功した。

京大 iPS 研究所グループでは、新規機能性 RNA の発見・デザインによる RNA デバイスの開発を進めた。早稲田グループと共同で、機械学習による新規機能性 RNA (アプタザイム) の生成モデルの開発に成功した。

産総研グループでは、シミュレーション駆動型のアプローチの基盤となる技術として RNA とタンパク質のドッキングの高速化を行った。

### 【研究ビジョン】

次世代医薬品である RNA アプタマーの創成を効率化する「AI アプタマー創薬」を実現し、誰もが必要な薬にアクセスできる世界を実現する。

We will realize “AI aptamer drug discovery” to accelerate the development of RNA aptamers, a next-generation of drugs, and create a world where everyone has access to the drugs they need.

### 【達成状況】

データ駆動型の AI アプタマー創薬に関して、世界に先駆けて RaptRanker (局所配列・構造情報を用いたアプタマー選択) および RaptGen (アプタマー配列の確率的生成モデル) を開発し、人手で試行錯誤的に行われているプロセスの自動化に成功した。これらの技術を実際の創薬標的 (リボミック社の創薬ターゲットおよび難しい標的のモデルケースであるデングウイルス様粒子) に適

用し手法の有効性が確認された。本研究を進めることにより、将来的には今までより圧倒的に短い期間で目的とする疾患ターゲットに対する薬の開発が実現することが期待される。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 浜田グループ

- ① 研究代表者: 浜田 道昭 (早稲田大学 理工学術院 教授)
- ② 研究項目
  1. データ駆動型 AI アプタマー創薬基盤情報技術の開発
  2. シミュレーション駆動型 AI アプタマー創薬基盤技術の開発
  3. 候補アプタマーの予測と提供

### (2) 安達グループ

- ① 主たる共同研究者: 安達 健朗 (株式会社リボミック 探索研究部長)
- ② 研究項目
  1. リボミック創薬事業における創薬標的に対するアプタマー実験データの取得と提供
  2. 人工知能技術で取得されたアプタマーの薬効評価

### (3) 高橋グループ

- ① 主たる共同研究者: 高橋 理貴 (東京大学医科学研究所 特任准教授)
- ② 研究項目
  1. 独自 SELEX 技術を基盤とした膜タンパク質に対するアプタマー実験データの提供
  2. 新規アプタマー解析手法の有効性評価実験

### (4) 齊藤グループ

- ① 主たる共同研究者: 齊藤 博英 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)
  - ② 研究項目
    1. RNA アプタマーの構造情報の取得
    2. RNA アプタマーの細胞内結合能評価
- ・ 汎用的な RNA アプタマー創薬に資する技術の開発

### (5) 亀田グループ

- ① 主たる共同研究者: 亀田 倫史 (産業技術総合研究所 情報人間領域 主任研究員)
- ② 研究項目
  1. シミュレーション駆動型 AI アプタマー創薬基盤技術の開発

### 【代表的な原著論文情報】

1. Keisuke Yamada, Michiaki Hamada, Prediction of RNA-protein interactions using a nucleotide language model, *Bioinformatics Advances*, Volume 2, Issue 1, 2022, vbac023, <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbac023>

2. Mukherjee, S.; Murata, A.; Ishida, R.; Sugai, A.; Dohno, C.; Hamada, M.; Krishna, S.; Nakatani, HT-SELEX based identification of binding pre-miRNA hairpin-motif for small molecule, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, Volume 27, 8 March 2022, Pages 165-174.  
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.11.021>
3. Shitao Zhao, Michiaki Hamada, Multi-resBind: a residual network-based multi-label classifier for in vivo RNA binding prediction and preference visualization, *BMC Bioinformatics* volume 22, Article number: 554 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04430-y>
4. Hitoshi Iuchi\*, Taro Matsutani, Keisuke Yamada, Natsuki Iwano, Shunsuke Sumi, Shion Hosoda, Shitao Zhao, Tsukasa Fukunaga, Michiaki Hamada\*, Representation learning applications in biological sequence analysis, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Volume 19, 2021, Pages 3198-3208