

データ駆動型・AI 駆動を中心としたデジタルトランスフォーメーションによる生命  
科学研究の革新

2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書
------------------

山東 信介

東京大学 大学院工学系研究科

教授

データ駆動型サイエンスによる中分子細胞膜透過性の創造

## §1. 研究成果の概要

本研究では、人工分子の「分子機能・物性」の統合的理解、更には、新たな機能を持つ生体中分子の創製に向けたデータ駆動型研究に挑戦する。具体的には、次世代バイオ医薬、阻害剤としての応用が期待されるペプチド系中分子に着目し、実用化に向けた最大の課題である受動的細胞膜透過を実現する分子物性の解明、予測、及び細胞膜透過能をもつ中分子デザインの実現に挑戦する。特に、多様なペプチドの迅速合成と大規模膜透過評価系の構築、及び分子シミュレーションによるペプチド物性抽出を元に、機械学習を活用した膜透過性予測を研究の中核と位置付ける。

初年度は、基礎課題である「脂質二分子膜-膜透過アッセイ系の構築とMD-機械学習解析」の実現に向け、CREST 研究を展開する上で必要な基盤技術・体制の構築を進めた。具体的には、実験的手法によるデータ構築に向けた下記を主として実施した。

### 1. 脂質二分子膜透過性アッセイ系の構築

脂質膜で上下に区切られたチャンバーと LC-MS を融合した脂質二重膜-透過性測定系の構築を実施した。本システムにおいて、適切に脂質二重膜に対する受動的膜透過性を測定できていることが示唆された。

### 2. 生細胞を用いた膜透過アッセイ系の構築

ペプチドの生細胞膜に対する透過性の計測に向けて、Kritzerらのグループによって報告されたハロタグを利用した細胞膜透過-蛍光アッセイ系の導入を実施した。

### 3. 環状ペプチドの合成と膜透過性評価、構造ダイナミクス解析

合成法の最適化をすすめた。また力場最適化など、環状ペプチドダイナミクス解析プロトコルの確立に向けた研究を実施した。次年度以降の研究展開に有用な基盤を築いた。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 山東グループ

① 研究代表者: 山東 信介 (東京大学 大学院工学系研究科 教授)

② 研究項目

- ・脂質二分子膜透過性アッセイ系の構築
- ・天然／非天然アミノ酸からなる環状ペプチドの合成と膜透過性評価
- ・人工ペプチド膜透過性一並列解析技術の構築
- ・環状人工ライブラリを用いた並列細胞膜透過アッセイ
- ・膜透過分子デザインと膜透過人工ペプチドの創出

### (2) 黒田グループ

① 研究代表者: 黒田 大佑 (東京大学 大学院工学系研究科 講師)

② 研究項目

- ・中分子シミュレーション系の構築と環状ペプチドの物性値算出
- ・High-throughput 中分子配列・構造サンプリング技術の開発と大規模物性データ算出
- ・膜透過分子デザインと膜透過人工ペプチドの創出

### (3) 佐藤グループ

① 研究代表者: 佐藤 一誠 (東京大学 大学院情報理工学系研究科 准教授)

② 研究項目

- ・機械学習による膜透過性予測器の構築
- ・High-throughput 中分子配列・構造サンプリング技術の開発と大規模物性データ算出
- ・膜透過分子デザインと膜透過人工ペプチドの創出