

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「AI アプタマー創薬プロジェクト」

研究終了報告書

研究期間 2021年04月～2025年03月

研究代表者：浜田 道昭
(早稲田大学 理工学術院 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

【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】

AI アプタマー創薬の基礎的な技術の開発: 本プロジェクトでは、AI によるアプタマー配列生成手法の RaptGen が開発されました。その新しさと有用性は評価され、Nature 姉妹誌の Nature Computational Science に掲載されました。また、RaptGen のさらなる改良を進め、頻度情報や構造情報を考慮するなどの手法が開発されました。さらに、RaptGen の普及と創薬の加速を支援するために、GUI の開発も行われました (RaptGen-UI)。これにより、製薬企業などで RaptGen の活用が容易になり、創薬研究の進展が期待されています。これ以外にも、局所構造・配列を考慮したアプタマー配列のランキング手法 RaptRanker、大規模言語モデルを用いた RNA と RNA 結合タンパク質の結合予測手法 RBP-BERT など複数の技術の開発がなされました。

開発した技術の更なる普及を目標として、1 年間研究期間を延長し、RaptGen のユーザインターフェースの開発を実施した。また、SELEX データに対する汎用的な解析パイプラインである RaptCouple の研究開発を行なった。

アプタマーの取得と評価: デングウイルスと SARS-CoV-2 に対するアプタマーの取得に成功しました。具体的には、デングウイルスを標的としたアプタマーの探索に成功し、活性が高いシード分子の最適化を進め今までの分子よりも 200 倍以上高活性のアプタマーの取得に成功しました。また、新たに獲得した SARS-CoV-2 アプタマーのシード化合物の取得と活性評価も達成しました。これらの取得されたアプタマーは医薬品候補としての可能性があります。

次世代の AI アプタマー創薬に向けた基礎研究: さらに将来に向けた研究として、新規機能性 RNA を機械学習により自動生成する RfamGen を開発しました。RfamGen は RNA の機能に重要な構造情報を明示的に考慮することが可能な手法となっています。さらに、必要となる実験を最小限にするために、「シミュレーション駆動型」アプタマー創薬の根幹となる RNA の分子シミュレーション技術の開発も行い、RNA とタンパク質の複合体構造を高精度で行う技術の開発に成功しました。これらの技術をさらに発展させることにより、将来的には最小限の実験でアプタマーの取得が可能となることが期待されます。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 人工知能技術を用いた RNA アプタマー配列の生成 (RaptGen)

概要: 浜田グループで開発している RaptGen の基本手法に関しては、その新しさおよび有用性が評価され Nature の姉妹誌である Nature Computational Science に掲載された。発表後に海外からの問い合わせが複数あり、そのうちの 2 つと国際共同研究を進めている。また、論文に含まれない内容として、頻度情報や構造情報を考慮するなどの RaptGen のさらなる改良を進めている。RaptGen は一般性を有する手法であるため、今後アプタマー創薬基礎研究の発展に寄与すると考えられる。

1 年の追加期間で開発した RaptGen-UI および RaptCouple は、論文としてまとめ現在ジャーナルでの査読中である。

2. 人工知能技術を用いた機能性 RNA ファミリーの生成(RfamGen)

概要: 構造が類似した機能を有する RNA 分子である「機能性 RNA ファミリー」を生成するための手法 RfamGen の開発を行った。特定のターゲットに結合する RNA アプタマーもある種の機能性 RNA と考えられるため、今後アプタマー創薬への応用が期待される。

3. RNA-タンパク質複合体立体構造予測の高精度化

概要: RNA・タンパク質複合体構造中の RNA とタンパク質間に、互いに引きはがす向きに一定の外力を加えた条件下で MD シミュレーションを行なうことにより、高精度で複合体構造を予測する手法の開発を行った。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 抗デングウイルスアプタマーおよび抗 SARS-CoV-2 アプタマーの創出

概要: 高橋グループと安達グループでそれぞれ実証研究を実施し、それぞれ抗デングウイルスアプタマーおよび抗 SARS-CoV-2 アプタマーの創出をおこなった。特に、抗デングウイルスアプタマーは既存のものより 256 倍の活性を有するものが得られており、現在実用化に向けて研究を進めている。

<代表的な論文> *: 責任著者

- Iwano N., Adachi T., Aoki K., Nakamura Y. & Hamada M.*¹, Generative aptamer discovery using RaptGen, *Nature Computational Science* 2, pages378–386 (2022)

概要: アプタマーの生成モデル RaptGen を新しく提案した論文である。RaptGen を用いることで AI を用いたアプタマー生成が初めて実現した。

- Ishida R., Adachi T., Yokota A., Yoshihara H., Aoki K., Nakamura Y., Hamada, M.*¹, RaptRanker: in silico RNA aptamer selection from HT-SELEX experiment based on local sequence and structure information, *Nucleic Acids Res.* Volume 48, Issue 14, 20 August 2020, Page e82.

概要: アプタマーの部分配列および構造情報を用いて実験データからアプタマー候補配列を選択するための新しい手法である RaptRanker を提案した。

- Yamada K, Hamada M.*¹, Prediction of RNA-protein interactions using a nucleotide language model. *Bioinform Adv.* 2022 Apr 7;2(1):vbac023. doi: 10.1093/bioadv/vbac023. PMID: 36699410; PMCID: PMC9710633.

概要: 本論文では BERT-RBP というモデルを提案した。これは、ヒトのリファレンスゲノムに事前に学習された BERT アーキテクチャを応用し、RNA-RBP の相互作用を予測するものである。私たちのモデルは、154 の RNA 結合タンパク質 (RNA binding proteins: RBPs) の eCLIP-seq データを使用して、最先端の予測モデルを上回った。さらに学習されたモデルの詳細な分析により、BERT-RBP が配列情報のみに基づいて、トランскriプト領域のタイプと RNA の二次構造の両方を認識できることが明らかにした。

- Sumi S, Hamada M*, Saito H*. Deep generative design of RNA family sequences. *Nat Methods.* 2024 Mar;21(3):435-443. doi: 10.1038/s41592-023-02148-8. Epub 2024 Jan 18.

概要: 本論文では保存した配列・構造情報を考慮して機能 RNA ファミリーを生成する AI 手法 RfamGen の提案を行った。

- Adachi T*, Nakamura S, Michishita A, Kawahara D, Yamamoto M, Hamada M, Nakamura Y. RaptGen-Assisted Generation of an RNA/DNA Hybrid Aptamer against SARS-CoV-2 Spike Protein. *Biochemistry.* 2024 Mar 8. doi: 10.1021/acs.biochem.3c00596. Epub ahead of print.

概要: 本論文では RaptGen を用いて SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に結合するアプタマー配列の探索を行った。

§ 2 研究実施体制

(1)研究チームの体制について

グループ名	研究代表者または主たる共同研究者氏名	所属機関・部署・役職名	研究題目
浜田 グループ	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
安達 グループ	安達 健朗	リボミック・探索研究部・部長	人工知能アプタマー創製技術の検証と人工知能技術を活用した医薬品候補アプタマー創製
高橋 グループ	高橋 理貴	東京大学・医科学研究所・特任准教授	膜タンパク質を標的としたアプタマー実験データの提供と新規アプタマー解析手法の検証実験
齋藤 グループ	齋藤 博英	京都大学・iPS細胞研究所・教授	アプタマーの構造情報の取得と細胞内結合能評価
亀田 グループ	亀田 優史	産業技術総合研究所・人工知能研究センター・主任研究員	シミュレーション駆動型AIアプタマー創薬技術の開発

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について