

量子インスパイアード最適化ソリューション SQBM+™の計算創薬への適用

Application of SQBM+™ Quantum-Inspired Optimization Solution to Computational Drug Discovery

高島 和輝 TAKABATAKE Kazuki 木村 圭一 KIMURA Keiichi 岩崎 元一 IWASAKI Motokazu

創薬分野は、投資コストの削減と、開発プロセスをより効率的に進めることが求められており、量子コンピューターの有望な適用分野の一つである。

東芝デジタルソリューションズ(株)は、(株)Revorfと共同で、量子インスパイアード最適化ソリューションSQBM+™を用いることで、タンパク質のアロステリック制御を従来手法に比べてより高精度に予測する計算創薬の手法を開発した。これにより、創薬が困難であったタンパク質を創薬対象とすることが可能になり、従来は治療が難しいとされていた疾患に対しても医薬品開発の可能性を広げることができる。今後、in vitro実験(試験管や培養器内での実験)による実証を行い、創薬プロセスでのこの手法の有効性を検証する。

In the area of drug discovery, quantum computing technologies hold promise as a means of reducing the investment costs and promoting the efficiency of drug discovery processes.

Toshiba Digital Solutions Corporation, in cooperation with Revorf Co., Ltd., has developed a computational drug discovery method to predict the allosteric regulation of proteins with higher accuracy compared with conventional methods. The newly developed method uses SQBM+™, a quantum-inspired optimization solution based on the Simulated Bifurcation Machine (SBM). This method caters to the demand for the application of proteins that have been considered difficult to target in drug discovery up to now, in order to expand the possibilities of pharmaceutical development for difficult-to-treat diseases. As the next step, we are working toward verification of the effectiveness of this method in drug discovery processes through in-vitro experiments.

1. まえがき

東芝デジタルソリューションズ(株)は、量子インスパイアード最適化ソリューションSQBM+™の最初に取り組むべき有力な適用分野として、金融・創薬・化学を選定し、適用事例の創出に尽力している。その一環として、2021年の東芝イノベーションプログラムにおいて、創薬スタートアップ企業である(株)Revorf及びアヘッド・バイオコンピューティング(株)の参加を得て、アロステリック創薬^(注1)へのSQBM+™の適用に取り組んだ⁽¹⁾。

ここでは、その概要と、今後の展望について述べる。

2. 量子関連技術の創薬分野への適用

量子コンピューターの有望な適用分野の一つとして、創薬がある⁽²⁾。新薬が市場に投入されるまでに、基礎研究から、非臨床試験、臨床試験、承認・販売というプロセスで10年単位の時間を要し、この間の投資金額は膨大である。これをより効率的に進めるために、IT(情報技術)による支

援が求められている。量子コンピューターは、本格的に使われるようになる2035年から2050年の間に、ITによる創薬の支援で400～800億ドルの付加価値を生むと見込まれている。現在は、量子化学シミュレーションや、分子の安定性予測などが考えられており、創薬候補の選択や、有害作用の特定、個別化医療などへの応用が期待される。

3. アロステリック創薬へのSQBM+™の適用

アロステリック創薬では、標的タンパク質に特異的に作用する薬剤を創出することが可能であり、活性部位の構造から創薬の対象として適さないと言われていたタンパク質を、創薬の対象の候補として見いだせることが特長である。一方で、動的な構造を取るアロステリック制御部位の同定には膨大な数のin vitro実験が必要であり、これを計算によって代替する手法の確立がアロステリック創薬の最重要課題となっていた。アロステリック制御部位を計算で同定する既存手法としては、分子動力学法⁽³⁾や、タンパク質の3次元構造をネットワークモデルとして表現し予測する手法⁽⁴⁾などがあるが、前者は計算コストが非常に大きく、後者は予測精度が不十分であった。

(注1) タンパク質の活性部位ではない領域による機能調節がアロステリック制御であり、この制御機構に着目した創薬技術。

これを解決するために、SQBM+™を用いて高精度にアロステリック制御を予測する手法を開発した(図1)。その手順は次のとおりである。①タンパク質の立体構造からアミノ酸残基間の相互作用を反映したグラフを構築する。アロステリック制御は、アロステリック制御部位に対する入力シグナルの活性部位への伝達としてモデル化し、その伝達経路(アロステリック経路)を予測する。②アロステリック経路の可能性を示す関数を定義し、これを最大化する組み合わせ最適化問題を設計する。③組み合わせ最適化問題をSQBM+™で解き、その結果からアロステリック制御に影響を与えるアミノ酸残基を予測する。

この手法を用いてアロステリック制御を予測した一例として、細胞のがん化に大きく関与するタンパク質であるKRASの結果を示す(図2)。KRASはI36残基を中心とした活性部位でエフェクター分子と反応し、細胞増殖などのシグナルを伝達する。この反応はV14残基を中心とした領域によりアロステリック制御されているが、野生型KRASのG12残基

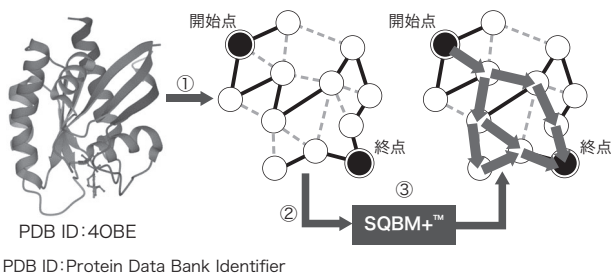


図1. アロステリック制御の予測の流れ

タンパク質からグラフを構築し、グラフ上にモデル化されるアロステリック制御をSQBM+™で予測する。

Flow of processes to predict allosteric regulation of protein

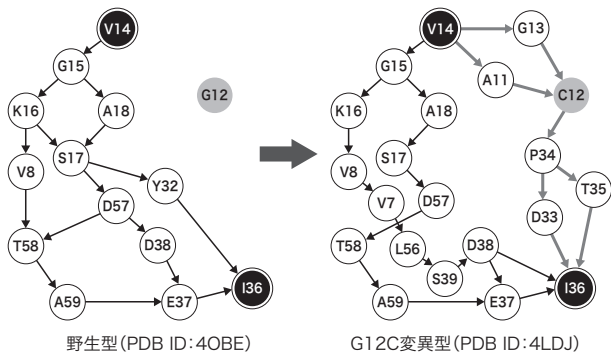


図2. アミノ酸変異によるアロステリック制御機構の変化

一部のアミノ酸が変異した右の構造では、変異前には見られなかったアロステリック制御が発見された。

Change in allosteric regulation caused by amino acid mutation

がシステインに変異すると(G12C変異)、このアロステリック制御に変化が生じ、細胞のがん化を引き起こすことが実験的に知られている⁵⁾。図2ではG12C変異によって変異残基(C12)を通る新しいアロステリック経路(図中太線)が検出されており、上述した既知のアロステリック制御の変化と矛盾しない予測結果が導出された。

ほかにも、複数のタンパク質に対して同様の予測を行い、この手法の有用性を確認した。

4. あとがき

SQBM+™を用いた計算による、アロステリック制御の予測の可能性を検証した。今後、これまでアロステリック制御が十分研究されていない新たなタンパク質を対象に、この手法による予測をin vitro実験で検証して有効性を確認し、より高度な予測ができるよう計算手法の高度化に取り組んでいく。

文献

- (1) 東芝デジタルソリューション. 量子インスパイアード最適化ソリューション「SQBM+™」を活用し、計算創薬への適用技術を検証 ～新たなアロステリック制御予測技術で創薬ターゲットの大幅な拡大を目指す～. ニュースリリース. <<https://www.global.toshiba/jp/company/digitalsolution/news/2022/0627.html>>, (参照 2022-08-01).
- (2) Boston Consulting Group. What Happens When ‘If’ Turns to ‘When’ in Quantum Computing? <<https://www.bcg.com/ja-jp/publications/2021/building-quantum-advantage>>, (accessed 2022-08-01).
- (3) Goncarenco, A. et al. SPACER: server for predicting allosteric communication and effects of regulation. *Nucleic Acids Research*. 2013, **41**, p.266–272.
- (4) Wang, J. et al. Mapping allosteric communications within individual proteins. *Nature Communications*. 2020, **11**, p.1-13.
- (5) Santos, E. et al. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*. 1984, **223**, p.661–664.



高島 和輝 TAKABATAKE Kazuki
東芝デジタルソリューションズ(株)
ICTソリューション事業部 新規事業開発部
Toshiba Digital Solutions Corp.



木村 圭一 KIMURA Keiichi, Ph.D.
(株) Revorf
博士(工学)
Revorf Co., Ltd.



岩崎 元一 IWASAKI Motokazu
東芝デジタルソリューションズ(株)
ICTソリューション事業部 新規事業開発部
情報処理学会会員
Toshiba Digital Solutions Corp.