

課題名(タイトル):

Development of HPC/AI-Driven Platform Technologies for Next-Generation Pharmaceutical Development

利用者氏名:

○Ma Biao(1)

理研における所属研究室名:

(1) 計算科学研究センター HPC/AI 駆動型医薬プラットフォーム部門 バイオメディカル計算知能ユニット

1. 本課題の研究の背景、目的、関係する課題との関係
バイオメディカル計算知能ユニットおよび AI 創薬連携基盤ユニットでは、HPC(高性能計算)と AI 技術を統合し、生命科学・創薬・医療分野における高度なシミュレーション基盤の構築を進めている。本研究はその一環として、がん免疫療法に用いる T 細胞受容体(TCR)の機能特性と構造的基盤を、計算科学的手法により高精度に解析することを目的とする。

特に、肺がん患者由来の KK-LC-1 特異的 TCR を対象に、実験データと分子動力学(MD)シミュレーションを統合することで、TCR-pMHC 相互作用の安定性、結合自由エネルギー、構造ダイナミクスを詳細に評価する。これにより、TCR-T 免疫療法に適した TCR の選択指針を確立し、将来的には HPC と AI を組み合わせた免疫受容体設計プラットフォームの構築につなげる。

2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究では、KK-LC-1 特異的 TCR と HLA-B*15:01/ペプチド複合体(pMHC)の結合様式を解析するため、構造モデリングおよび分子動力学(MD)シミュレーションを実施した。まず、TCRmodel2 を用いて TCR-pMHC 複合体構造を予測し、最も信頼度の高いモデルを選択した。MD シミュレーションには GROMACS 2021.1 を使用し、力場には Amber ff99SB-ILDN を適用した。pH 7.0 における主要プロトン化状態を割り当てた後、約 21,000 個の TIP3P 水分子で溶媒化し、150 mM NaCl により電荷中和を行った。静電相互作用は Particle Mesh Ewald 法(カットオフ 10 Å)、van der Waals 相互作用は 10 Å で打ち切り、結合長は P-LINCS により拘束した。

エネルギー最小化後、重原子を拘束した状態で NVT お

よび NPT アンサンブルにて各 100 ps の平衡化を行った。続いて、298 K・1 bar の条件下で、速度再スケーリング法による温度制御および Parrinello-Rahman 法による圧力制御を用い、タイムステップ 2 fs で 5 系列の独立した 50 ns の本計算を実施した。

結合自由エネルギー(ΔG_{bind})は、AMBER Tools 24 の MMPBSA.py を用いて MM-PBSA および MM-GBSA 法により算出した。各 50 ns の軌跡から 100 構造を等間隔で抽出し、気相エネルギー差(ΔE_{gas})および溶媒和自由エネルギー(ΔG_{solv})を評価した。エントロピー項($T\Delta S$)は、同軌跡から抽出した 5 構造を用いて準調和近似により推定した。イオン強度は 150 mM に設定した。

3. 結果

KK-LC-1 特異的 TCR 4 種について、TCRmodel2 による構造モデル化と GROMACS を用いた MD シミュレーションを実施し、pMHC との結合安定性を比較した。

5 系列の独立した 50 ns シミュレーションにより、TCR-pMHC の水素結合ネットワーク、相互作用エネルギー、構造揺らぎ(RMSF)などのダイナミクス指標を取得した。

MM-PBSA/GBSA による結合自由エネルギー解析の結果、TCR2 が最も低い ΔG_{bind} を示し、実験で観察された高い細胞傷害活性・NFAT 活性と一致した。

TCR2 は HLA $\alpha 1/\alpha 2$ ヘリックスおよびペプチドに対して対称的かつ短距離の水素結合ネットワークを形成し、これが高い結合親和性と抗腫瘍活性の構造的基盤であることを明らかにした。

計算科学的解析により、TCR の機能差を説明する構造的要因を定量的に示し、TCR-T 免疫療法における TCR 選択の合理的基盤を提供した。

4. まとめ

本研究では、HPC を活用した MD シミュレーションと自由エネルギー解析を通じて、KK-LC-1 特異的 TCR の機能差を生み出す構造的要因を明確にした。特に、TCR2 の高い抗原応答性は、pMHC との安定した相互作用ネットワークと低い結合自由エネルギーに支えられていることが示された。これらの成果は、TCR-T 免疫療法における TCR 選択の科学的根拠を提供するとともに、HPC と AI を統合した免疫受容体設計プラットフォームの構築に向けた重要な知見となる。

5. 今後の計画・展望

今回得られた TCR-pMHC 相互作用の構造基盤をもとに、AI モデル(例:深層学習ベースの親和性予測モデル)と統合し、TCR の機能性を事前予測するシステムの開発を進める。

より長時間スケールの MD シミュレーションや、メタダイナミクスなどの拡張サンプリング法を導入し、TCR-pMHC の結合・解離過程の自由エネルギー地形を解析する。

実験データ(細胞傷害活性、NFAT 活性、pMHC 安定性など)と計算データを統合し、TCR の最適化設計に向けたフィードバックループを構築する。

将来的には、HPC と AI を組み合わせた「免疫受容体設計プラットフォーム」を確立し、がん免疫療法における個別化 TCR 選択や新規 TCR の de novo 設計へ応用する。

2025 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. Fukushima, Y., Wang, Y., Yada-Makino, Y., Komuro, H., Demachi-Okamura, A., Sugita, Y., Okamoto, T., Ishihara, H., Mizuta, R., Sun, Y., Matsui, T., Araki, M., Biao, M., Okuno, Y., Masago, K., Yamaguchi, R., Guo, Z., Onoguchi, K., Yamashita, Y., . . . Muraoka, D. (2025). Functional and structural analysis of KK-LC-1-specific T cell receptors from patients with lung Cancer for immunotherapy. *Cellular Immunology*, 419, 105059. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2025.105059>