

FMO創薬コンソーシアムにおける産学官連携



研究ノート

福澤 薫*

Industry-government-academia collaboration in the FMO Drug Design Consortium

Key Words : Drug discovery, Fragment molecular orbital method, Molecular recognition

FMO創薬コンソーシアムとは

FMO創薬コンソーシアム(FMODD)は、日本発の理論手法であるフラグメント分子軌道(FMO)法[1]に基づいたインシリコ創薬技術の開発と実用化を目的とし、High performance computing infrastructure(HPCI)と呼ばれる全国のスパコンネットワークシステムを活用して、2015年度から活動を行っている[2]。筆者は設立当初から代表を務めており、2023年3月末時点でアカデミア24機関、製薬企業15社、IT企業6社が参画し、約120名の創薬研究者が「富岳」を始めとするスーパーコンピュータを用いたインシリコ研究を行い、タンパク質-リガンドの結合活性予測、結合特異性の評価、分子間相互作用に基づく化合物の設計等において成果が得られている(図1)。活動開始当初は、1年間で500構造のタンパク質複合体のFMO計算を実施することを目標に掲げたが、ノウハウの蓄積とFMO自動化プロトコル[3]などの基盤整備などを経て、既に数万構造のFMO計算を実施済みである。また、これらの計算結果を収載した「FMOデータベース(FMODB)」[4]は、分子構造や計算結果の入出力ファイルを含むすべてのデータの公開と、web interfaceを用いた簡易解析の機能を有している。

FMODDにおける産学官連携では、明確に役割を分けることはできないが、大まかには、創薬ター

ゲットの選定や創薬現場におけるニーズの洗い出しを「産」、創薬基盤の構築を「官」、各テーマの実施や先端研究および教育を「学」で行い、相互が密接に連携をしている。日本全国から参加している研究者が、研究に必要なソフトウェアやデータの共有をHPCI上で行い、産学官を問わずメンバー間の技術移転や一般向けの普及活動に幅広く行っている。特にメンバーの半数を占める学生や若手研究者の育成に力を入れており、講習会や勉強会、夏の学校などを定期的に開催している。

FMO法に基づくスパコン創薬

分子の電子状態を考慮する量子化学計算は、高精度手法であるものの、膨大な計算資源を必要とするために、一般ユーザーにはハードルが高い。そのため、FMO法の出現以前は、タンパク質全体の量子化学計算を実用化することはほぼ不可能であった。FMO法は、1999年に当時大阪府立大学の北浦和夫教授(現大阪大学招へい教授)によって開発された手法であり[1]、タンパク質などの生体高分子をアミノ酸残基などの「フラグメント」に分割し、フラグメントモノマーやフラグメントダイマーの電子状態を周辺からの環境静電ポテンシャルを考慮しながら計算して再構築することで、分子全体の電子状態を得ることができる。分子の全エネルギーと同時に、フラグメント間の相互作用エネルギー(Inter-fragment interaction energy; IFIE)を網羅的に得ることができる。すなわち、FMO法は、タンパク質や核酸複合体の定量的な相互作用解析に役立つ、日本独自かつ世界最高性能の手法である[2]。

FMODDの活動を開始した初期の研究では、スーパーコンピュータ「京」を用いて、キナーゼや核内受容体などの各種創薬ターゲットタンパク質に対して、Protein Data Bank(PDB)で公開されている



* Kaori FUKUZAWA

1971年10月生まれ
立教大学大学院 理学研究科 化学専攻
博士後期課程 単位取得退学(2000年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科
教授 博士(工学)(東京大学, 2001年)
専門/量子化学、計算生命科学、インシリコ創薬
TEL : 06-6879-8240
FAX : 06-6879-8242
E-mail : fukuzawa-k@phs.osaka-u.ac.jp

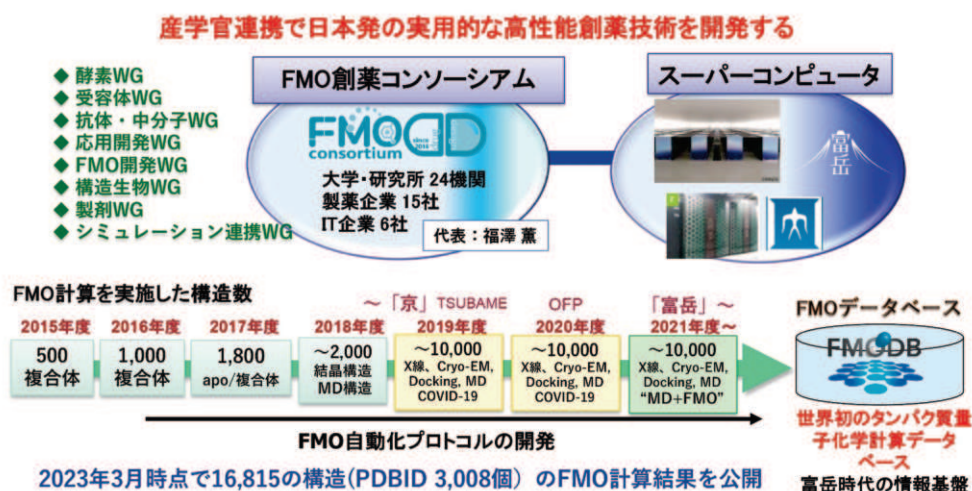


図1 FMO創薬コンソーシアムによる、スーパーコンピュータを活用したFMO創薬技術の開発(2023年3月末時点の体制)

リガンド複合体のX線結晶構造を用いたFMO計算を実施し、ChEMBLで公開されているIC₅₀などの活性値を参考にして、タンパクリガンドの結合性予測や結合特異性の評価などで成果を挙げてきた。2017年からはAMEDの創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業(略称: BINDS) [5]に参画し、理化学研究所の本間光貴博士らとともにインシリコユニットにおける創薬支援を開始した。支援依頼者である構造生物学者と連携することで、PDB登録前の構造に対するFMO計算を実施できる機会に恵まれ、実験的な構造解析とFMO相互作用解析を合わせた研究が進むようになった[6-8]。但しそれらは、結晶構造解析の座標そのものを用いた「静的構造」に対する計算であったため、本来のターゲットである生体環境下におけるタンパク質の構造の揺らぎを考慮した「動的解析」への期待が高まるようになった。そこで「京」の終盤であった2019年頃から古典分子動力学(MD)計算を用いた構造サンプリングとFMO計算の連携による動的相互作用解析(MD+FMO解析)を開始したが、静的構造評価法と比較して100倍程度の計算量を必要とするのが難点であった。ところが2021年度からスーパーコンピュータ「富岳」の一般利用が可能になると、100倍の壁が一気に解消されて現実的な時間での解析が可能となった。こうして、分子複合体の生体内での構造揺らぎを加味することで、局所安定化構造では説明のできなかった相互作用の強弱[9]や活性値の予測[10]がより高精度にできるようになった。

2023年現在、FMOODでは、MD+FMO解析を標準的に利用することができており、多くの事例研究において生命現象の理解と実験との連携が進んでいる。

FMOデータベースと構造生物学との連携

FMOODを中心に実施された膨大なFMO計算結果データは、順次、FMO DB [3,4]に登録して、計算を専門としない研究者でも活用できるようになっている(<http://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>)。FMO DBの開発は、理化学研究所の本間光貴チームリーダーのグループを中心に進められており、2019年2月に世界初のタンパク質の量子化学計算データベースとして一般公開を開始し、2023年3月時点で16,815構造(PDBID数では3,008構造)の計算結果が公開されている(図2)。また並行して、FMO自動化プロトコル[3]の開発を進めており、PDB構造が得られればすぐにFMO計算できる環

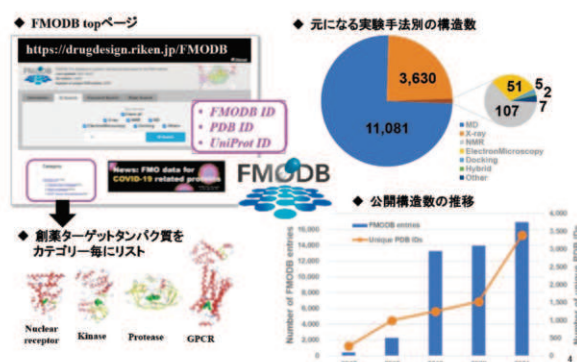


図2 FMOデータベース(FMO DB)

境が整っている。その活用例として、COVID-19 関連タンパク質への取り組みが挙げられる。2020 年にパンデミックが発生して以来、PDB から次々に公開される実験構造に追従して順次 FMO 計算を実施し、2020 年 4 月から専用ページを開設して公開を開始した。世界中の研究者が利活用できる構造解析の基盤データとして、現時点で 886 構造の計算結果が公開されている [11]。

FMODB では、各構造には固有の ID (FMODBID) が付与されており、用いた PDB 構造の PDBID との照合ができるようになっている。また各 PDB 構造に対する計算結果に加えて、MD サンプリング構造やドッキング構造に基づく FMO 計算データも格納されている。FMODB の web インターフェイスは簡易解析機能を有し、相互作用エネルギーグラフが誰でも気軽に作成できるようになっている。また処理済みの PDB ファイルを含む計算の入出力ファイルのダウンロードも可能であり、さらに独自開発の可視化ソフトウェアである BioStation Viewer [12] を用いれば、詳細解析までを全て無償で行うことができる。FMO 解析は構造生物学との相性が良く、最近では構造生物学者と連携した構造精密化にも取り組んでいる [13]。

おわりに

量子論に基づく FMO 計算は、タンパク質や核酸等の生体高分子に対する実験的な構造解析によって得られた「座標情報」に定量的な「相互作用情報」を加えることができる。これによって構造生命科学への理解が深まるとともに、創薬分子設計をするうえでヒントが得られるため、計算科学者ばかりでなく、構造生物学者や創薬化学者に是非 FMO 法を活用していただきたいと考えている。また実験構造から発展させて、ドッキングや MD 計算を用いたバーチャル解析による結合性予測や機能予測も可能になってきている。

FMODD は 2023 年 4 月から第 4 期 (3 年間) の活動を開始したばかりである。基盤整備が主流であった第 3 期までの活動から一歩進んで、製薬企業

と連携したより実践的な創薬テーマの推進や、タンパク質-タンパク質相互作用や核酸などの新規創薬モダリティへの対応などを進めて行く予定である。また日本蛋白質構造データバンク (PDBj) と連携して FMODB の構造生物学のデータベースとして発展させ、さらには FMODB を情報基盤とした相互作用や活性値の AI 予測、FMO-AI 力場の構築などを目指して、実用的な創薬技術開発をさらに発展させていきたい。FMODD への参加費は無料であり、計算科学者・実験科学者を問わず、創薬研究に携わる意欲的な研究者の参加を歓迎している。

参考文献

- 1) K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada et al. *Chem. Phys. Lett.* 313, 701–706 (1999).
- 2) “Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method” ed. by Y. Mochizuki, S. Tanaka and K. Fukuzawa, Springer Nature (2021).
- 3) C. Watanabe, H. Watanabe, Y. Okiyama et al, *CBI Journal*, 19, 5–18 (2019).
- 4) D. Takaya, C. Watanabe, S. Nagase et. al., *J. Chem. Info. Model.*, 61, 777–794 (2021).
- 5) <https://www.binds.jp/>
- 6) S. Iwasaki, W. Iwasaki, M. et al: *Molecular Cell*, 73, 1 (2018).
- 7) K. Takeuchi, Y. Ikeda, et al: *Structure*, 30, 1 (2022).
- 8) K. Koiwai, K. Inaba, K. Morohashi, et al: *J. Biol. Chem.* 295, 7154–7167 (2020).
- 9) R. Hatada, K. Okuwaki, Y. Mochizuki, et. al: *J. Chem. Info. Model.*, 60, 3593–3602 (2020).
- 10) K. Takaba, C. Watanabe, A. Tokuhisa, et. al; *J. Comp. Chem.*, 43, 1362–1371 (2022).
- 11) K. Fukuzawa, K. Kato, C. Watanabe et al: *J. Chem. Inf. Model.* 61, 4594 (2021).
- 12) <https://fmodd.jp/biostationviewer-dl/>
- 13) 福澤薫, 渡邊千鶴, 加藤幸一郎, 日本結晶学会誌 Vol.65, 17–25 (2023).