



FMO法とスパコンを活用した創薬プラットフォームの構築 —量子化学計算に基づく創薬基盤の構築—

研究・開発機関 : 星薬科大学、理化学研究所、FMO創薬コンソーシアム
 利用施設 : スーパーコンピュータ「京」などHPCI
 計算規模 : 36～240ノード利用で5～24時間程度
 利用ソフトウェア : ABINIT-MP、BioStation Viewer

Before

- フラグメント分子軌道法(FMO法)によって、タンパク質の電子状態を知るための量子化学計算が可能になりました。
- その結果、コンピュータを駆使した創薬手法であるインシリコ創薬への適用可能性が示唆されましたが、大規模な計算には至っていませんでした。

After

- FMO法とスパコンを活用して、数千構造のタンパク質複合体の量子化学計算を実施しました。
- この結果は、活性値の高精度予測やヒット化合物の最適化、新規化合物の提案、ターゲット選択性の評価などの成果に繋がっています。
- 得られた膨大な計算結果をFMOデータベースとして整備し、一般に公開し創薬研究に利用していただけるようになりました。

背景と目的

創薬研究において、医薬品と受容体タンパク質の形状や静電的な相補性(鍵と鍵穴の関係)に着目して薬物としての作用を予測する分子設計手法が広く用いられています。しかし、分子の形状や表面の静電荷だけではうまく説明できないような、わずかな官能基(特徴的な原子の集団)の変化によって魔法のように薬物の作用が向上することがあります。そこには電子の効果が働いていると考えられます。

フラグメント分子軌道(FMO)法は、約20年前に北浦和夫教授によって提案され、タンパク質の電子状態を効率よく高精度で計算できる量子化学計算手法として創薬分子設計への応用が期待されています。特にフラグメント(小さな断片)間の相互作用エネルギーとその性質を定量的に評価できるため、薬物と受容体のアミノ酸フラグメントとの相互作用を数値化し、水素結合、ハロゲン結合、CH/π結合、π-π相互作用などを含む精密な分子設計に用いることができます(図1:赤が静電相互作用によって安定化、緑が分散相互作用によって安定化する部分を表しています)。

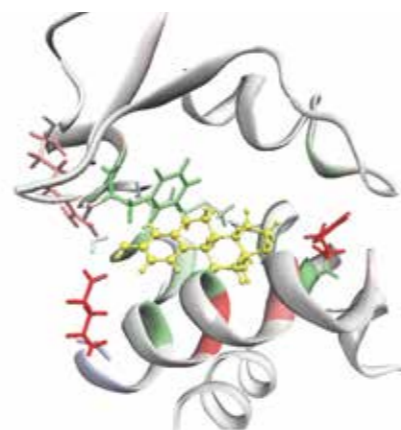


図1 FMO計算によるリガンド(黄色)とタンパク質との相互作用解析

このFMO法を創薬現場で実用的な創薬手法として発展させるために、2014年末に産学官連携の「FMO創薬コンソーシアム(FMODD)」(注記)が設立されました。現時点でアカデミア15機関、製薬企業14社、IT企業4社が参画し、100名を超えるメンバーが協力して研究活動を行っています。

■ 利用成果

FMODDでは、2015年度からスーパーコンピュータ「京」の産業利用課題「HPCIを活用したFMO創薬プラットフォームの構築」(研究代表者:福澤薫)を継続しています(図2)。これまでに、「京」の1,300万ノード時間積以上を利用して、数千構造のタンパク質複合体のFMO計算を実施しました。

その結果、核内受容体やキナーゼ、プロテアーゼ、タンパク質-タンパク質間相互作用等の重要な創薬ターゲットに対して、活性値の高精度予測やヒット化合物の最適化、新規化合物の提案、ターゲット選択性の評価などの成果に繋がっています。また、古典分子動力学(MD)計算との連携方法の検討やFMO自動計算ツールの開発、FMO法の基礎研究などを行っています。

さらに、蓄積された膨大な計算結果データをFMOデータベース(注記)として整備しており(図3)、2019年2月から一般公開を開始しました。将来的には構造生物学のデータベースと連携し、計算科学を専門としない創薬研究者でも気軽に使える、創薬研究に必須な情報基盤になると期待されます。

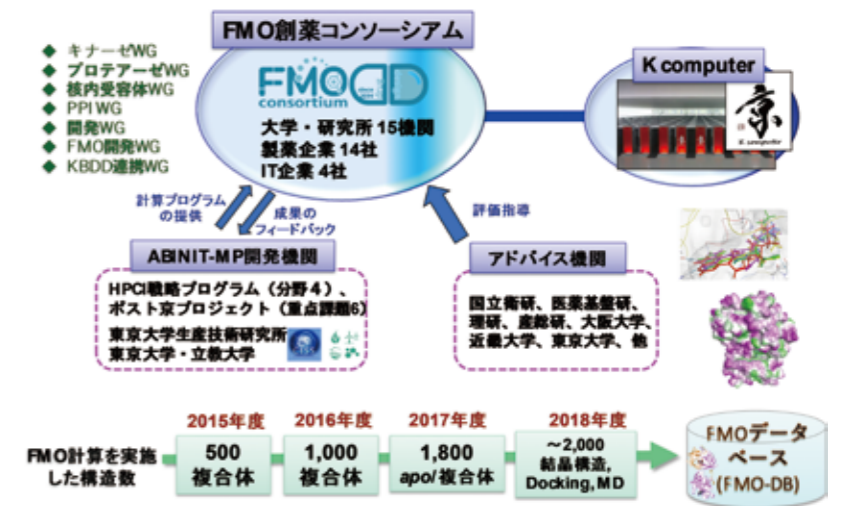


図2 FMO創薬コンソーシアムによるHPCIの利用

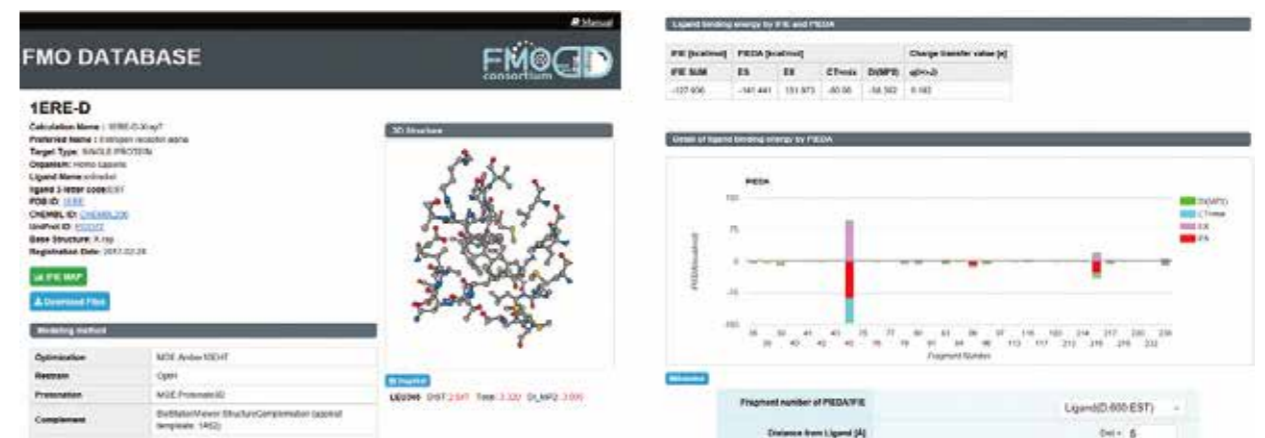


図3 FMOデータベースの表示例

注記) FMO創薬コンソーシアム : <http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/fmodd/>
 FMOデータベース : <http://drugdesign.riken.jp/FMODD>