



# 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 ～生体環境を模したシミュレーションやタンパク質の網羅的量子化学計算～

研究・開発機関 : 大阪大学、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「富岳」、[SQUID]、[TSUBAME] などHPCI  
 計算規模 : 8～384ノード利用で1～24時間程度  
 利用ソフトウェア : ABINIT-MP、BioStation Viewer、GROMACS、MOE、Autodock Vina

## Before

- 計算機を駆使した創薬（新しい薬を作ること）手法であるインシリコ創薬において、タンパク質の量子化学計算が可能なフラグメント分子軌道（FMO）法の活用が進められてきました。
- 「京」の時代には、静的な結晶構造に基づいた計算が行われていましたが、実験の環境や精度に依存してしまう問題がありました。

## After

- 「富岳」の時代になり、古典分子動力学法とFMO法を組み合わせた、生体環境に近い計算ができるようになりました。
- インシリコ創薬研究において、化合物スクリーニングの高速化、活性予測性能の向上、AIを援用した新規化合物の提案など、探索研究プロセスの精度が飛躍的に向上しています。

## 背景と目的

創薬の初期段階の研究では、薬の候補化合物（リガンド）と体内のタンパク質の相互作用を評価することが重要になります。現在、最も精度が良いとされている量子化学計算では、分子の電子状態を分析することで相互作用を数値化して理解できます。私たちは日本で開発された量子化学計算手法であるFMO法に基づいて、タンパク質や核酸などの生体分子がどのように働くかを明らかにし、生命現象の解明や創薬分子設計につなげる研究を行っています。また、FMO法の創薬現場での実用化を目指した産学官連携の「FMO創薬コンソーシアム」を運営し、創薬方法論の開発と共に、スパコン利用の成果を集約した「FMOデータベース（FMO DB）」を構築し公開しています。

私たちが研究を開始したスーパーコンピュータ「京」の時代（2015年）には、薬とタンパク質の結びつきを調べるとき、タンパク質の立体構造データベース（Protein Data Bank; PDB）から公開されている実験構造を対象にFMO計算を実施し、薬とタンパク質の結合エネルギーを予測したり、分子間にはたらく水素結合やCH/π結合などの結合特性を評価してきました。しかし一方で、実験構造をそのまま用いるために、計算結果が実験の条件や精度（分解能）に依存してしまうことや、実際には動いているタンパク質の構造を考慮することが難しいという課題がありました。

## 利用成果

スーパーコンピュータ「富岳」の登場で、大規模なデータを扱えるようになったため、古典分子動力学（MD）法や機械学習・AI法などの各種手法とFMO法と組み合わせて取り扱うことができ、水中での熱揺らぎを考慮した構造を用いて、分子の動的挙動を踏まえた定量的な相互作用解析を行う研究が主流になりました（図1）<sup>[1][2]</sup>。これによって、実験の結果を分析するシミュレーションではなく、実験とシミュレーションを同時に進めることが可能になり、活性が向上した新規化合物の合成に成功し、改変タンパク質の開発等が進んでいます。また、静的構造を用いた解析においても、数千構造のタンパク質のFMO計算を容易に行うことができるようになったため、数十万化合物からのインシリコスクリーニングにFMOスコアを用いる手法が進展しました。さらに、構造生成AIを取り入れることで新規候補化合物の提案が格段に効率化しました。このようにFMO法に基づく独自の創薬技術の開発とスパコンの利用によって、FMO創薬のスピードと精度が飛躍的に向上しています。

データ基盤構築においては、FMO DBでは2025年1月時点で373,478件のFMOデータを公開しており、PDBのアジア拠点であるPDBjとの相互リンクも整備されています<sup>[3][4]</sup>。2024年には、大阪大学のスーパーコンピュータ「SQUID」を使い、5千種類以上のタンパク質の基本構造についてFMO計算を行いました<sup>[5]</sup>。この計算による全データを公開するとともに、アミノ酸残基（1つひとつのアミノ酸）どうしの結びつきの強さを数値化（スコア化）することにも成功しました（図2）。今後は、全PDBデータの網羅を目指すとともに、AlphaFoldなどの予測構造も含めたデータ収集を進める予定です。

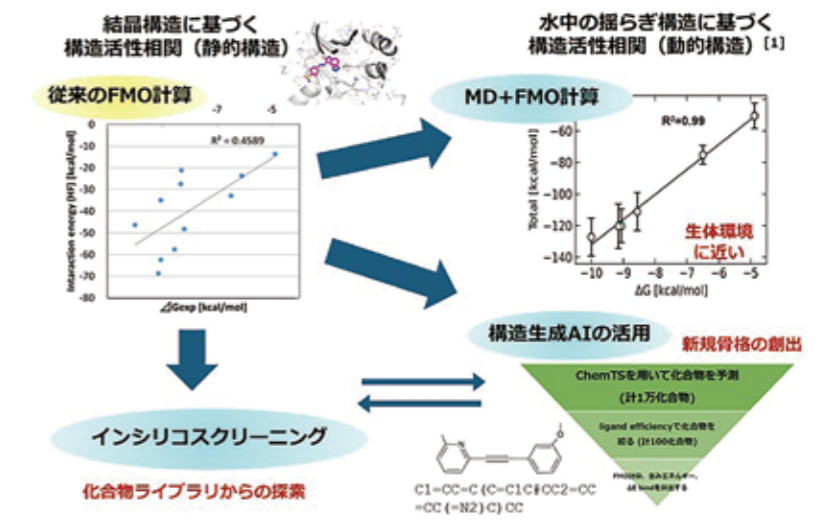


図1 「富岳」時代のFMO創薬

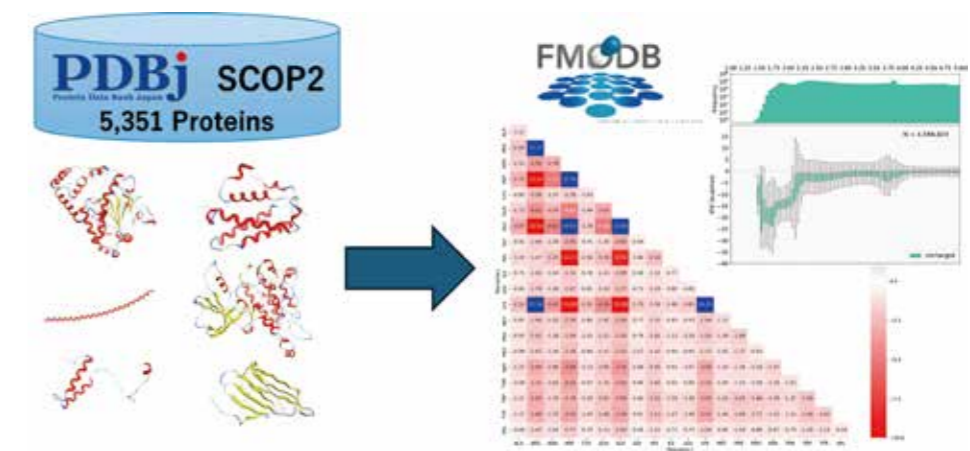


図2 タンパク質基本フォールドの網羅的FMO計算と残基間相互作用マップ

出典 : [1] K. Takaya, C. Watanabe, A. Tokuhisa, et al, J. Comput. Chem, 43, 1362-1371 (2022).  
 [2] Y. Handa, K. Okuwaki, Y. Kawashima, et al J Phys Chem B, 128, 2249-2265 (2024).  
 [3] D. Takaya, C. Watanabe, S. Nagase et al, J. Chem. Inf. Model., 61, 777-794 (2021).  
 [4] <https://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>  
 [5] D. Takaya, S. Ohno, T. Miyagishi, et.al., Sci Data 11, 1164 (2024).