

## 創薬分子設計における FMO 法の役割

(日本大学松戸歯学部) ○福澤薫

## Role of FMO method in structure based drug design

(School of Dentistry at Matsudo, Nihon University) Kaori Fukuzawa

## 【序】

フラグメント分子軌道(FMO)法は、電子状態計算に基づいて、医薬品候補化合物とターゲットタンパク質との詳細な相互作用情報が得られることから、論理的創薬に適した新しい手法として期待されている。FMO 法では、タンパク質-リガンド複合体構造に対する量子化学計算を行い、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)を指標として化合物と各アミノ酸残基との相互作用を定量的に評価することができる。また IFIE に基づいて、タンパク質との相互作用情報から特異的な相互作用をもつ化合物を選別することができる。これらの手法は、これまでに多くの事例に適用され成果を挙げてきた[1-3]。最近では、これらの研究成果を発展させた活動が急速に進展しつつある。本発表では、産学官連携の「FMO 創薬コンソーシアム」における研究開発状況や、創薬プロジェクトの探索段階において FMO 法が担う役割について、最新の研究内容を紹介する。

## 【FMO 創薬コンソーシアム】

FMO 法を実用的なインシリコ創薬手法として発展させるために、2014年11月に製薬企業14社、IT企業1社、アカデミア8機関を含む「FMO 創薬コンソーシアム」[4]を設立し、産業界における実応用に向けた活動を始めた。2015年度からは、コンソーシアムを母体として、スーパーコンピュータ「京」の利用研究課題を推進している。2015年度の「京」利用によって、FMO 研究としては初めて数百構造規模(具体的には505構造のタンパク質-リガンド複合体)の計算実施に成功し、大規模データに対する手法の汎用性の評価を開始した。

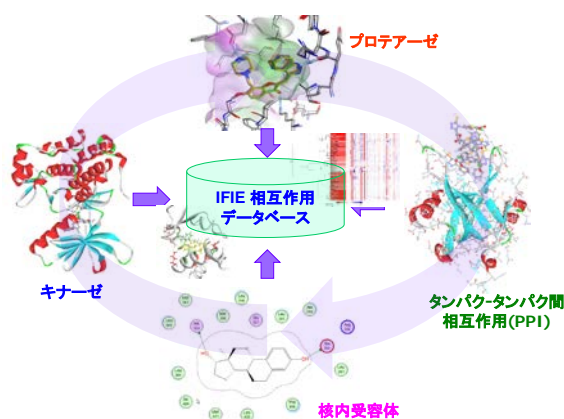


図1 FMO 創薬コンソーシアムの取り組み

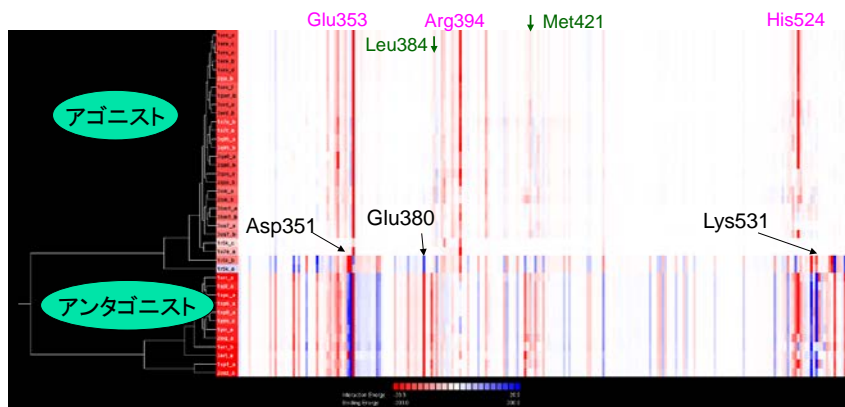


図2 エストロゲン受容体と22化合物の相互作用パターン

4つの重要なターゲットタイプ（キナーゼ、核内受容体、プロテアーゼ、タンパク質-タンパク質間相互作用（PPI））のいずれ対しても、実験的な活性値と計算値との間に概ね相関があることが分かってきており、汎用性としては一定のレベルをクリアしていることが明らかとなる一方で、妥当な複合体構造の作成、溶媒としての水の影響の評価、熱揺らぎの効果に対する統計性の加味などが計算技術上の共通の課題であり、また複数のターゲットを用いた特異性の評価、あるいは予測のためのドッキング構造の作成も創薬分子設計の観点から極めて重要な課題であることが示唆された。これら課題の解決に向けた継続課題と、FMO 計算結果による相互作用データベース構築が進行中である。

### 【異分野融合研究における FMO 法の役割】

創薬プロジェクトの探索段階において、インシリコ技術による効率化は重要な課題であり、実験結果に論理的な解釈を与えることができる FMO 計算は異分野の研究者との融合研究においても威力を発揮する。カテコール-O-メチル転移酵素（COMT）をターゲットとした日本大学における抗 COMT 不全薬の開発研究では、有機合成や標的タンパク質の精製、X 線結晶構造解析に加えて FMO 計算が取り入れられている。これらを融合した論理的な分子設計の最新の状況についても紹介したい。



図3 COMTの活性サイト

### 【おわりに】

FMO 創薬は、他のインシリコ手法および異分野との融合によってはじめて創薬に貢献できる手法になりうる。上記の活動によって、将来的には、従来までの古典力学的手法では解決することのできない、電子的な効果が重要となる場面に対して、飛躍的に精度の高い信頼性と有効性を持った論理的創薬を可能にし、多くのターゲットに対する創薬を大きく効率化できると期待される。

### 【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費基盤研究(C) 15K05397 および日本大学 平成 28 年度学術研究助成金(総合研究)「抗 COMT 不全薬-新規腎保護薬を目指して」の助成を受けた。また、第 8 回資生堂女性研究者サイエンスグラントおよび文科省「HPCI 戦略プログラム 分野 4 次世代ものづくり」からの支援を受けた。本研究の一部の計算には、平成 27 年度および 28 年度の HPCI システム利用研究課題（産業利用枠）「HPCI を活用した FMO 創薬プラットフォームの構築」（課題番号 hp150160, hp160103）の中で、スーパーコンピュータ「京」を利用した。最後に、FMO 創薬コンソーシアムのメンバー全員に感謝を述べたい。

### 【参考文献】

1. "The Fragment Molecular Orbital Method" edited by Fedorov, D. G. & Kitaura K.: (Taylor & Francis/ CRC Press, Boca Raton, FL, 2009).
2. Fedorov, D. G., Nagata, T., Kitaura, K., Phys. Chem. Chem. Phys. 14, 7562-7577 (2012).
3. Tanaka, S., Mochizuki, Y., Komeiji, Y., Okiyama, Y. and Fukuzawa, K., Phys. Chem. Chem. Phys., 16, 10310-10344 (2014).
4. FMO drug design consortium (FMODD) <http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/fmodd/>
5. BioStation (ABINIT-MP and BioStation Viewer) <http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/riss/dl>