



計算メディカルサイエンスワークショップ2021
筑波大学 2021/09/06

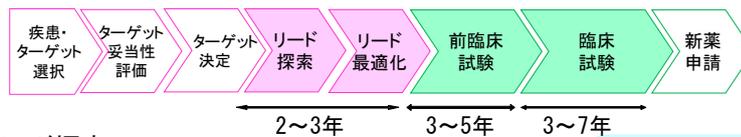


フラグメント分子軌道法に基づく創薬研究

星薬科大学薬学部
東北大学大学院工学研究科
福澤薫

医薬品開発におけるFMO量子化学計算

課題: 医薬品の開発プロセスの短縮 ⇒ インシリコ創薬による貢献



◎リード探索

薬の種となる化合物(リード化合物)を探す。

◎リード最適化

リード化合物を元に、薬効、安全性、体内動態が最適となる化合物をデザインする。

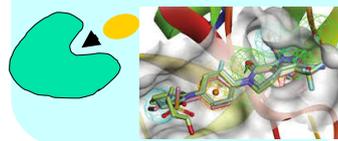
1つの薬を出すのに約2万化合物の合成が必要



効率化のためには？

インシリコ創薬

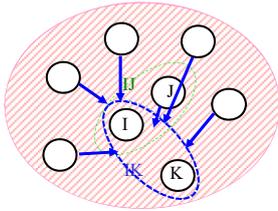
形状認識と静電ポテンシャル、ドナーアクセプター結合などの古典的扱いが主流



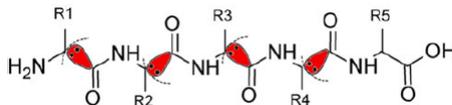
- 段階的なスクリーニング: LBDD→SBDD(古典力学)→SBDD(量子力学)
- 結合性スコアの評価+相互作用箇所の特定→化合物のデザインへ
- 量子化学計算による「電子の挙動」に基づく分子設計が必要

フラグメント分子軌道法(FMO法)

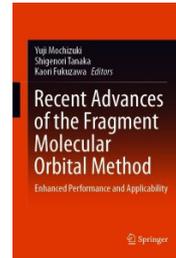
- 1999年に北浦和夫教授(現・京大)により提案された **full QM手法**
- 巨大分子をフラグメントに分割し、部分エネルギーを集積することで、**系全体の高速電子状態計算**を実現
- 相互作用解析に適している



巨大分子をフラグメントに分割



ほぼO(N)、数千kcal/mol以内の全エネルギー誤差



Springer, 2021

$$\begin{aligned}
 \text{全エネルギー: } E &= \sum_{I>J} E_{IJ} - (N_f - 2) \sum_I E_I \\
 &= \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ} \quad \text{IFIE解析の基本式}
 \end{aligned}$$

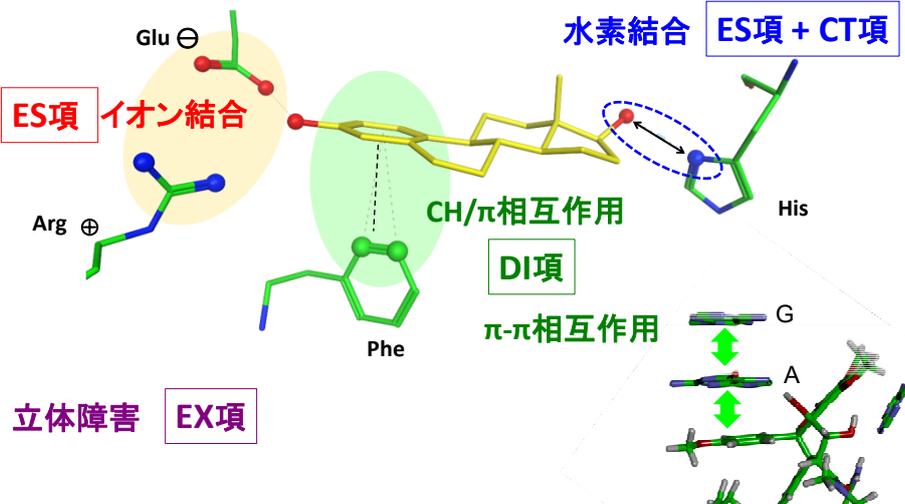
分子内・分子間の相互作用を定量的に解析

フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE, PIE):

分子間相互作用とPIEDA成分の関係

$$\Delta E_{IJ}^{\text{FMO}} = \Delta E_{IJ}^{\text{ES}} + \Delta E_{IJ}^{\text{EX}} + \Delta E_{IJ}^{\text{CT+mix}} + \Delta E_{IJ}^{\text{DI}}$$

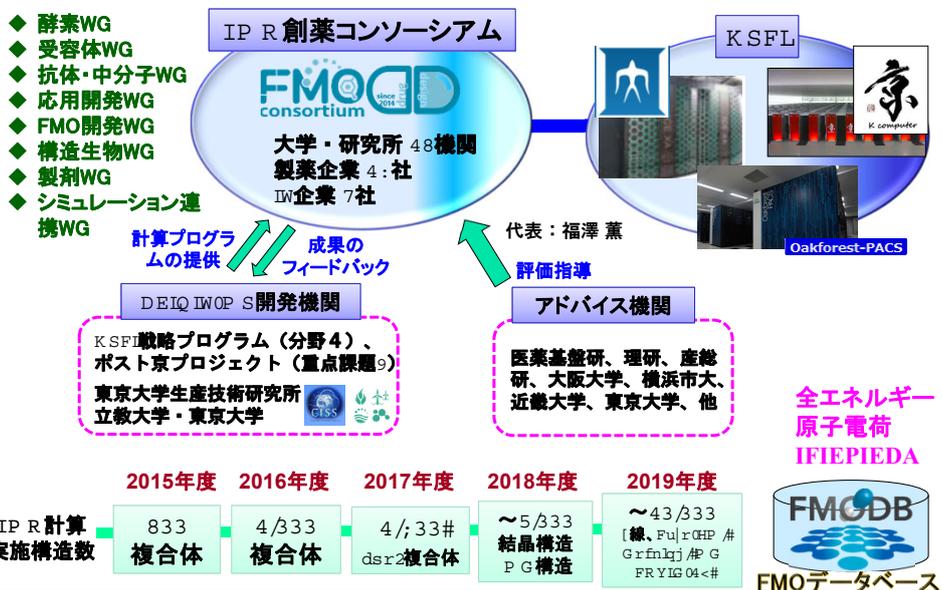
IFIE(MP2) or PIE 静電相互作用 交換反発相互作用 電荷移動相互作用 分散力相互作用



産学官連携で実用的なFMO創薬技術を開発する

HPCIを活用したFMO創薬プラットフォームの構築

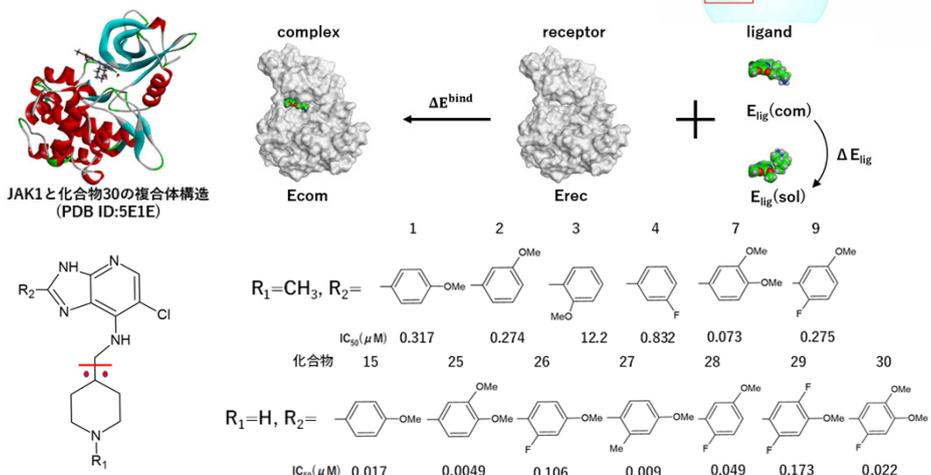
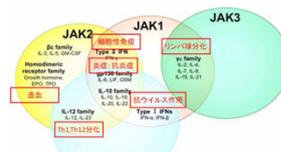
(課題番号hp200101)



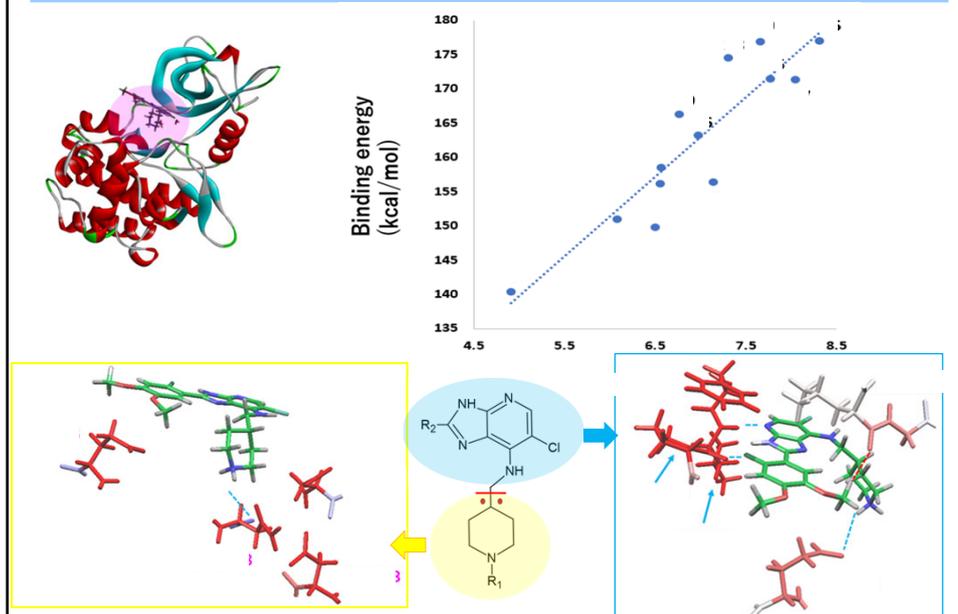
ヤーヌス・キナーゼ(JAK1) 阻害剤の活性予測

サイトカインのシグナル伝達とJAKファミリー

- JAK-STATシグナル伝達経路に重要なタンパク質
- 関節リウマチ治療薬の標的であるJAK1に選択的な候補化合物の結合性を評価
- 副作用の少ない阻害剤には、サブタイプ選択性が重要



JAK1と阻害剤の結合性予測と相互作用解析

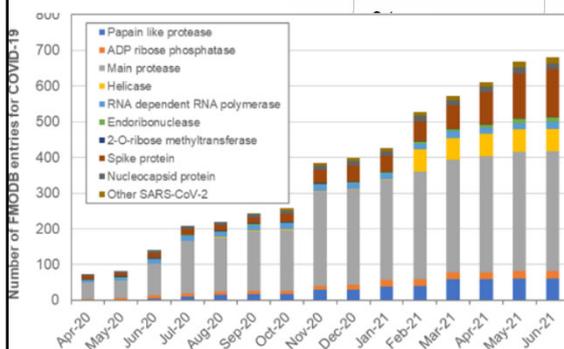


富岳時代のFMO創薬

- COVID-19への取り組み
- 構造生物学との連携
(データベース、生命科学)

COVID-19関連タンパク質のFMO計算結果の公開

<https://drugdesign.riken.jp/FMO DB/>



FMO DBを通じて、全世界に公開
2020年3月にプレスリリース

2021年8月末時点で、10種類の
タンパク質の716個の構造の
FMO計算結果を公開

COVID-19関連タンパク質の量子化学計算結果の公開

JCIM JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION AND MODELING

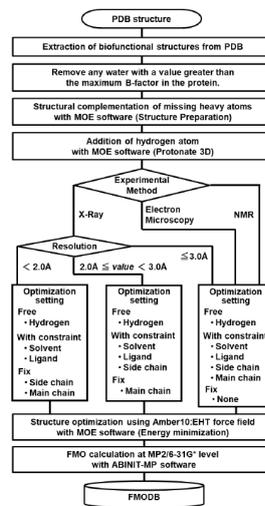
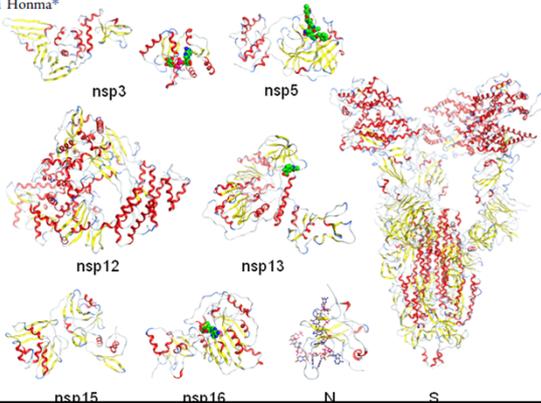
J. Chem. Info. Model, *in press*.

pubs.acs.org/jcim

Article

Special Features of COVID-19 in the FMO DB: Fragment Molecular Orbital Calculations and Interaction Energy Analysis of SARS-CoV-2-Related Proteins

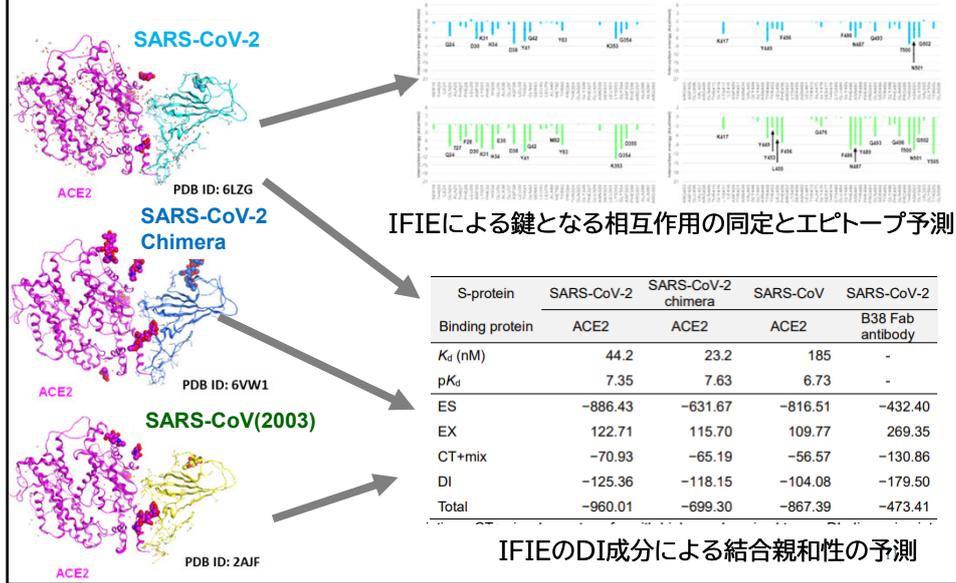
Kaori Fukuzawa,* Koichiro Kato,* Chiduru Watanabe,* Yusuke Kawashima, Yuma Handa, Ami Yamamoto, Kazuki Watanabe, Tatsuya Ohyama, Kikuko Kamisaka, Daisuke Takaya, and Teraki Honma*



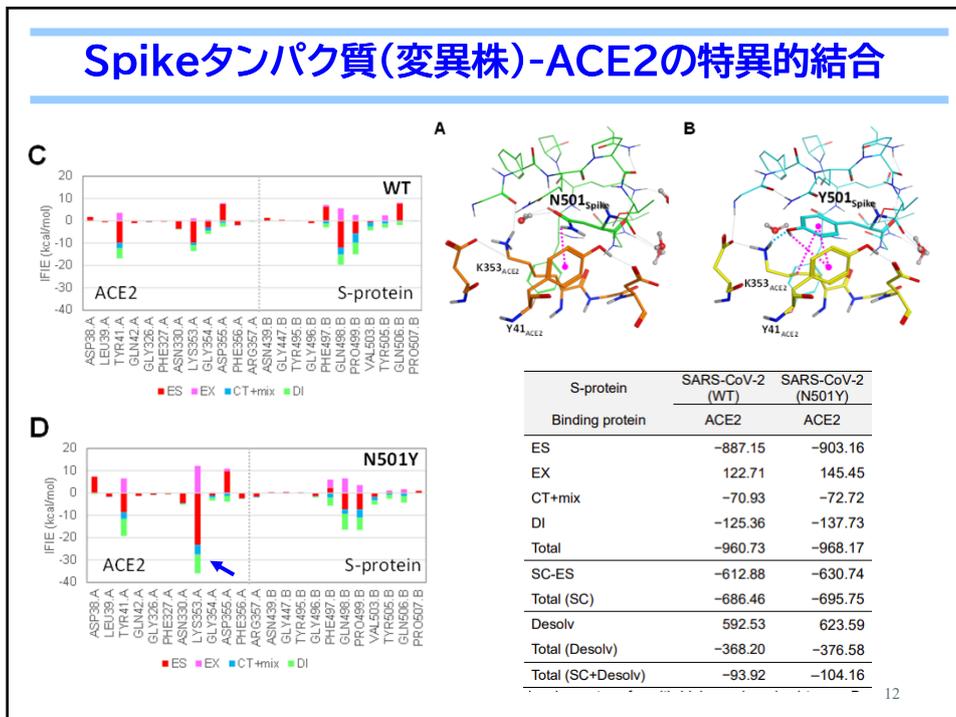
Spikeタンパク質-ACE2の結合機構の解明

渡邊(理研)

Watanabe, et. al. Chem. Sci., 12, 4722-4739 (2021).



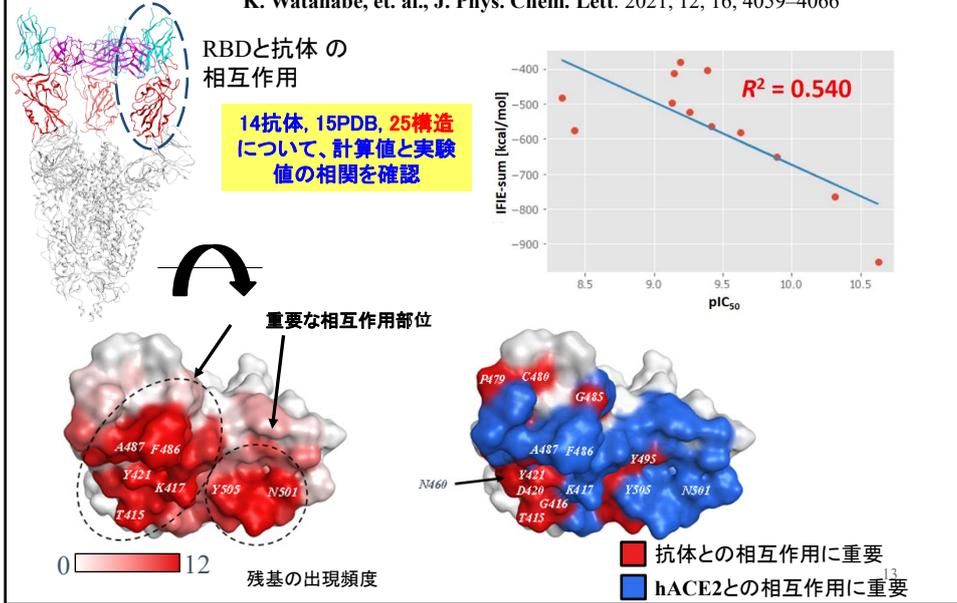
Spikeタンパク質(変異株)-ACE2の特異的結合



Spikeタンパク質-抗体相互作用

渡邊(阪大)

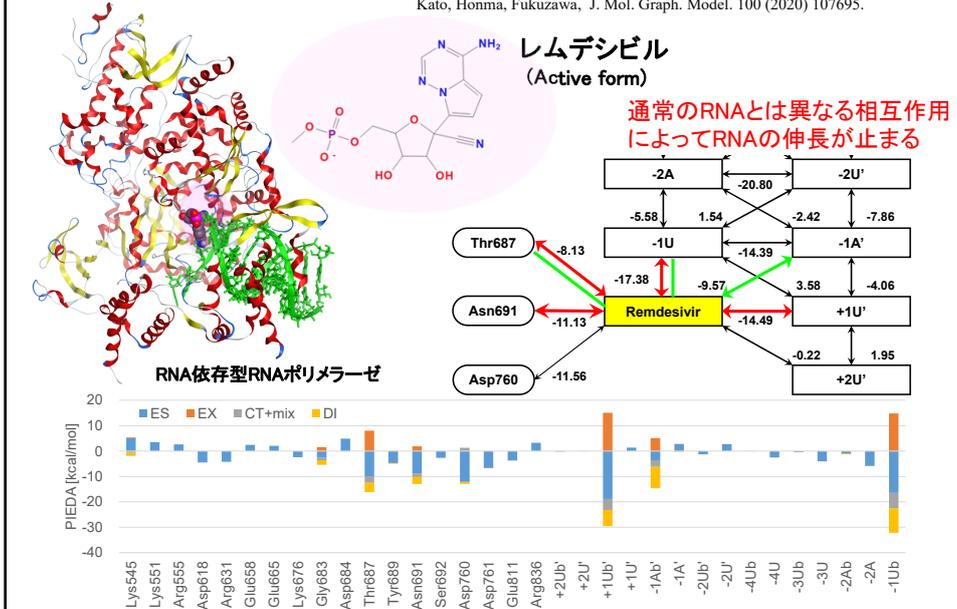
K. Watanabe, et. al., J. Phys. Chem. Lett. 2021, 12, 16, 4059–4066



承認薬レムデシビルとRNAポリメラーゼの相互作用

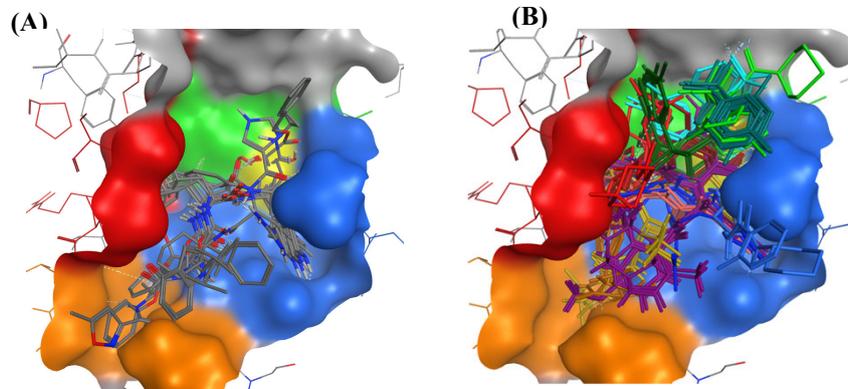
加藤(九大)ら

Kato, Honma, Fukuzawa, J. Mol. Graph. Model. 100 (2020) 107695.



Mpro-リガンド複合体の網羅的FMO計算

川嶋(星薬大)
大山(甲南大)

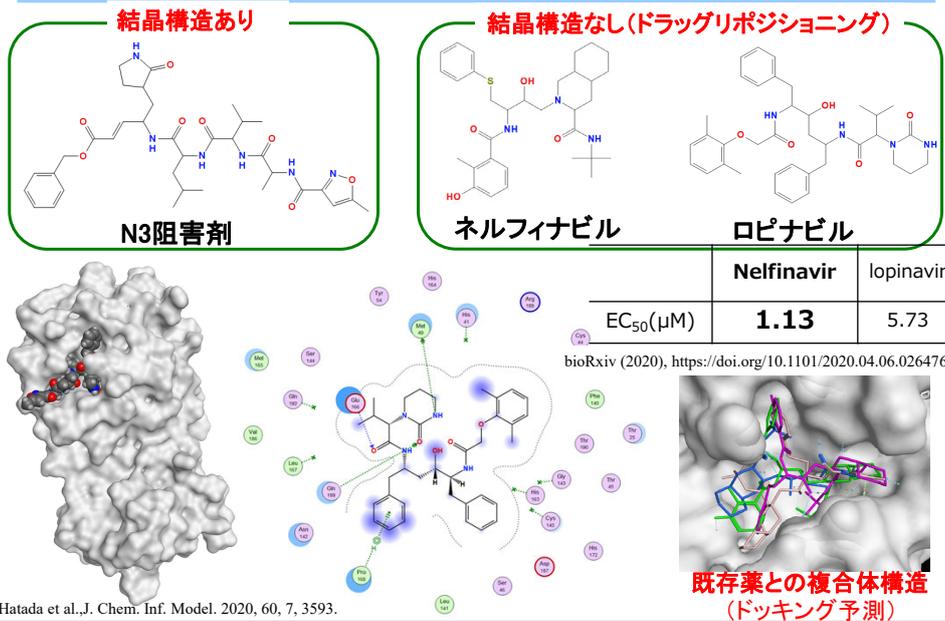


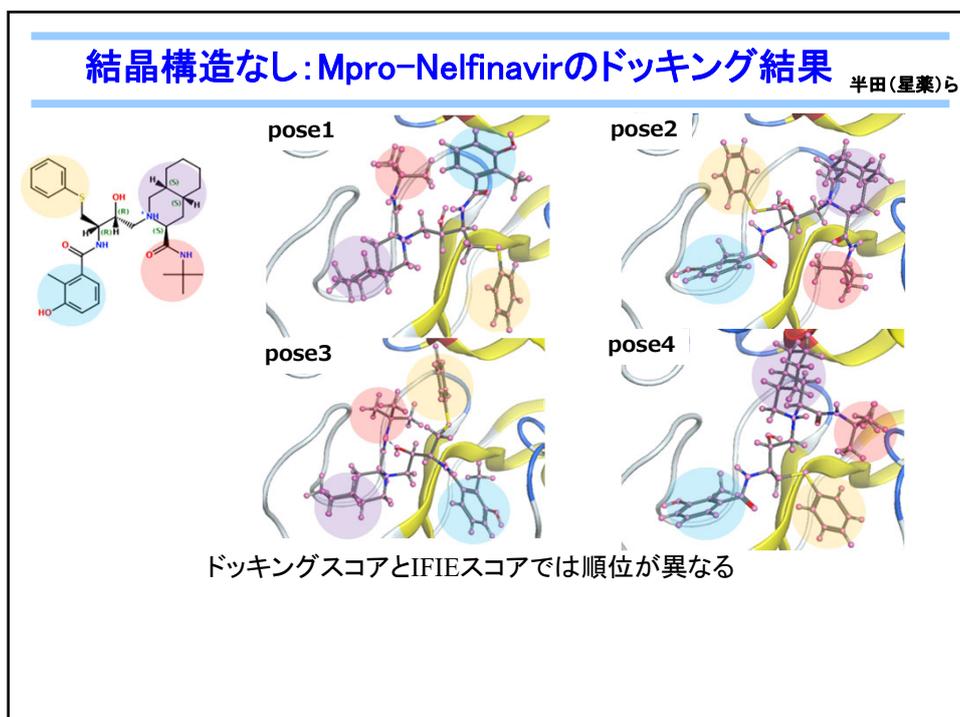
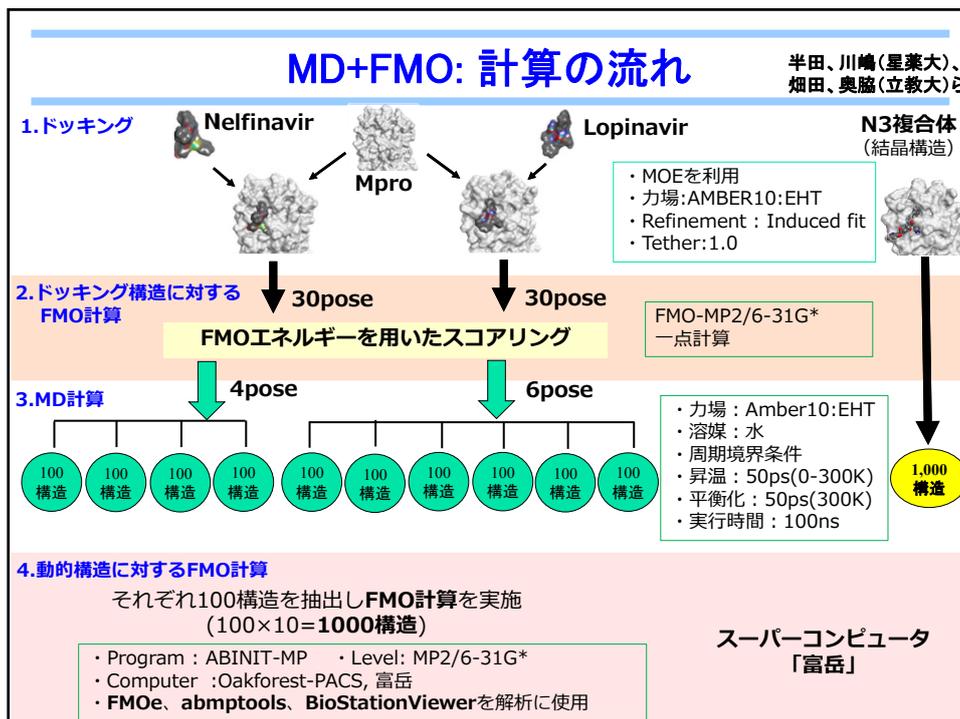
(A) PDBにおける代表構造
(高分解能、ほぼ共有結合体)

(B) 結合部位S1, S1', S2, S4
紫、茶:結合部位に跨るリガンド
その他:局所的なリガンド

自己組織化マップ(SOM)によってリガンドをクラスタリング
網羅的なFMO計算とFMO DBでの登録を行っている(現在314構造)

Mproと阻害剤/既存薬の動的FMO計算

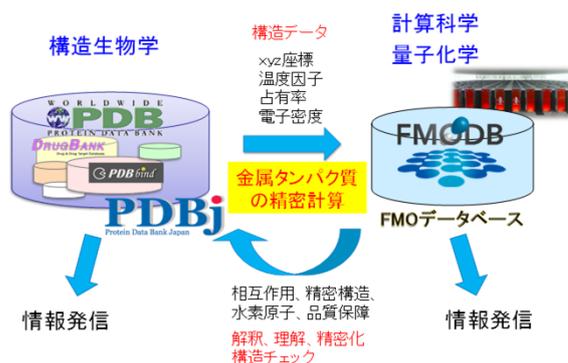




まとめ



- 「富岳」時代のFMO創薬では生体内の揺らぎ構造を加味したFMO計算が可能となった。
- COVID-19はFMO計算技術にも変革をもたらした。
- MD+FMO解析は特異性解析に極めて有用である。
- FMOデータベースは次世代創薬技術の情報基盤となる。
- 構造生物学とFMOの連携は生命科学研究の基盤となりうる。



謝辞

FMODD創薬コンソーシアム(FMODD)



本間光貴、渡邊千鶴(理研)、田中成典(神戸大)、奥脇弘次(立教大)、
沖山佳生(国立衛研)、栗田典之(豊橋技科大)、矢城陽一郎(岡山理科大)
高木達也(阪大)、川下理日人(近畿大)、加藤幸一郎(九州大)、鷹羽健一郎
(旭化成ファーマ)、小沢知永(キッセイ薬品工業)、上村みどり(帝人ファーマ)
FMODD参加企業・大学・アドバイザーの皆様

FMODBデータベース(FMODB)

高谷大輔、神坂紀久子、永瀬駿平、渡邊千鶴(理研)



ABINIT-MP/BioStationの開発

望月祐志(立教大)、中野達也(国立衛研)、古明地勇人(産総研)、
みずほ情報総研、FOCUS、HPCシステムズ、スコープオンテック



- ◆ HPCI利用課題 (課題番号hp200146(OFP), hp210130(富岳))
- ◆ 富岳 課題4「新型コロナウイルス関連タンパク質に対するフラグメント分子軌道計算」
- ◆ 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業 (BINDS) (課題番号21am0101113)