

日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(プログラム名) (英語) Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research

実施期間: 平成29年4月1日～令和4年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 本間 光貴
(英語) Teruki Honma

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー
(英語) Team Leader, Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN

II 補助事業の概要

(1) 支援

1) PALLAS, MUSES, LAILAPS によるインシリコスクリーニング支援

インシリコスクリーニング、最適化設計、それに付随する MD 計算、結合サイト同定等の支援依頼について 25 種類以上のターゲットについて、延べ 30 回以上のインシリコスクリーニングを実施した。多くのターゲットで阻害剤の発見に貢献し、そのうち 6 件は創薬を推進している。急性骨髄性白血病治療薬ターゲットについては、PCT 出願段階まで達し論文を出版した。また、免疫系疾患ターゲットについては、同様に設計支援を行い、特許を出願済みである。抗がん剤ターゲットについて PCT 出願を行った。COVID-19 治療薬ターゲットについては、既存薬の用途特許を出願した。さらに、コンサルテーションを兼ねて、製薬企業に対して 6 件の技術指導を実施した。

2) FMO 計算による結晶構造の相互作用解析支援

FMO 計算の種類によって計算を分担しつつ実施できる体制を整備し、17 件の支援研究を実施。そのうち、活性予測等の目的による計算の支援が 5 件、X 線結晶構造解析による構造生物学研究の支援 12 件を実施した。

特に構造生物学研究については、タンパク質-リガンド間の量子化学による定量的な相互作用解析が、分子認識機構の解明に貢献したとして好評であり、昆虫分化制御薬、核酸を含む翻訳開始因子阻害剤等において論文を出版した。

計算機リソースに関しては、京については、比較的小さなリガンドを含む FMO 1 点計算を中心に実施し、TSUBAME に関しては、京で対応できない系の計算を実施した。構造最適化計算については、メモリ容量を強化

したサーバーを内部で整備した。FMO 計算支援については、①複合体構造調査、②FMO の手動及び自動計算プロトコール、③計算結果の解析の3つに分けて、依頼に対応できるように手順を整備した。特に②の FMO 自動計算プロトコールについては、FMO 計算の熟練者の意見を参考に、タンパク質構造の前処理、構造最適化、インプットの作成までを自動化し、多くの複合体構造に対して堅牢に計算できるようになった。

(2) 高度化

3) FMO データベースの構築と MUSES の高度化

世界初のタンパク質及びそのリガンド複合体の量子化学計算値を格納するデータベースである FMO データベース(以下 FMO DB)の構築と公開について FMO 創薬コンソーシアム、「京」を中核とする HPCI 課題(課題番号 hp180147)と連携して行った。FMO DB には、相互作用データ(IFIE, PIEDA)、総電子エネルギー、原子電荷(マリケン電荷、NPA 電荷)などの FMO 計算結果由来の情報に加えて、計算条件(FMO 計算手法、モデリング方法など)を基礎データとして格納した。FMO DB は、試験運用を経て、2019年2月20日から一般公開を開始した。2022年5月時点で14,924件(中間評価時の2,313件から大幅に増加した)の FMO 計算結果を登録した。これらすべてのデータを Web インターフェイスから参照可能である。またトップページからはキーワード検索、カテゴリー検索、BLAST 検索など機能を提供することで、簡便に計算データにアクセスでき、検索結果のページからは、リガンド周辺や相互作用の種類などで解析する機能も利用できる。2020年3月に、COVID-19 治療薬研究への貢献として、COVID-19 関連タンパク質の結晶構造を網羅的に FMO 計算し、公開した。2022年5月現在で、830件の COVID-19 関連タンパク質の FMO 計算結果が公開されている。

4) FMO 法による新規創薬手法の開発

FMO+MM/PBSA 法による活性予測法を開発し、Pim1 のデータセットで高い予測性能を示すことを確認した。中間評価以降に、FMO の IFIE/PIEDA 値を利用した機械学習による予測手法(FMO-AI)についても *Aurora kinase*, SARS-CoV Main protease 等で良好な予測精度を示した。この手法は、COVID-19 関連ターゲットに対するインシリコスクリーニングに利用した。FMO 法による結合親和性予測の高精度化に ITC 等の熱測定値を活用するとともに、AI 予測モデル構築方法について新規記述子の追加と条件検討機能を実装した。また、MD シミュレーションと FMO 法の連携も行い、SARS-CoV2 Main protease や翻訳開始因子の阻害剤認識機構の研究で、MD トラジェクトリーに対する FMO 計算を実施し、構造の動きを考慮した相互作用解析を行った。

5) FMO 高速構造最適化プログラムの開発と創薬への応用

FMO 高速構造最適化プログラムを開発し、ABNIT-MP に実装した。FMO 高速構造最適化プログラムでは、FMO/Frozen Domain 法及び冗長座標系の処理等による高速化を行い、計算速度と精度を検証した。検証の結果、GPCR の構造最適化は4.2倍高速化し、CDK2 の FMO-GRID 計算を8倍高速化した。また、ER α の計算誤差は、 10^{-9} (hartree)という小さな誤差の範囲にとどまっており、実用性が高いことを示した。FMO-GRID については、メタンプローブと静電ポテンシャルのグリッドデータに基づいて活性予測等の応用を開始した。

(3) 連携

8種類のターゲットの支援課題について、BINDS 内の構造解析領域(PF・千田グループ、愛媛大・澤崎グループ)、タンパク質生産領域(理研・横山グループ、理研・白水グループ)、構造展開領域(静岡大・菅グループ、東大・宮地グループ、阪大・辻川グループ)との連携を実施した、特に概日リズム調整薬ターゲット、昆虫の分化制御薬ターゲットでは、従来よりも100倍以上活性の高い化合物の発見に結び付いた。また、東工大・関嶋グループのサポートを受け、TSUBAME を支援及び高度化に活用した。

(1) Support

To discover promising tool compounds or drug discovery seeds, *in silico* screening campaigns performed on more than 25 targets for support requests using PALLAS, MUSES, LAILAPS, accompanying FMO and MD calculations. The *in silico* approaches have contributed to the discovery of promising inhibitors in many targets, six of which have reached the drug discovery stage. Regarding the target for the treatment of acute myeloid leukemia, we have reached the PCT application stage and published papers. For the anticancer drug target, the PCT application was also filed. For the immune system disease target, we have applied for patents and licensed it out to a pharmaceutical company. For the COVID-19 therapeutic drug target, we applied for a patent for the use of a marketed drug. In addition, technical transfers were given to six pharmaceutical companies.

We conducted 17 quantitative molecular interaction analyses using FMO method based on *ab initio* quantum mechanics. Of these, 5 were supported for the purpose of activity prediction, and 12 were supported for structural biology research by X-ray crystal structure analysis.

(2) Technology enhancement

The FMO database, which is the world's first database for storing interaction energy values based on quantum mechanics calculations of proteins-ligand complexes. The FMO DB includes information derived from FMO calculation results such as interaction energy (IFIE, PIEDA), total electron energy, and atomic charge, as well as calculation conditions were stored as basic data. The FMO DB was released to the public from February 20th, 2019. As of May 2022, 14,924 FMO calculation data have been registered. All of these data can be referenced from the Web interface. From March 2020, as contributions to COVID-19 drug discovery research, comprehensive FMO calculations for COVID-19-related proteins have been started. As of May 2022, 830 COVID-19-related FMO calculation data have been published.

We developed an activity prediction method by the FMO+MM/PBSA and confirmed that it shows high prediction performance in the kinase and nuclear receptor datasets. After the interim evaluation, the prediction method (FMO-AI) by machine learning using the IFIE/PIEDA values also showed good prediction performance with the Aurora kinase, SARS - CoV Main protease datasets, etc.

We have developed an FMO high-speed structure optimization program and implemented it in ABNIT-MP. We verified the calculation speed and calculation accuracy of the FMO high-speed structure optimization program. We developed the high-speed program using the FMO/Frozen Domain method. As a result of the verification, the structural optimization of GPCR was 4.2 times faster, and the FMO-GRID calculation of CDK2 was 8 times faster. In addition, the calculation error of ER α is limited to a small error range of 10^{-9} (hartree). The FMO-GRID was being applied to binding affinity prediction using AI.

(2) Research alliance

On the course of the supports for eight targets, we have collaborated with the Structural Analysis Unit, Protein Production Unit, and Structure Derivatization Unit in AMED BINDS, especially for the circadian rhythm regulator target and the insect differentiation control drug target. These close collaborations led to the discovery of new designed compounds that showed more than 100 times more potent compared with the conventional compounds. In addition, with the support of the Tokyo Institute of Technology, TSUBAME was used for support and technology enhancement.