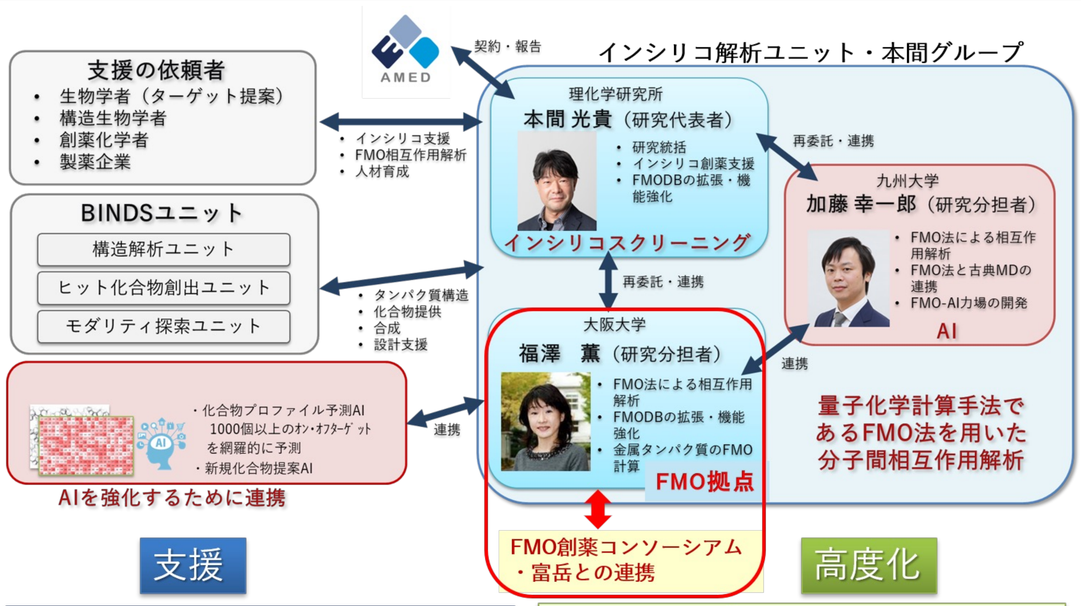
インシリコ解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
本間　光貴（理化学研究所・チームディレクター）

AIとFMO法を融合した インシリコスクリーニングと分子間相互作用解析支援

補助事業分担者（所属・職名）
福澤　薫（大阪大学大学院薬学研究科・教授）、 加藤 幸一郎（九州大学大学院工学研究院・教授）

概要



- シミュレーションとAIを融合したインシリコスクリーニング
- 構造生物学者や合成化学者に向けたFMO法に基づく相互作用解析

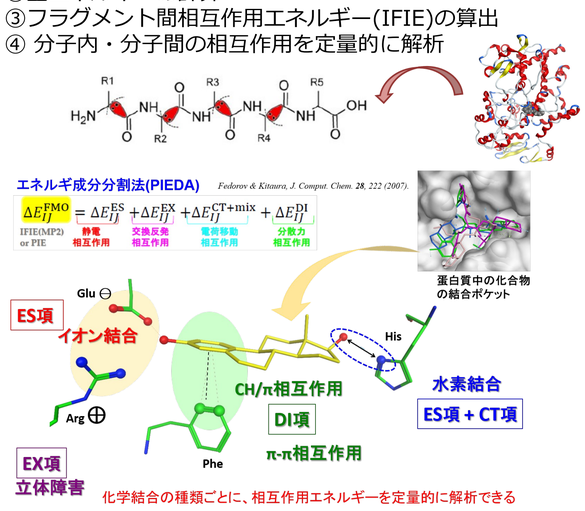
- FMO法に基づくインシリコ創薬・生命機能解明基盤の高度化
- 世界初のタンパク質の量子化学計算値DB（FMODB）の拡張とAIへの応用

支援・高度化の内容

- FMO法による相互作用解析支援
- FMO法に基づく創薬基盤・相互作用解析手法の高度化
- FMO創薬コンソーシアムと連携した若手研究者のトレーニング

フラグメント分子軌道法（FMO法）とは？

①巨大分子をフラグメントに分割
②全エネルギーの計算
③フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)の算出
④ 分子内・分子間の相互作用を定量的に解析



化学結合の種類ごとに、相互作用エネルギーを定量的に解析できる





毎年、初心者講習会および夏の学校を開催(2022~2026年)
BINDS支援者・支援依頼者の双方で講義を分担

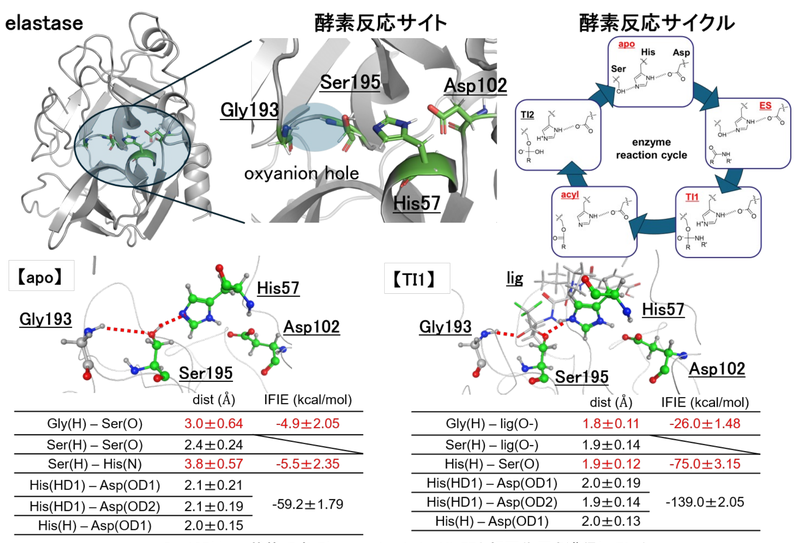
支援の成果

「FMO法による相互作用解析支援」 支援機関一覧

大阪大学	理化学研究所	茨城大学	岐阜薬科大学	日本大学	量子科学技術研究開発機構
東京大学	鹿児島大学	九州大学	神戸大学	筑波大学	大阪府立病院機構
徳島文理大学	横浜市立大学	鳥取大学	星薬科大学	安田女子大学	長寿医療研究センター

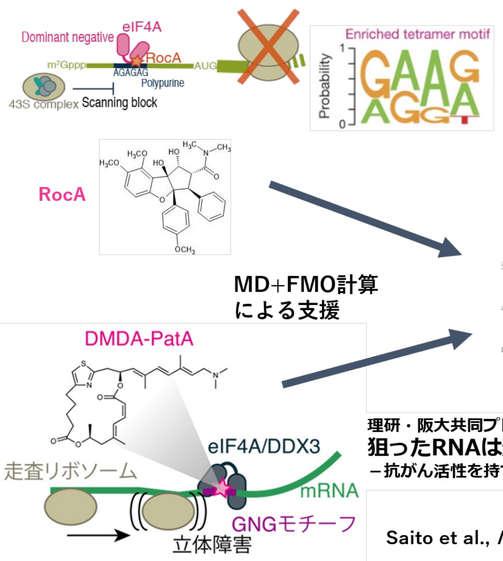
他　合計29件以上の支援

エラスターゼの酵素反応の各段階における動的FMO相互作用エネルギー解析



apo: Ser195はapo状態ですでにoxyanion hole, His57と相互作用を獲得していた。
TI1: Ser195–His57間の水素結合は維持された。
TI1: リガンドとoxyanion holeとの相互作用はより強固になった。

PatAによるRNA塩基特異性の解析 ～翻訳開始因子eIF4A/RNA/阻害剤複合体～

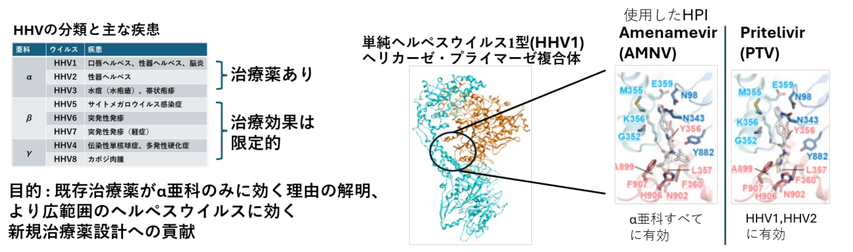


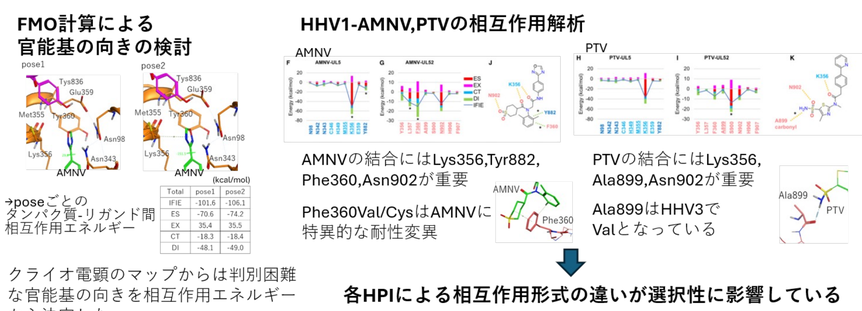
- BINDS1で結晶構造のFMO解析より相互作用の解釈を支援（Mol. Cell 2019）
- BINDS2で、MD+FMO計算からポリプリン配列特異的に結合するメカニズムを解明

理研・阪大共同プレスリリース
狙ったRNAは逃さない！
－抗がん活性を持つDMDA-PatAの作用メカニズムを解明－

Saito et al., *Nat. Commun.* 15, 7418（2024）

ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬(HPI)の阻害機構解析 ～ヒトヘルペスウイルス1～





Sato et al., 2026, *Cell Chemical Biology*

高度化の成果

FMO法による相互作用解析手法の強化

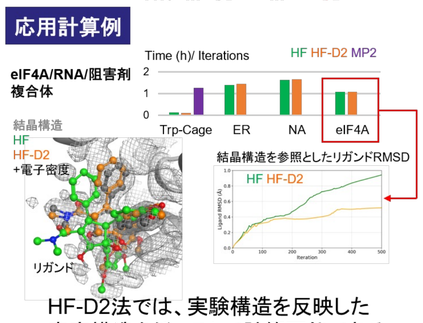
経験的分散項 (Grimme-D2)導入による FMO/HF-D2構造最適化手法の開発

課題 量子化学計算による構造最適化は計算コストが高く非現実的 Hartree-Fock (HF)法は安価であるが、分散力を扱えない

対応 HFに対し、経験的分散項を導入したHF-D2法を開発

$$E_{FMO-HF-D2} = E_{HF} + \boldsymbol{E_{D2}}$$

応用計算例

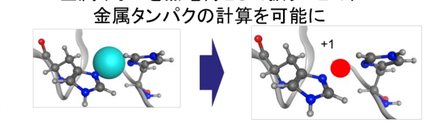


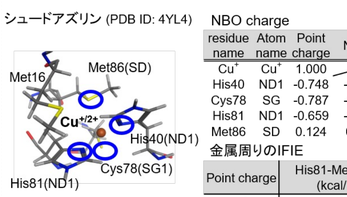
HF-D2法では、実験構造を反映した安定構造を低コストで計算可能である。

点電荷近似の導入による 金属タンパク質に対するFMO計算の実現

従来のFMO法では、SCC収束不良や電荷が不適切になることから、金属含有タンパクの計算が困難

金属イオンを点電荷として扱うことで、金属タンパクの計算を可能に





NBO charge

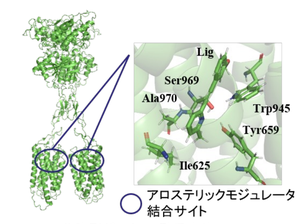
residue name	Atom name	Point charge	No ion
Cu^{+}	Cu^{+}	1.000	
His40	ND1	-0.748	-0.550
Cys78	SG	-0.787	-0.666
His81	ND1	-0.659	-0.516
Met86	SD	0.124	0.234

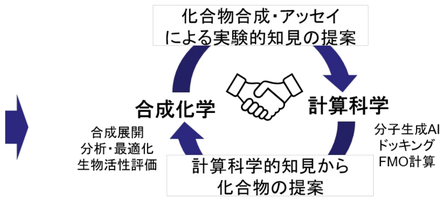
金属周りのIFIE

Point charge	His81-Met16 IFIE (kcal/mol)
+1	-1.7
+2	-0.2

イオン周辺の分極効果を適切に反映した計算が可能となった。

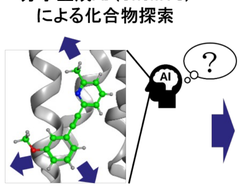
計算科学×合成化学による 新規mGlu5アロステリックモジュレーターのAI創薬





目的 AIを駆使して計算×合成分野の連携による新規アロステリックモジュレータを創出する

分子生成AI（ChemTS）による化合物探索



ドッキングスコアを報酬関数とした既存化合物改変・伸長

FMO計算及び 化合物設計、合成、活性評価

結晶構造におけるリガンド-アミノ酸残基間相互作用エネルギー (kcal/mol)

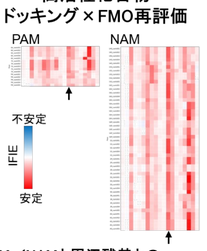
	IFIE	静電項	交換反発項	電荷移動項	分散項
Ser969	-17.2	-23.9	21.5	-7.0	-7.9
Trp945	-12.3	-6.5	10.2	-4.5	-11.5
Ile625	-9.9	-6.4	4.5	-2.8	-5.2
Tyr659	-9.2	-5.4	1.8	-1.7	-3.8
Ala970	-6.9	-3.0	3.1	-2.4	-4.5

相互作用の有無、合成容易性を考慮し、周辺化合物を含む約100化合物を合成
（@阪大薬・有澤先生・佐古先生）

PAM: 1化合物, NAM: 14化合物に生物活性が見られた

PAM: ポジティブアロステリックモジュレータ
NAM: ネガティブアロステリックモジュレータ

高活性化合物 ドッキング×FMO再評価



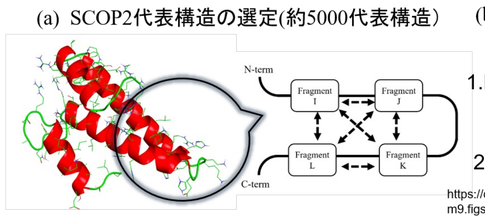
PAM／NAMと周辺残基との相互作用の特徴を抽出

創薬AIの高度化を目指したFMO計算基本データ収集

SCOP2の代表フォールドに対するFMO-IFIE/PEDAデータの公開

Takaya et. Al., *Scientific Data* **11**, 1164 (2024)

(a) SCOP2代表構造の選定(約5000代表構造)　(b) IFIE及びPIEDAデータの一般公開



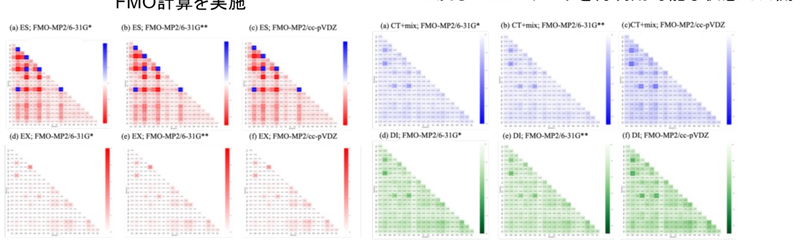
1.PDB形式

2.TSV形式

https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25980112

代表的なタンパク質フォールド全てに対してFMO計算を実施

IFIE及びPIEDAデータを再利用可能な状態で公開



(c) 異なる基底関数,計算条件でPIEDA分布を比較し、大規模データにより傾向を明らかにした。

利益相反（COI）開示: 本演題の発表に関して、開示すべき利益相反（COI）はありません。