

Augmented Reality による創薬のための タンパク質・リガンド可視化システムの開発

小山 敦史^{1,a)} 川田 信吾^{1,b)} 坂本 亘^{1,c)} 安尾 信明^{2,d)} 関嶋 政和^{1,e)}

概要: 様々な疾患に効果的な薬剤を開発するためには、創薬標的となるタンパク質や薬剤候補の三次元構造を理解することが重要である。創薬の分野では、コンピュータのディスプレイに表示される分子構造表示システムが利用されてきた。これらのシステムでは、タンパク質や創薬候補物質の三次元構造を二次元的に射影して可視化している。本研究では、HoloLens を用いて拡張現実 (AR) による、創薬に重要であるタンパク質や薬候補化合物を可視化する可視化システムを構築した。

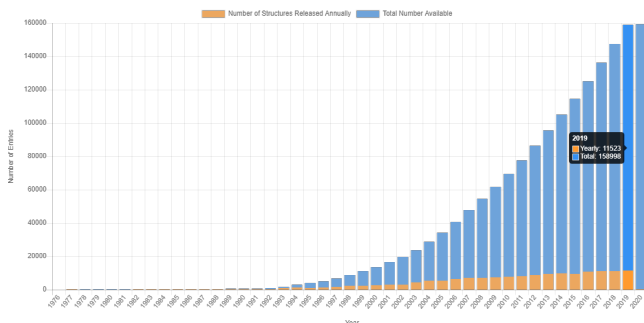


図 1 PDB に保存される構造データ数の推移

1. はじめに

新たな医薬品の開発は、我々が健康に生活するために欠くことができないものである。しかし、創薬研究において新たな医薬品を開発するには平均で 10 から 12 年の期間、30 億ドルものコストがかかると言われており [1]、このコストは増加し続けている。そのため、創薬を効率化するための新しい技術が広く模索されており、情報技術を用いた効率の良い創薬手法に関心が寄せられている。

一方、さまざまなタンパク質の立体構造が年々解明され、情報として蓄積されている。実際に、タンパク質立体構造データベースである PDB (Protein Data Bank) [2] に登録されている立体構造の数は年々増加しており、総数は約 15 万件にもなる (図 1)。

薬剤設計の主な方法としては、タンパク質立体構造情報に基づいて化合物探索を行う SBDD (Structure Based Drug Design) [3], [4]、ターゲットタンパク質の構造情報を用いず、特定のタンパク質と特異的に結合する化合物 (リガンド) の活性情報を利用して化合物探索を行う LBDD (Ligand Based Drug Design) などの手法が存在する [5]。特に SBDD においてはタンパク質の立体構造について深い知見を持つことは重要であり、標的タンパク質のポケットの形状に基づいて薬候補化合物をデザインする際に、ポケットの三次元構造や薬候補化合物の形状について把握することは重要である。一方、Virtual Reality や Augmented Reality、Mixed Reality 技術の登場と共に、それらを体験するためのヘッドマウントディスプレイなどのデバイスが新たに開発されている。最近では、Microsoft HoloLens の後継機として Microsoft HoloLens2 がリリースされ、HoloLens2 は HoloLens に比べて、処理能力や操作性、装着時の快適性が向上しており、だれでも容易に AR 体験ができる。これにより、近い将来において、我々の生活には VR や AR がより身近なものになると予想される。

現在、タンパク質の立体構造の理解のために使われる手法としては、PyMol や Jmol などの分子可視化ツールがあげられる。しかし、これらのシステムは本来 3 次元の分子構造を 2 次元のディスプレイに射影して表示しているものである。創薬において、タンパク質やタンパク質のポケットの構造について理解を深めることは重要である。そのため、VR や AR を用いてタンパク質を 3 次元で描画するようなシステムが必要であると考えられる。本研究では、AR デバイスであり、PC などに接続することなく単

¹ 東京工業大学 情報理工学院

² 東京工業大学 物質・情報卓越教育院

a) koyama@cbi.c.titech.ac.jp

b) kawata.y.ac@m.titech.ac.jp

c) sakamoto@cbi.c.titech.ac.jp

d) yasuo@cbi.c.titech.ac.jp

e) sekijima@c.titech.ac.jp

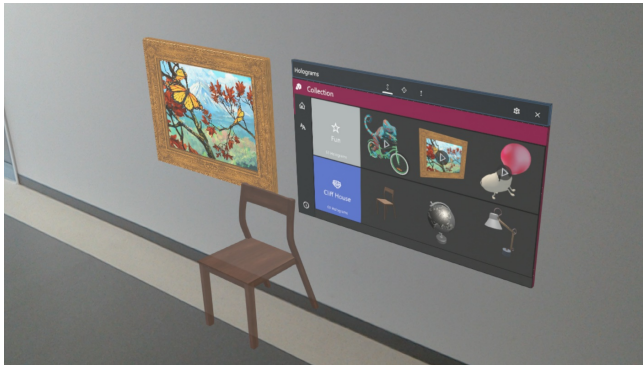


図 2 壁に沿って配置されたホログラム

体で動作するヘッドマウントディスプレイを用いて、クラウドとの連携や多人数での用途に対応した機能を持つ、創薬支援システムの開発を目指した。

2. Argumented Reality

Virtual Reality(VR)とは、コンピュータによって生成される3つの基準を満たす人工環境のことである。ここでの基準は、人間にとって自然な3次元空間を構成していること、人間がその中で環境との実時間の相互作用をしながら自由に行動できること、その環境と使用している人間とがシームレスになっていて、環境に入り込んだ状態が作られていること、のように定義されている[6]。仮想現実、人工現実感などとも呼ばれる。例えば、デバイスを通して仮想空間内に海外の風景などを表示するものなどが挙げられる一方、Augmented Reality(AR)とは、現実空間にVR環境の情報を重ねて提示することで現実世界にVR環境の持つ機能を与え、現実環境における情報活動を支援する概念である[6]。例えばスマートフォンを通して、現実の空間にオブジェクトを表示するといったものが挙げられる。ARとVRは分断されているのではなく、連続するVRとARの概念の間、またはVR、ARを含む広い範囲を指す概念も存在する。これは、現実環境とVR環境を組み合わせるという考え方である。例えば、Microsoft HoloLensを通して、ヘッドマウントディスプレイ上に映し出されるホログラムが壁や床に沿って配置され、ホログラムとデバイス間に遮蔽物がある場合には、遮蔽された部分のみが隠れて見えるなど、現実環境とVR環境が融合した世界を体験することができる。図2では、HoloLensが壁や床など現実空間を認識し、そこに沿うようにホログラムが配置されている。

HoloLensを他のVRデバイスと比較した際に特筆すべき違いとして挙げられるのが、デバイス自体にOSや演算機構が搭載されており、スタンドアロンで動作するウェアラブル端末であるという点である。従来のデバイスであれば、計算処理を接続したPCで行い、デバイス側で描画のみを行うというのが基本であった。そのため、利用者が動



図 3 Microsoft HoloLens

きながらデバイスを使用する際には、PCと一緒に持って回る必要があった。しかし、HoloLensはスタンドアロンで動作するため、PCと接続するコードに動作を制限されることがない。また、多人数の同時使用を考慮した、ホログラムの位置情報などを共有するSharingという機能も備えている。

一方、注意すべき点としては、透過型ディスプレイにホログラムを表示しているため、現実の明るさにホログラムの見やすさが左右されてしまうこと、視野角が約35度程度と言われており、他のVRデバイスと比して狭くなっていることが挙げられる[7]。

表1に、HoloLensの詳細な性能を示す。

項目	詳細
スピーカー	ビルトインスピーカー
無線 LAN	Wi-Fi 802.11ac
Bluetooth	Bluetooth 4.0 LE
OS	Windows 10
CPU	Intel 32 bit architecture(1GHz)
GPU	Custom built Microsoft Holographic Processing Unit(HPU 1.0)
ストレージ	64GB Flash
RAM	2GB
バッテリー	2-3 時間連続駆動
電源	2.5A/5.2V
重量	579g

3. システム全体の概要

本システムの概略図を図4に示す。観察したいタンパク質をProtein Data Bankからpdb形式でダウンロードし、PyMolを用いてCollada形式の3Dモデルに変換する。Collada形式でモデルを保存することにより、クラウド上で様々なデジタルコンテンツ制作ツール間でのデータのやりとりが可能になる、Unityで取り扱いが可能になるなどの利点がある。変換されたColladaファイルをクラウドに保存し、実際にタンパク質を観察する際に、UWPアプリ

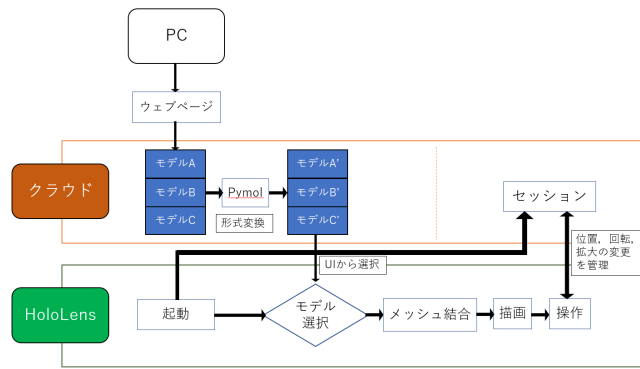


図 4 システム概要図

のユーザーインターフェースをトリガーとしてデバイスにダウンロードを行う。また、HoloLens での描画時の負荷を低減するため、後述するメッシュの結合を行っている。現在は、pdb ファイルのダウンロード、変換、アップロードの過程を手動で行っているが、これらをクラウド上で実行する機能を実装中である。

4. 表示されているタンパク質の様子

HoloLens にダウンロード、描画されたタンパク質モデルは、ユーザによって移動、回転、拡大が可能である。HoloLens では、親指と人差し指で挟むようにタップすることによりクリック操作が、タップしたまま指を動かすことでドラッグ操作が可能である。タンパク質モデル上でドラッグを行うことで、移動、回転、拡大の操作を行うことができる。

タンパク質の 3D 表現には surface モデル、ribbon モデル、ball and stick モデルなどのバリエーションが存在する。PyMol で形式変換したモデルは、同じタンパク質でも surface、ribbon モデルのほうが他の形式に比べて描画するポリゴン数が少なく、より安定して動作する。実際のタンパク質の観察や、観察しながらの議論のしやすさを考慮すると、タンパク質は surface または ribbon モデルを利用し、リガンドは ball または ball and stick モデルを利用することにより、創薬において重要であるタンパク質とリガンドの結合部位の観察がしやすく、ポリゴン数を抑えることができるために良いパフォーマンスが得られると考えられる。ここで、2次元可視化システムである PyMol でタンパク質を描画した様子を図 5 に、図 6 と図 7 に、実際に HoloLens 上に描画されたタンパク質モデルの様子を示す。

5. 想定される利用法

現実の世界にホログラムを重ねて表示できることを利用して、会議や学会などの、同じ場所に複数人が集まるような場面での利用が考えられる。また、オブジェクトを描画して現実世界の座標で固定することが可能であるので、タ

ンパク質をジェスチャーで操作するだけでなく、ユーザがタンパク質を覗き込んだり、回り込みながら観察することもでき、タンパク質とリガンドの結合の様子も認識可能である。

また、製薬企業の持つタンパク質の立体構造やリガンドの情報は社内でのみ利用できることが多く、現在は研究者が直接顔を合わせながら会議を行うことが多い。ユーザどうしが同じ場所に集まるのであれば、VR システムで視界を遮りながらタンパク質を観察するより、周囲をスキャンして座標を取得でき、現実世界とホログラムを同時に視認できる AR を利用したシステムが適していると考えられる。また現実世界の情報から共有アンカーを作成する Microsoft Azure Spatial Anchor やマルチプレイを実現するネットワークエンジンである Photon Unity Networking を用いて周辺座標からアンカーを取得し、これを共有することでホログラムを複数ユーザで共有することができるが、共有点のアンカーが安定して取得できないことや、動的に取得した 3D オブジェクトに対して同期がとれないなどの要因により、実装が完了しておらず今後の課題である。

6. まとめ

本研究では、3次元の立体構造を持つタンパク質やリガンドの構造モデルを 3次元のまま可視化する創薬支援アプリケーションの開発を目指し、実際にホログラムを重ね合わせる Augmented Reality と、この技術を実現するための単体で動作するデバイスである Microsoft HoloLens を用いて創薬支援アプリケーションを開発した。クラウドにアップロードした 3D モデルを実行時にデバイスにダウンロードして描画することで、デバイスの負担を軽減し、デバイス側でタンパク質モデルを切り替えながら表示することが可能である。今後の課題として、モデル作成過程の複雑さとホログラムの共有、後継機へのシステムの移植が挙げられる。

現在のシステムでは、モデルをダウンロードしてファイル形式を変換し、クラウドへアップロードするという過程をすべて手動で行っている。現在ファイル形式の変換に利用している PyMol は、PDB ID を指定してタンパク質モデルをダウンロードすることや、Python のコードで動作させることができる。このことを利用して、モデルのダウンロード、変換、アップロードの過程をクラウド上で行えるようなシステムを開発したい。ホログラムの共有機能の実装を考慮して、Microsoft Azure のコンテナや WebApp 機能を利用して実装したい。

また、システムの想定される利用場面として多人数による同時使用が考えられるが、現在のシステムではホログラムの共有機能が実装されていない。この問題の解決のために、Microsoft が提供する Azure Spatial Anchor を利用して、マルチデバイス間でタンパク質モデルの座標、大きさ、

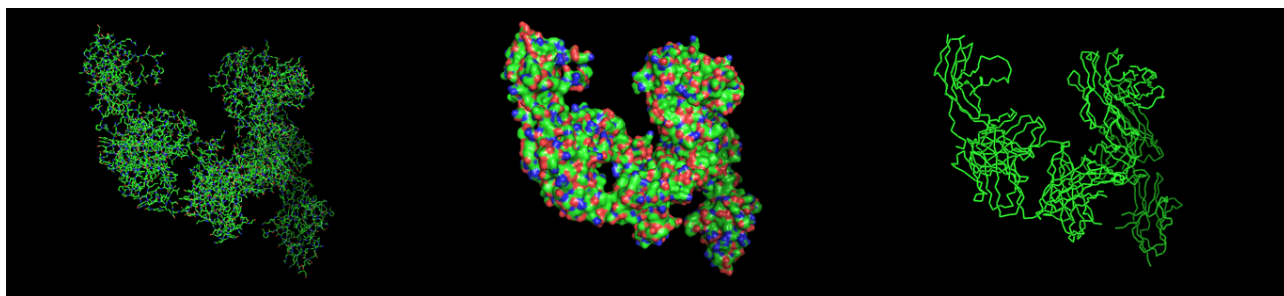


図 5 PyMol で描画した stick モデル (左)、surface モデル (中)、ribbon モデル (右)

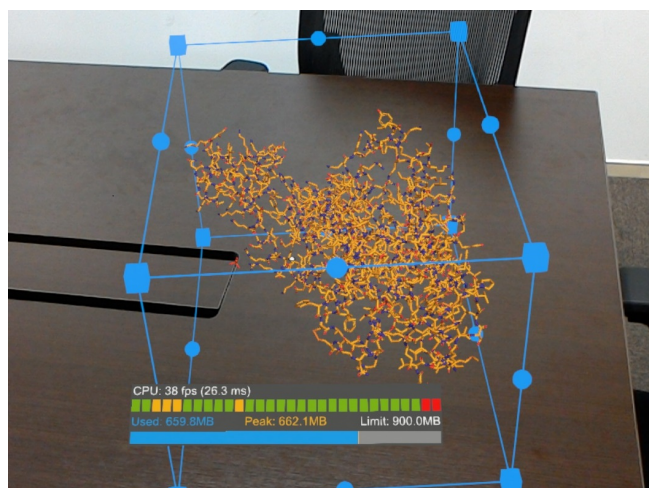


図 6 stick モデル

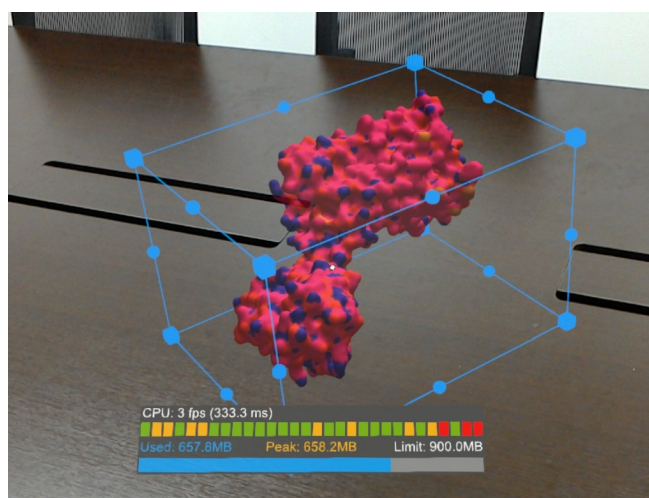


図 7 surface モデル

参考文献

- [1] Mullard, A.: New drugs cost US \$2.6 billion to develop, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 13, No. 12, p. 877 (2014).
- [2] Rose, P. W., Beran, B., Bi, C., Bluhm, W. F., Dimitropoulos, D., Goodsell, D. S., Prlic, A., Quesada, M., Quinn, G. B., Westbrook, J. D., Young, J., Yurkich, B., Zardecki, C., Berman, H. M. and Bourne, P. E.: The RCSB Protein Data Bank: redesigned web site and web services, *Nucleic Acids Research*, Vol. 39, No. Database, pp. D392–D401 (online), DOI: 10.1093/nar/gkq1021 (2010).
- [3] Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K. and Cournia, Z.: Structure-based virtual screening for drug discovery: Principles, applications and recent advances, *Current topics in medicinal chemistry*, Vol. 14, No. 16, p. 1923 (2014).
- [4] Ghosh, S., Nie, A., An, J. and Huang, Z.: Structure-based virtual screening of chemical libraries for drug discovery, *Current opinion in chemical biology*, Vol. 10, No. 3, pp. 194–202 (2006).
- [5] Acharya, C., Coop, A., Polli, J. E. and MacKerell Jr, A. D.: Recent advances in ligand-based drug design: relevance and utility of the conformationally sampled pharmacophore approach, *Current computer-aided drug design*, Vol. 7, No. 1, p. 10 (2011).
- [6] 館 (監修), 佐藤誠 (監修), 廣瀬通孝 (監修), 日本バーチャルリアリティ学会 (編集): バーチャルリアリティ学, コロナ社 (2011).
- [7] まっくろけい: MR デバイス HoloLens の課題 視野角が 2 倍に広がる可能性 — MoguraVR News - VR の「いま」を掘りだすニュースメディア, <https://www.moguravr.com/hololens-double-field-of-view/>. (Accessed on 01/07/2020).

回転をリアルタイムで共有できるような機能を追加したい。

謝辞 本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の課題番号 JP20am0101112 及び JSPS 科研費 20H00620 の助成を受けたものです。