

複合現実空間における SBDD 支援のための タンパク質可視化システムの開発

小山 敦史^{1,a)} 安尾 信明¹ 関嶋 政和^{1,2}

概要: 医薬品の開発費が年々増加する中、様々な病気に対して有効な医薬品を効率よく開発するためには、薬剤標的となるタンパク質と薬候補化合物の立体構造について理解を深めることが重要である。現在広く使われている Pymol や Jmol といった 2 次元平面における分子構造表示システムは、本来 3 次元であるタンパク質や化合物を 2 次元に射影し、可視化している。本研究では、創薬に重要なタンパク質と化合物の立体構造を 3 次元のまま可視化する目的で、Mixed Reality を実現するヘッドマウントディスプレイを用いて分子構造可視化システムを構築した。

キーワード: 複合現実感, Virtual Reality, 可視化, Structure-based Drug Design

Development of the visualization system of proteins for SBDD with Mixed Reality

ATSUSHI KOYAMA^{1,a)} NOBUAKI YASUO¹ MASAKAZU SEKIJIMA^{1,2}

Abstract: It is important to understand the structure of proteins and drug candidate compounds for efficient development of drugs against various diseases, since the cost of drug discovery is getting higher. Previous visualization systems of molecules such as Pymol and Jmol projects proteins and molecules on 2D displays, however, they have originally 3-dimesional structure. In this study, we developed the visualization system with Mixed Reality to visualize 3D structue of proteins and molecules as it is.

Keywords: Mixed Reality, Virtual Reality, Visualization, Structure-based Drug Design

1. はじめに

新たな医薬品の開発は、我々人間が健やかに生活するためにはなくてはならないものである。しかし、創薬研究において 1 つの新たな医薬品を開発するのに平均 10 から 12 年もの期間と 30 億ドルものコストがかかると言われており [20], この研究開発費はさらなる増加の一途をたどっている。そのため、創薬を効率化するための新しい技術が世

界的規模で模索されており、その中で、これらのコストを削減するために情報技術を利用した効率的な創薬方法に関心が寄せられている。

一方、様々なタンパク質の立体構造が年々解明されており、情報として蓄積されていっている。実際、タンパク質立体構造データベースの Protein Data Bank (PDB) [8] に登録されている立体構造の数はこの 10 年で約 3 倍に増加している [9]。

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) [10], 特定のタンパク質と特異的に結合する化合物 (リガンド) の活性や、医薬品のターゲットとの相互作用に必要な特徴を持つ官能基群と、それらの相対的な立体配置

¹ 東京工業大学 情報理工学院
Department of Computer Science, Tokyo Institute of Technology

² 東京工業大学 科学技術創成研究院
Advanced Computational Drug Discovery Unit, Tokyo Institute of Technology

^{a)} atsushi.k.ab@m.titech.ac.jp

も含めた概念(ファーマコフォア)などの性質を用いて化合物探索を行う LBDD (Ligand-based Drug Design) [10] などが挙げられるが、タンパク質の立体構造について深い知見を有していることは重要である。

一方で, Virtual Reality(仮想現実, 以下, VR と表記)や Mixed Reality(複合現実, 以下, MR と表記)の技術向上と共に, それらを実現するためのヘッドマウントディスプレイ型のデバイスが開発されている。これにより, 近い将来我々の生活には VR や MR が現在より身近になると予想される。近年, 医療の現場においても手術のシミュレーションシステムや支援システムとして VR, MR が既に導入され始めている [3]。

現在, タンパク質の構造を可視化するには, Pymol [6] や Jmol [7] をはじめとする, 分子構造を平面のディスプレイに射影して表示するシステム [12] [13] [14] が主流であるが, タンパク質においても VR, MR を用いて 3D 描画し, タンパク質のポケットなどの立体構造情報について更なる理解を深めることは創薬, 特に SBDD において非常に重要だと考えられる [16] [17]。

これまでも, VR デバイスの一種である Oculus Rift を用いて VR 空間上でタンパク質や化合物を表示し, Kinect を用いて使用者の手の位置, 形, 動きを検知する事でジェスチャーにより表示されたタンパク質を表示するなどの機能が盛り込まれている Molecular Rift [21] や, 本システムと同様のゲームエンジン Unity [4] を用いた分子描画ソフトが開発されてきた [15]。しかし, Molecular Rift においては, Oculus Rift というヘッドマウントディスプレイを用いた VR のシステムであるため, 視界が完全に塞がってしまうために表示したタンパク質を観察しながら周囲との議論をすることや, 学会や会議などの場面において手元の資料を参照しながらタンパク質を観察することが困難である, PC や Kinect との連携が不可欠なために持ち運びが難しいといった欠点がある。UnityMol は将来的に VR 機器もサポートするとしてはいるものの, 現状では対応出来ない。

本研究では, MR の中でも PC などに接続することなく単体で動作するという特徴を持つヘッドマウントディスプレイを用い, 現実の空間に存在するかのようにタンパク質や化合物を 3D 描画する単なるタンパク質 3 次元表示デバイスではなく, クラウドと連携することで創薬により有用な統合システムとしての開発を目指した。また, 従来から当研究室で開発してきたシステムをベースにしながらも, 動作が重いこと, 描画するタンパク質を変更する際に不都合があることといった欠点を改善することも目的とする。

2. 開発

本章では, システムの開発に実際に用いたデバイスである Microsoft HoloLens とその HoloLens で動作する



図 1 Microsoft HoloLens

Holographic アプリケーション開発において用いられる Universal Windows Platform(UWP) について説明し, 統合開発環境 Unity についての説明を行い, 最後に本システム開発において使用した環境について述べる。

2.1 Microsoft HoloLens

前述した MR を実現するデバイスとして, 本研究では Microsoft HoloLens を選択した。Microsoft HoloLens は, Microsoft 社が開発, 販売しているヘッドマウントディスプレイ型のウェアラブルコンピュータで, 左右に搭載されたセンサカメラを用いてユーザーの視界をスキャン, 周囲の現実世界の様子をリアルタイムで環境マッピングし, 取得した 3D スキャンデータを基にして, 透過型ディスプレイ上にホログラムを表示することで, 前述した MR を実現している [2]。この HoloLens が他の VR, MR デバイスと比較して特徴的であるのが, デバイスそのものに OS や CPU が搭載されたウェアラブルコンピュータであり, スタンドアロンで動作するという点である。従来のヘッドマウントディスプレイ型の VR デバイスであれば, PC と接続して, 映像の処理は PC で, 表示はデバイスで, というのが基本であり, 実際に動き回って使用する際にはバックパック型の PC を用いたり, 他人の補助を必要としたりしていたが, HoloLens は単独で動作可能である。また, HoloLens は他の HoloLens と同じホログラムを共有するための Sharing 機能を備えていることに加え, 従来の VR デバイスと異なり視界が開けているために周囲とコミュニケーションが取りやすく, 手元の資料なども同時に見ることが可能である。

2.2 Universal Windows Platform

Universal Windows Platform(UWP) とは, 1 つのソースコードから作成された実行ファイルが Windows10 が搭載された Surface Hub や Xbox One といった複数種のデバイスで動作するように作られたアプリケーションプラットフォームである。HoloLens において動作するアプリケーションはこの UWP アプリのみで, Windows フォームア

プリを含めた従来のデスクトップ PC 用アプリは動作しない。この UWP アプリはセキュリティが強化されているが、一方で、ローカルリソースの使用が制限されているために、従来のデスクトップアプリのようにクライアント PC のファイルや接続されている機器などにアクセスするにはエンドユーザーの許可が必要であり、実行中の他のプロセスや外部プロセスを呼ぶことが出来ないなどの制約が存在する。そのため、本システムの開発においてはこれらの克服が求められた。

2.3 Unity

Unity [4] は、Unity Technologies が開発した様々なプラットフォームで利用できるゲームエンジンである。Unity は Mac OS や iOS, Android から、UWP まで幅広いプラットフォームを対象としてプロジェクトをビルドすることが出来るほか、視覚情報が最も重要な Holographic アプリケーション開発において、XAML [11] 等と異なりアプリケーションの実行時の様子を確認しながら開発を進めやすいという点においても、HoloLens 向けのアプリケーション作成に適しているといえる。

2.4 開発環境

本システムの開発にあたって用いた環境を以下、表 1 にまとめる。

表 1 本システムにおける開発環境

環境	詳細
OS	Windows 10 Pro
ゲームエンジン	Unity 2017.2.1f1
開発言語	C# 4.0
Web アプリ開発フレームワーク	ASP.NET 4.0
実行環境	.NET Framework 3.5
統合開発環境	Visual Studio 2015 Update 3
ヘッドマウントディスプレイ	Microsoft HoloLens

3. 開発したシステム

本章では、開発したシステムの概要を示すとともに、開発の方針と、HoloLens に表示されるホログラムの実際の様子を示す。

3.1 システム全体の概要

本システムの概要図を図 2 に示す。Protein Data Bank (PDB) からダウンロードした pdb ファイルをクラウドにアップロードする。その後、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データをやり取りするためのファイルフォーマットであり、Unity で読み取り可能な Collada 形式の 3D モデルを作成する。また、HoloLens のスペック不足を補うため、モデルのポリゴン数を削減して

から、HoloLens のアプリケーション内で 3D モデルを呼び出し、描画する。現状のシステムでは分子を構成する原子の空間配置を示す 3 次元の座標ファイルである pdb ファイルを、Collada ファイルに Pymol などを用いて変換した後、クラウドにアップロードする。その後、HoloLens にビルドした UWP アプリの UI からこれらのファイルをダウンロードすることで、タンパク質や化合物の 3D モデルを描画する。また、ファイルをアップロードするためのコンテナの用意には Microsoft Azure を用いた。将来的には、現在実装中であるモデルの作成とポリゴン削減はクラウド上で実行される。

3.2 タンパク質の描画

Holographic アプリケーションは、前述したように外部プロセスを呼ぶ事ができないなど UWP ゆえの様々な制約が存在するため、アプリ起動時の初期状態で配置されていないオブジェクトを外部から呼び出す方法は主に以下の 3 つの方法がある。

- (1) AssetBundle を用いて WWW クラスによって追加のアセットをストリーミングし、ランタイムでインスタンス化する
 - (2) Resources.Load を用いてパスを設定し、Resources フォルダにあるアセットを読み込む
 - (3) WWW クラスによって外部 URL に接続し、特定の形式のオブジェクトを直接読み込んでシーンに配置する
- いずれの手法にもそれぞれメリットとデメリットがある。以下、表 2 に各手法のメリットとデメリットを示す。

表 2 外部リソースのオブジェクトを呼び出す主な手法の比較

手法	メリット	デメリット
1	送受信するデータの容量を抑えられる	モデルを新規追加時に AssetBundle を作るために Unity の環境が必要
2	メモリの使用量を抑えられる	オブジェクトを Resources フォルダに入れておく必要がある
3	モデルを新規追加時に手間がかからない	モデルの読み込み速度が遅く、オブジェクトの形式が限られる

手法 1 においては、送受信するデータの容量を小さくすることができ、スマートフォン向けアプリケーションなどで実際に広く使われている。手法 2 は、メモリの使用量を抑えることが出来るという特徴がある。手法 3 は、外部 URL に接続するだけでよいので、アプリ開発時に下準備をする必要がない。一方でそれぞれデメリットも存在し、1,2 の手法は今回のアプリ開発に適さない。手法 1 においては、現在 Protein Data Bank (PDB) に登録されている構造データの数は約 14 万と膨大な数である上に現在も増え続けているため、全ての構造データを AssetBundle として

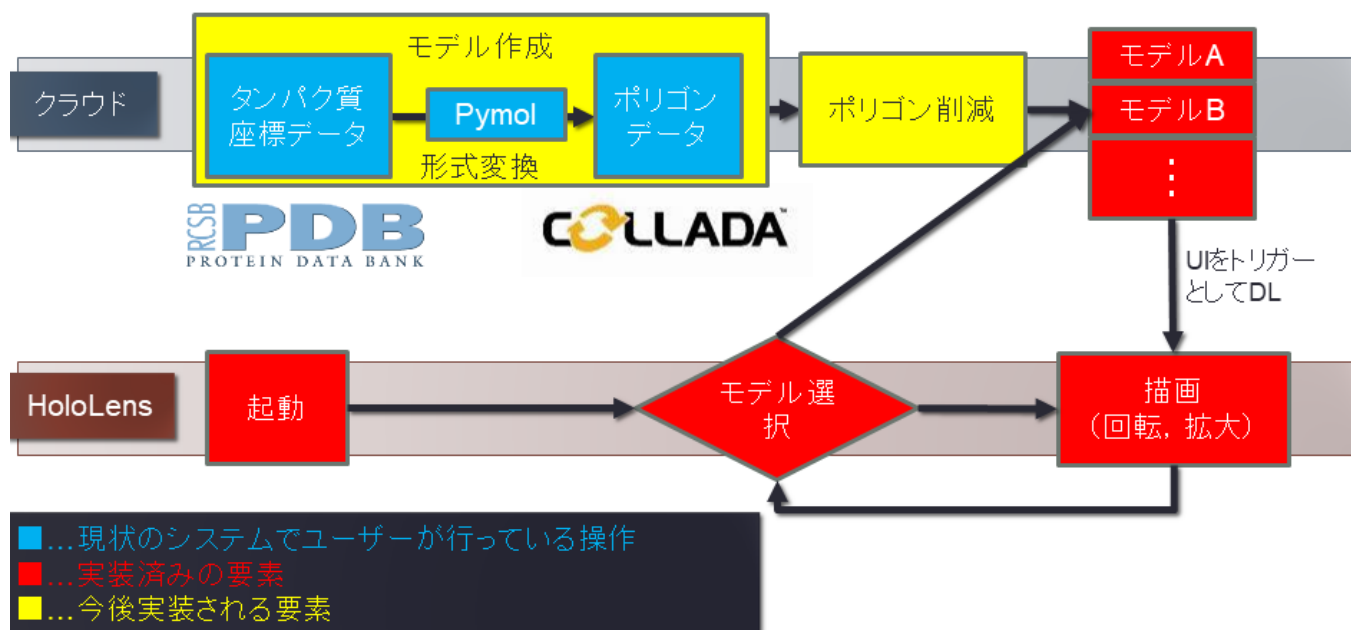


図 2 本システムの概要

用意し管理するのは現実的でない。さらに、AssetBundleの作成にあたってはUnityをPCにインストールしている必要があるため、各ユーザーに適宜AssetBundleを作成させることはユーザビリティの低下に繋がるために望ましくない。手法2においては、表示されるすべての3DモデルをプロジェクトのResourceフォルダに格納しておかなければならないため、前述のように現時点で約14万種の構造データをフォルダに用意しておくのは現実的でない。

今回のシステムのように、3Dモデルを事前にアセットとしてHoloLensに取り込むことなく、ネットワークを通して外部リソースをランタイムに呼び出すためには、手法1, 2に比べモデルを読み込む速度が遅くなる、オブジェクトの形式が限られるなどといったデメリットはあるものの、再生時に外部URLに接続して、オブジェクトを直接シーンに配置することができる。これにより、表示するすべての3Dモデルを事前に用意する必要がなくなる。そのため、今回はUnity Asset Storeに公開されているSimple Collada [23]を参考にし、現在タンパク質描画ソフトとして広く使われているPymolで出力できる形式であり、なおかつUnityに取り込むことの出来る形式であるCollada (拡張子は.dae) ファイルをランタイムに読み込んで表示した。

3.3 表示されているタンパク質の様子

読み込んだタンパク質や化合物は、自由に回転、拡大が可能である。図3にタンパク質、モデル毎の1秒あたりに描画されるフレーム数(FPS)を比較したグラフを示す。Pymolで形式変換したモデルは、同じタンパク質でもStick, Ribbonモデルの方がオブジェクトが細かく分割され

て表示されるために処理が重くなってしまうため、Surface, Cartoonモデルの方がより安定して動作する。このため、タンパク質はSurfaceまたはCartoonモデル、リガンドはStickまたはRibbonモデルで運用するのが、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容易であると共に、最も良いパフォーマンスが得られる。以下、図4に実際にHoloLensを通して見ることができるホログラムの様子を示す。

3.4 想定される利用法

MRを用いることで、VRを用いたシステムでは不可能であったタンパク質や化合物のホログラムを手元の資料と参照しながら観察するといったことが可能になる。また、複数人がホログラムを共有し、周囲を歩き回ったり覗き込みながらタンパク質の立体構造やタンパク質とリガンドの結合様式を理解し、リガンドの最適化についての議論が可能である。

製薬企業におけるタンパク質の立体構造やリガンドの情報は社外秘であることが多く、現在は関係する研究者がいくつか所に集まり会議を行うことが多いが、本システムを用いることで離れたサイト間でホログラムおよび他者のホログラムに対しての視点の共有も行うことが可能である。加えて、Skype [22]などの通話アプリケーションを用いることでホログラムを共有しながらの音声チャットも可能である。

しかし、共有点のアンカーを立てることに失敗することがあるほか、立ったアンカーが操作者の移動によりズレることがある、HoloLens間通信の成功率が低いといった要因のために上手く動作せず、現在実装中である。

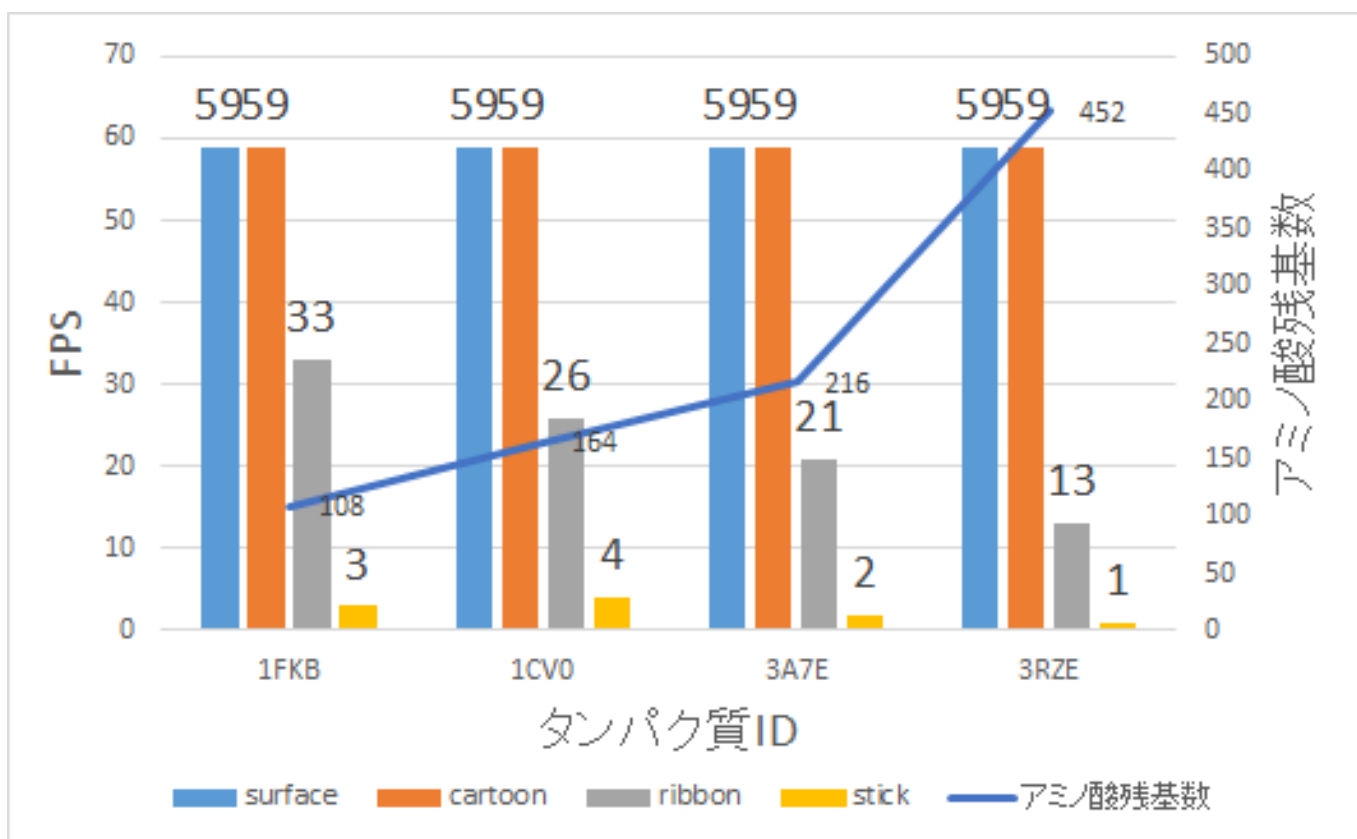


図 3 モデルごと、タンパク質ごとの FPS の比較

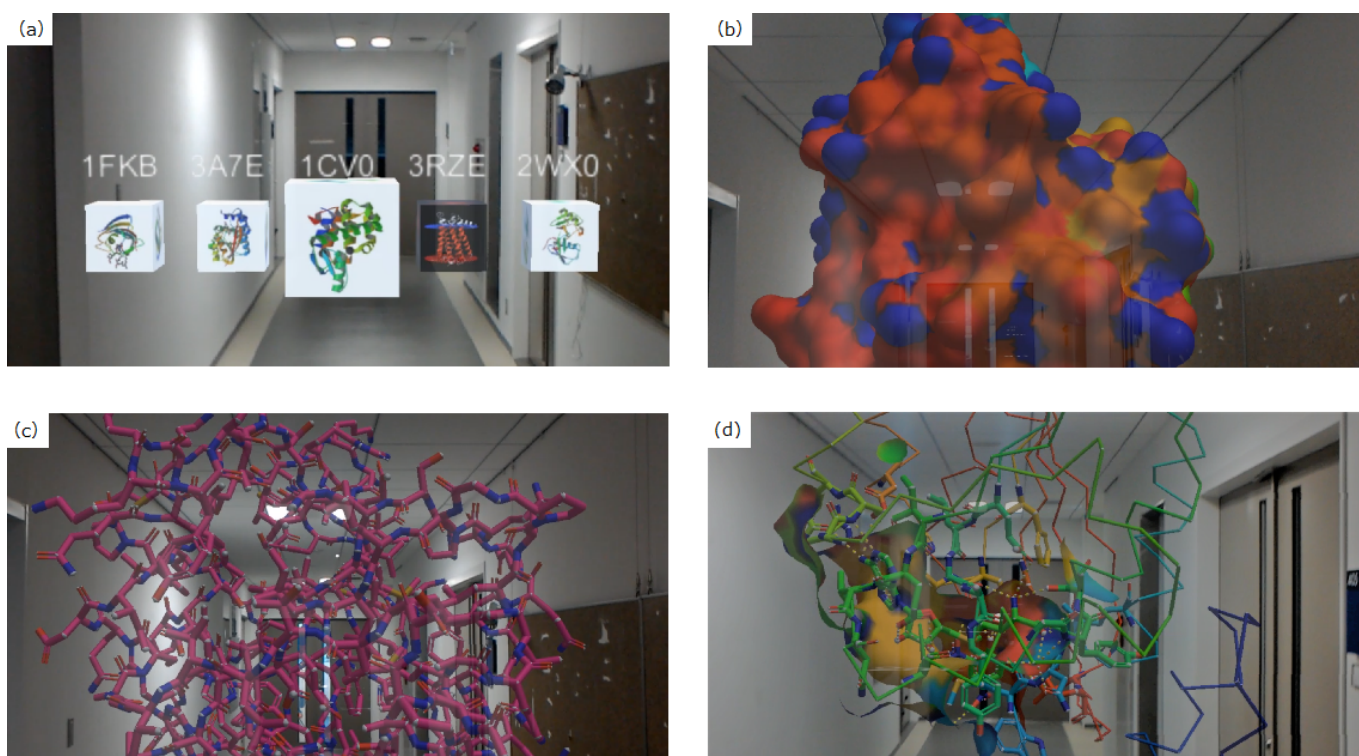


図 4 (a) モデルを切り替えるための UI (b) Surface モデル
(c) Stick モデル (d) リガンド結合サイト

4. 結論

本研究では、3 次元の立体構造を持つタンパク質や化合

物の構造を 3 次元のまま可視化する創薬支援システムを開発することを目的として、Mixed Reality の中でも今回は単

体で動作するという大きな特徴を持つ Microsoft HoloLens を選び、クラウドと連携することで描画する 3D モデルを Web 上から変更することが可能なアプリケーションを開発した。

当研究室で行ってきた従来の研究では、HoloLens にアプリケーションをビルドする際にあらかじめタンパク質の構造情報もプロジェクトに内包している必要があり、かつ構造情報の解析と 3D モデル化を HoloLens 内部で行っていたためにデバイスの動作が重くなるなどの欠点があったが、本システムでは Microsoft Azure 上に用意したコンテナから、ユーザーがアップロードしたファイルを HoloLens から呼び出すという形でクラウドと連携することで構造データをあらかじめデバイスに内包することなく、リアルタイムでの 3D モデルの切り替えを可能にした。

今後の課題は、システム側の問題と HoloLens 側の問題の二つに大きく分けられる。まず、システム側の課題として、本システムでは pdb ファイルを解析して 3D モデル用の Collada 形式に変換することは現在ユーザー側が行っているため、これがクラウド上で自動で行われることが期待される。また、HoloLens のスペック不足を補うため、描画される 3D モデルのポリゴン数を減らす事も非常に重要である。この課題についても、クラウド上で処理して HoloLens に 3D モデルを渡すことで実現可能であると考えられる。

最後に、HoloLens 側の問題として、スペックが不足気味であるために大きなモデルになるとデバイスの動作が重くなり、快適に動作するための目安である FPS を 60 以上に保つことが難しくなる。また、視野角が 35 度と狭いためモデルを実際に見る際には、見る対象の 3D モデルの大きさを考慮して距離を上手く取る必要がある、などといった注意が必要である。これらの課題については、Microsoft 社が現在開発中である HoloLens の次世代機にて改善されていることが期待される。

参考文献

- [1] “Microsoft HoloLens”, <https://www.microsoft.com/en-us/hololens>
- [2] “HoloLens 開発入門”, <https://www.buildinsider.net/small/hololens>
- [3] “Holoeyes”, <http://holoeyes.jp/>
- [4] “Unity”, <https://unity3d.com/jp/>
- [5] “MixedRealityToolkit-unity”, <https://github.com/Microsoft/MixedRealityToolkit-Unity>
- [6] “Pymol”, <https://pymol.org/2/>
- [7] “Jmol”, <http://jmol.sourceforge.net/>
- [8] “RSCB. Protein Data Bank.”, <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- [9] “RSCB PDB. Yearly growth of total structures, 2018”, <http://www.rcsb.org/pdb/statistics/contentGrowthChart.do?content=total>
- [10] Chiba, S. et al.: Identification of potential inhibitors based on compound proposal contest: Tyrosine-protein kinase Yes as a target, *Scientific Reports* 5 17209, doi: 10.1038/srep17209 (2015)
- [11] “What is XAML?”, <https://msdn.microsoft.com/en-us/library/cc295302.aspx>
- [12] Johnson GT, Autin L, Goodsell DS, Sanner MF, Olson AJ (2011) ePMV embeds molecular modeling into professional animation software environments. *Structure* 19: 293303. doi:10.1016/j.str.2010.12.023.
- [13] McGill G (2008) Molecular movies... coming to a lecture near you. *Cell* 133: 11271132. doi:10.1016/j.cell.2008.06.013.
- [14] Zoppe M, Andrei R, Cianchetta S, Zini M, Loni T, et al. (2009) Blender for Biology: The making of Protein Expressions - Study N2 Amsterdam. *Proceeding of the Blender Conference, Amsterdam 2009*. Available: www.scivis.ifc.cnr.it/images/stories/blenderconf09paper.pdf
- [15] C.Masato Nakano, Erick Moen, Hye Suk Byun, Heng Ma, Bradley Newman, Alexander McDowell, Tao Wei, and Mohamed Y.El-Naggar.: iBET: Immersive visualization of biological electron-transfer dynamics. *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, Vol. 65, pp. 94-99, 2016
- [16] Zhihan Lv, Alex Tek, Franck Da Silva, Charly Emupereur-mot, Matthieu Chavent, and Marc Baaden.: Game On, Science - How Video Game Technology May Help Biologists Tackle Visualization Challenges, *PLoS ONE* 8(3): e57990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057990>
- [17] Abraham Anderson, Zhiping Weng.: VRDD: applying virtual reality visualization to protein docking and design, *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, Vol. 17, pp. 180-186, 1999
- [18] 館 章, 佐藤 誠, 廣瀬 通孝 (監修), 日本バーチャルリアリティ学会 (編): パーチャルリアリティ学, pp.2-16, 特定非営利活動法人 日本バーチャルリアリティ学会 (2011)
- [19] 館 章, 佐藤 誠, 廣瀬 通孝 (監修), 日本バーチャルリアリティ学会 (編): パーチャルリアリティ学, pp.138-176, 特定非営利活動法人 日本バーチャルリアリティ学会 (2011)
- [20] Asher Mullard.: New drugs cost US\$2.6 billion to develop. *Nature reviews Drug discovery*, Vol. 13, No.12, p.877, 2015
- [21] Magnus Norrby, Christoph Grebner, Joakim Eriksson, and Jonas Boström.: Molecular Rift: Virtual Reality for Drug Designers, *Journal of chemical information and modeling*, Vol. 55, No.11, pp. 2475-84, 2015
- [22] “Skype for HoloLens”, <https://www.microsoft.com/ja-jp/hololens/apps/skype>
- [23] “SimpleCollada”, <https://www.assetstore.unity3d.com/jp/#!/content/19579>