

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11520

研究課題名（和文）仮想現実技術と触覚技術を駆使した直感的な生体分子可視化・操作システムの実装

研究課題名（英文）Development of a molecular visualization system with virtual reality and haptic technologies

研究代表者

西 羽美（Nishi, Hafumi）

東北大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：40745121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：タンパク質の立体構造研究においては可視化が不可欠だが、マウス操作では複雑な超分子複合体を扱うのが困難である。安価なVRヘッドマウントディスプレイとコントローラの登場により、VRを用いたタンパク質可視化が現実的となったが、触覚フィードバックがないことが課題であった。本研究ではVRと触覚技術を用いてタンパク質を自由に操作できるプラットフォーム開発を目指した。力覚発生装置を用いた分子ドッキングシステムを試みたが、力覚の調整が難しく、両手操作による疲労も課題となった。その後、AlphaFoldの予測構造の可視化とその情報に基づく力覚表現に注力し、タンパク質の柔軟度に応じた表現を実装することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、VRと触覚技術を組み合わせることで、従来の分子ビューアーでは困難であった複雑な操作や直感的な理解を可能にしようとした点で、タンパク質の立体構造研究に新たな視点を提供するものである。特に、AlphaFoldの予測構造に基づく柔軟度の表現は、タンパク質の動態をより深く理解する上で有用である。また、VR技術の活用は、タンパク質研究の教育現場においても有効であり、学生の理解促進や興味関心を高める効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：In protein structure research, mouse operation made it difficult to handle complex supramolecular complexes. The advent of affordable VR headsets and controllers made VR protein manipulation practical, but the lack of haptic feedback was a challenge. This research aimed to develop a platform that allows free manipulation of proteins using VR and haptic technology. We attempted a molecular docking system using a force generating device, but adjusting the force was difficult, and fatigue from two-handed operation was also an issue. We then focused on visualizing AlphaFold's predicted structure and expressing force based on that information, and succeeded in implementing an expression according to the flexibility of the protein.

研究分野：バイオインフォマティクス

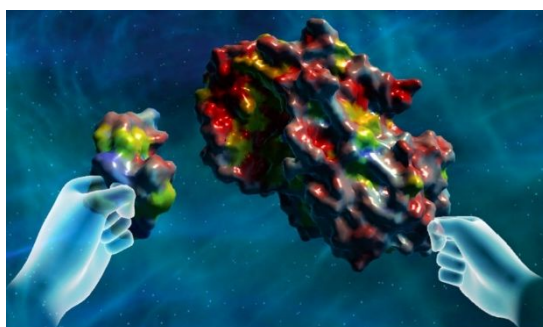
キーワード：バーチャルリアリティ

1. 研究開始当初の背景

タンパク質が生体内の様々な生命現象を担っていることはよく知られた事実であり、その分子機能および細胞機能を議論する上で避けることができないのがその立体構造である。特に、研究立案時の2017年にはノーベル化学賞を受賞したCryo-EM技術をはじめとする立体構造決定技術の発展により、非常に多くの部分構造(サブユニット)から構成される生体超分子の議論が活発になりつつあった。しかし、立体構造を議論する上では目視による観察が重要となるにも関わらず、マウスで操作する既存の分子ビューアーではこうした超分子複合体を柔軟に取り扱うのは至難の業である。たとえば、複合体の外側を構成するサブユニットを「パズルのように」自由に取り外した後に複合体内部を観察する、というような操作をマウスとキーボードで行うにはかなりの慣れが必要である。超分子複合体以外にも、低分子薬剤と対象タンパク質との結合やタンパク質分子の部分的な改変など「生体分子を試しに少し操作して様子を見たいが、手順が煩雑である」という状況は無数に存在する。このように、分子構造の操作性の悪さはタンパク質構造研究の様々な局面で隠れたネックになっており、「人の手で、分子模型を触るように自由に分子を操作できるビューアー」の必要性が高まっている。

一方で、専用のヘッドマウントディスプレイを用いることで眼前に仮想的な空間を表示する仮想現実(Virtual Reality, VR)技術は、その表示の自由度から以前より生体分子の可視化において魅力的な技術のひとつとみなされてきた。しかし装置が高価であった他、操作には依然としてマウスとキーボードが必要であったため、これまで十分に検討されることはなかった。しかし、2016年に複数のメーカーが安価なVRヘッドマウントディスプレイを売り出しただけでなく、VR空間内の物体を操作するための「コントローラ」を付属し始めたため、VRを用いた分子の可視化および操作がにわかに現実的なものとなった。

これまで応募者は、VRヘッドマウントディスプレイOculus Riftに加え、2016年12月に発売された専用コントローラであるOculus Touchをいち早く用いることで、「タンパク質を手で自然につかめるVR」を世界に先駆けて発表してきた(図参照)。特に、VR内のモデルは実世界の分子模型のように手に持って観察できる上、普通の分子模型と異なり形状などを自由に变化させ「動きを見せられる」ことが大きな利点である。具体的には、上述の「つかめるVR」では分子の局所的な柔らかさ(B-factor)を表面形状の揺らぎとして見せる機能が実装されている。しかし一方で、更なるリアリティを追求する上では、現在のVRには触覚がないことが問題になりつつある。たとえば、二つの分子を両手に持って衝突させても抵抗を感じることはないし、シミュレーションなどで得られた分子の動きの可視化では、実世界であれば何らかの抵抗を与えるはずの可動部分に触れても何も感じない。また一方で、VRにはさらなる可能性、たとえば分子を自由に変形したのちに一瞬で元に戻すというような自由度があるが、こうした利点は当時の可視化システムでは生かされていない状況であった。



2. 研究の目的

本研究は、前述の背景を踏まえ、仮想現実技術および触覚技術(haptic technology)を用い、「生体分子を人間の手で自由に触り自然に操作するための統合研究プラットフォーム」を開発することを目的とした。具体的には、基本的な可視化機能の充実とハプティクスデバイスを用いた「触感フィードバックを伴う分子の動的可視化および簡易双方向分子シミュレーション」等を可能とするための種々の機能の実装を目指した。

3. 研究の方法

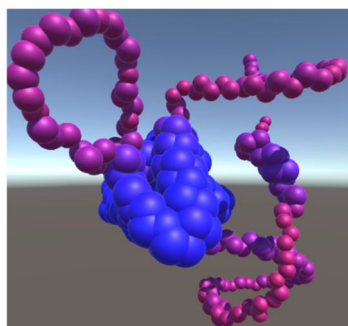
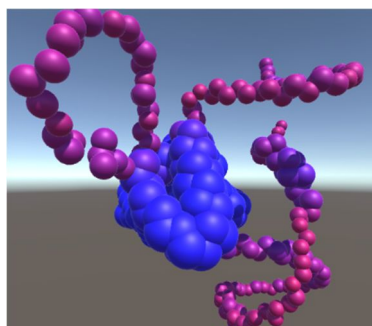
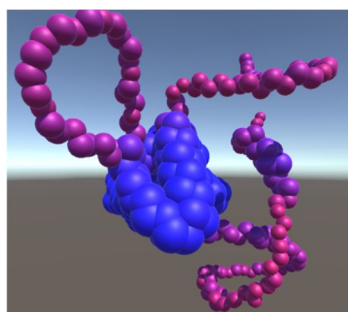
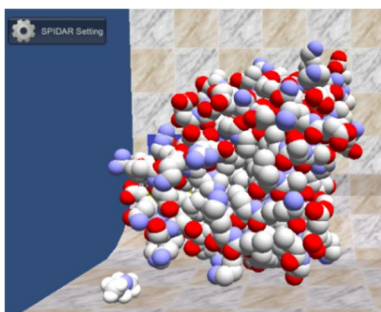
初めに、力覚発生装置としてアラクノフォース社の SPIDAR-GII を選定した。これは他の力覚発生装置に比べ比較的安価（1 台 10 万円）であり、力覚を発生させる構造も糸を用いた引っ張りと分かりやすいためである。まず、SPIDAR-GII を 2 台用いることで、力覚を伴う分子ドッキングシステムの可能性を探った。2 台の SPIDAR-GII で任意のタンパク質分子とリガンド低分子をそれぞれの手で把持し、距離に応じて静電相互作用による引力を生じさせるようなシステムを既存のサンプルコードを改変することで構築した。また、粗視化モデルに類するシステムでの力覚提示の実装を試みた。

しかし 2021 年 7 月、高精度の立体構造予測器の AlphaFold2 が広く公開された事、また多数の生物種の全タンパク質に対して予測構造を収めたデータベースである AlphaFold Structure Database が公開されたことから、当初の計画を変更し AlphaFold の予測構造の可視化と、その情報に基づく力覚表現に取り掛かることにした。AlphaFold の予測ではいわゆる原子の 3 次元座標の他に、予測の信頼度を表現する pLDDT および PAE と呼ばれるスコアが各残基ごとおよび各残基ペアごとに出力される。この pLDDT は事実上、構造のフレキシブルな領域（天然変性領域等）を見出すのに利用可能である。また、PAE は各残基ペアの相対配置の信頼度を表すが、これは各残基の相対配置の自由の度合いと読み替えることもできる。そこで、この二つの情報を用いれば、分子シミュレーション中で表現されるようなタンパク質の各部位の柔らかさのような指標を疑似的に求めることが可能となると考えた。

4. 研究成果

2 台の SPIDAR-II による任意のタンパク質分子とリガンド低分子のドッキング（下図、上段左）においては、静電相互作用による引力を力覚で感じることができるようになるはずであった。しかし、相互作用力をそのまま距離の 2 乗で実装すると実際に生じる力覚が非常に弱く、分子を十分に近づけなければほとんど感じることができないほどであった。2 乗ではなく 1 乗にするなどで距離の効果を調整する試みも行ったが、最終的には人間の手が引っ張りの力に対してそれほど鋭敏ではないのではないかという結論に至った。また、調整を施しすぎると把持していない間にも分子間力が働き反発して分子が動いてしまうなどの問題も起こり、現実的な分子の挙動の提示と力覚の両立が困難であることが明らかになった。また、両手による操作は片手の時に比べ分子操作の自由度が増すものの、長時間の利用の場合にかなりの疲労を生むことも分かった。適切なパラメータ調整により相互作用を人間の手が知覚できるようなレンジに収めること、および、自由度を担保しつつ疲労を軽減するような仕組みを導入することが今後の課題となった。

AlphaFold の予測構造の可視化とその情報に基づく力覚表現については、予定通り pLDDT、PAE



による柔軟度に合わせた表現を実装することができた（下図、上段右および下段）。右上図が静止状態、下段は pLDDT に比例した柔軟度に合わせて C 原子が動いている様子を示している。色は pLDDT を表しており、下段左はより pLDDT が低い領域（赤紫）で原子がより大きく動く様子を、下段右は pLDDT が高い領域（青）で原子がほぼ動かない様子を示している。力覚についてもこの柔軟度をもとに発生させることが可能であり、今後も機能拡張が可能であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiromu Sato, Hafumi Nishi and Kengo Kinoshita
2. 発表標題 3D Molecular Visualization using Virtual Reality Technology
3. 学会等名 ISMB2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------