

平成23年度における研究成果

II 戦略課題2：創薬応用シミュレーション [統括：藤谷 秀章（東京大学）]

分子動力学を用いた生体高分子解析のために、特定高速電子計算機施設を中核とする HPCI の計算能力を活用するとともに、最新の計算アルゴリズムによる創薬プロセスの革新を目指し、革新的な薬の活性予測シミュレーションを行う。

II-1 藤谷 秀章（東京大学）

超並列結合自由エネルギー計算法を用いた創薬応用シミュレーション

II-1-1 実施計画

本戦略研究では、「HPCI 戦略プログラム 分野1 予測する生命科学・医療および創薬基盤」研究の一環として、「創薬応用シミュレーション」のための研究開発を実施する。

平成23年度は超並列結合自由エネルギー計算法 MP-CAFEE が「京」で効率的に動作する環境を構築し、創薬標的タンパク質に対するリガンドの結合自由エネルギーの超並列計算を開始した。

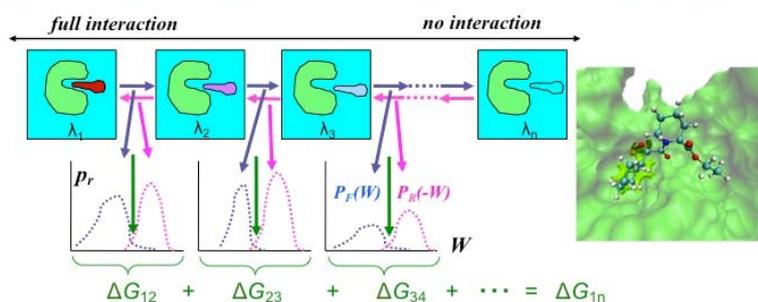
II-1-2 実施内容（成果）

(1) ソフトウェアの開発・高度化の状況

1) MP-CAFEE の開発

東京大学先端科学技術研究センター(先端研)に設置してあるスーパーコンピューターMDADD システム (306 ノード 3,672CPU コア) で動作している超並列結合自由エネルギー計算プログラム MP-CAFEE を「京」コンピューターに移植する作業を2011年5月末より開始した。MP-CAFEE の分子動力学エンジンとして使用している GROMACS は計算負荷が大きなサブルーチン群を種々の CPU に対してアセンブラ・コードで最適化しているが、現在対応している CPU は Intel や AMD の X86 系 CPU、Intel の IA32 と IA64、Apple の PowerPC、IBM の Blue Gene と Power6 であり、Sparc アーキテクチャーの「京」コンピューターには対応していない。この為に C 言語や Fortran で書かれたコードをコンパイルする事で「京」への移植を進めた。

Massively Parallel Computation of Absolute binding FrEe Energy



非平衡等式 (Jarzynski, 1997年)

$$\Delta G = -RT \ln \left\langle \exp \left(-\frac{W}{RT} \right) \right\rangle \quad \therefore K_d = \exp \left(\frac{\Delta G}{RT} \right)$$

Fujitani et al, JCP (2005)

MP-CAFEE は上図のようにタンパク質と薬が水の中で熱運動している状態で薬の相互作用パラメータを変化させて沢山の分子動力学計算を実行して、パラメータが変化する時の仕事量分

布からタンパク質と薬の結合自由エネルギーを求める計算方法である。用いているのは 1997 年に Jarzynski が発見した非平衡仕事量と自由エネルギーの関係式で、能勢-Hoover の温度制御を使用した分子動力学計算で厳密に成立する等式である。MDADD システムでは MP-CAFEE 全ての計算を並列に行うには計算機リソースが十分ではないので、出来るだけ計算を小さく分けて沢山のジョブで計算を実行する様に実装した。「京」では CPU 数が十分にあるので、沢山の CPU を並列に使って一個のジョブで結合自由エネルギーを求める事が可能になる。例えば、標的タンパク質の一つであるキナーゼと薬が水中で相互作用して居る場合には計算するシステムが水分子を入れて 4 万原子ほどになるが、MP-CAFEE では異なるパラメータを持った 384 個のシミュレーションの分子動力学計算を実行して得られる仕事量分布からキナーゼと薬の結合自由エネルギーを求める。一個の分子動力学計算で例えば 10CPU コアを並列計算で使う場合でも、MP-CAFEE 全体では 3,840CPU コアが必要になるので、MDADD システムでは計算を小分けにせざるを得ないが、「京」では全てを MPI 並列で一挙に計算する事が可能になる。

2) ノード拡大の実施

「京」向けに改造した MP-CAFEE を用いて、試験利用期間 II (2011 年 7 月 11 日から 9 月 28 日) に 3,840 ノードまでのノード拡大申請を行った。

申請ノード数(n)	3,840
参考ノード数(m)	1,920
ストロングスケールリング(全体の問題規模を固定)	
n ノードでの実行時間(s)	261.586
m ノードでの実行時間(s)	499.054
n ノードでの実行演算性能(GFLOPS)	23,645
m ノードでの実行演算性能(GFLOPS)	12,390
α strong	0.9539 (0.75 以上が必要)

標的タンパク質と薬の結合自由エネルギーを求めるフラット MPI を用いた MP-CAFEE としては、このノード数を用いた並列計算が最適と考えられる。この MP-CAFEE を用いてキナーゼの一つに対する結合自由エネルギー計算を行い、MDADD システムでの計算値と同じ値を得て、MP-CAFEE が「京」で正常に動作している事を確認した。

更に計算を高速化するには、OpenMP と MPI を用いたハイブリッド並列の活用が有効と考えられる。計算エンジン GROMACS のハイブリッド並列化を進める為にスウェーデンの GROMACS 開発チームとの共同研究をスタートさせた。

(2) 研究開発の実施状況

1) 標的タンパク質に対する薬候補化合物の設計研究

病気の標的タンパク質に作用する化合物を見つけ出す方法は色々あるが、何れにせよ数百万化合物、乃至はそれ以上の数の化合物の中から標的タンパク質に作用する化合物を見つけ出す必要がある。この膨大な化合物の中から「京」コンピューターを使った MP-CAFEE 計算に持ち込む候補化合物をどの様に選別するかが大きな課題になる。この課題に対処する方法として我々のプロジェクトでは二通りの方法を進めている。

① 富士通株式会社との共同研究

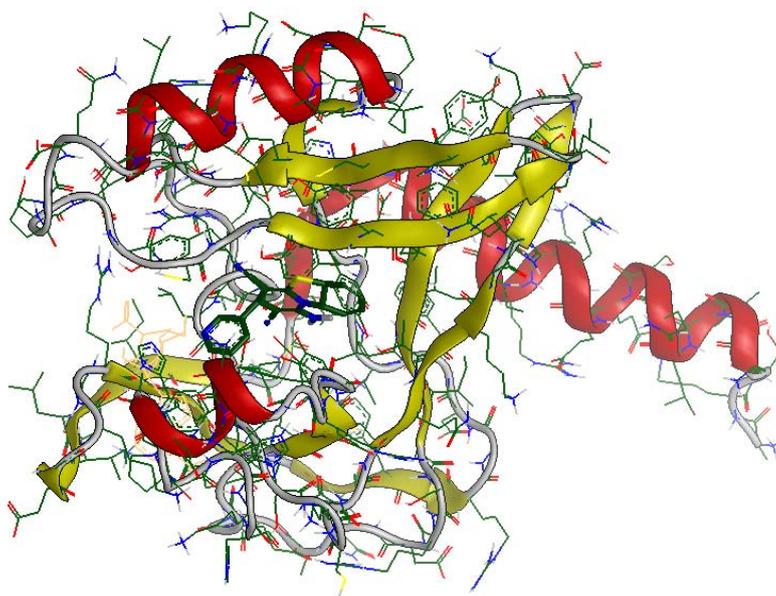
コンピューターによる薬設計ビジネスを富士通のバイオ IT 事業本部が進めており、低分子化合物の設計ソフトウェアとして OPMF (Optimum Packing of Molecular Fragments) を開発した。設計した薬候補化合物を販売するビジネスモデルを取っており、開発ツールの OPMF を他者に貸し出すなどの予定はない。このため先端研と富士通で共同研究契約を締結して、標的タンパク質に対して OPMF で設計した薬候補化合物の情報を提供して頂く事にした。

② OpenEye 社ソフトウェアの活用

今までの Computer Aided Drug Design (CADD) ではタンパク質と低分子化合物の間の結合自由エネルギーを薬開発に必要な精度で求める事が出来ずに、化合物とタンパク質の結合部位の大きさから結合する可能性をスコアで比較する方法や、ウェット実験で標的タンパク質に対する活性が確定した化合物をベースに更に良い化合物を探索する方法などを提供していた。先端研では商用 CADD ソフトの一つで定評がある OpenEye 社のソフトと高精度の分子動力学計算とを組み合わせる事で薬候補化合物を探索・設計する方法で研究を進めている。

2) エピゲノム創薬に向けての研究実施

染色体を構成する一群のタンパク質であるヒストンが、多くの癌細胞でメチル化されている現象が発見されている。我々はヒストン 4 の 20 番目のリジンをメチル化する PR-SET7 (下図) に注目して、この酵素活性を止める薬の開発を進めている。



今までの研究から先端研では PR-SET7 の活性を抑制する三種類の化合物を発見して特許を出願しているが、更に活性阻害のより強い化合物を見つけ出す為に、OpenEye のソフトを用いて下記の研究を行った。

- ① 380 万化合物の中からドッキングソフトを用いて、結合構造とスコアを特定し、更に Molecular Mechanics による PR-SET7 と低分子の相互作用エネルギーが大きな化合物を選別した。
- ② 既に特許出願した化合物をベースにして PR-SET7 との相互作用エネルギーがさらに大きな化合物を設計した。

今後、「京」コンピューターでの分子動力学計算を用いた化合物選別を進めて行く予定である。

参考文献

- 1) H. Fujitani, A. Matsuura, S. Sakai, H. Sato and Y. Tanida: “High-level ab initio Calculations to Improve Protein Backbone Dihedral Parameters”, J. Chem. Theory Comput. 5 1155-1165 (2009)
- 2) H. Fujitani, Y. Tanida and A. Matsuura: “Massively parallel computation of absolute binding free energy with well-equilibrated states”, Phys. Rev. E 79 , 021914 (2009)
- 3) 児玉龍彦、田中十志也、川村猛、他：国際公開特許番号 W02011/010715A1

II-2 沖本 憲明 (理化学研究所)

柔らかい標的タンパク質に対する薬剤探索手法の開発

II-2-1 実施計画

本研究では、「創薬応用シミュレーション」研究の一環として、柔らかい標的タンパク質に対して、タンパク質の構造揺らぎや溶媒効果を取り込みながら薬剤作用点の同定や薬剤探索を実施するための計算創薬手法の開発を行う。柔らかい標的タンパク質においては、タンパク質の静的構造を利用するだけの従来の理論的創薬では限界があり、標的タンパク質の動的効果や溶媒効果を取り込みながら薬剤作用点の同定や化合物探索を実施していくことが求められる。本研究では、分子ドッキング、分子動力学法、3D-RISM 法などを組み合わせた手法により化合物探索を行う。これにより、構造変化の大きな柔らかいポケット構造を持つタンパク質に対しても効果的に薬剤探索できる創薬手法開発を目指す。

II-2-2 実施内容 (成果)

(1) ソフトウェアの開発・高度化の状況

1) AMBER

「京」上において、AMBER 内の分子動力学プログラム (SANDER/PMEMD) の並列化プログラムの実行が困難であることがわかった。そこで、富士通と連携しながら並列化実行のための AMBER プログラムの調査を行った。

2) 3D-RISM

3D-RISM プログラムを「京」上で正常に動作するかを確認するためのベンチマークを実施し、正常に動作することを確認した。(3D-RISM プログラムはグラウンドチャレンジで開発されているものである。)

(2) 研究開発の実施状況

1) 3D-RISM 法によるリガンドマッピング法

比較的固めの創薬ターゲット (Trypsin 等) を対象にして、分子ドッキングと 3D-RISM 法を連携させて創薬標的部同定とリガンドマッピングする技術 [1] の検討を行った。これにより、3D-RISM 法に適用可能なフラグメント分子サイズがある程度調査できた (図 1 参照)。また、この結果に基づき 3D-RISM リガンドマッピング用のフラグメントライブラリを構築した。

2) 薬剤設計技術の調査・検討

分子ドッキングや 3D-RISM 法などにより得られた化合物構造の加工 (修飾や結合) をするため、流通ソフトウェアの性能調査を行った。これにより、数種のソフトウェアを組み合わせることで必要な加工技術が確立できることがわかった。

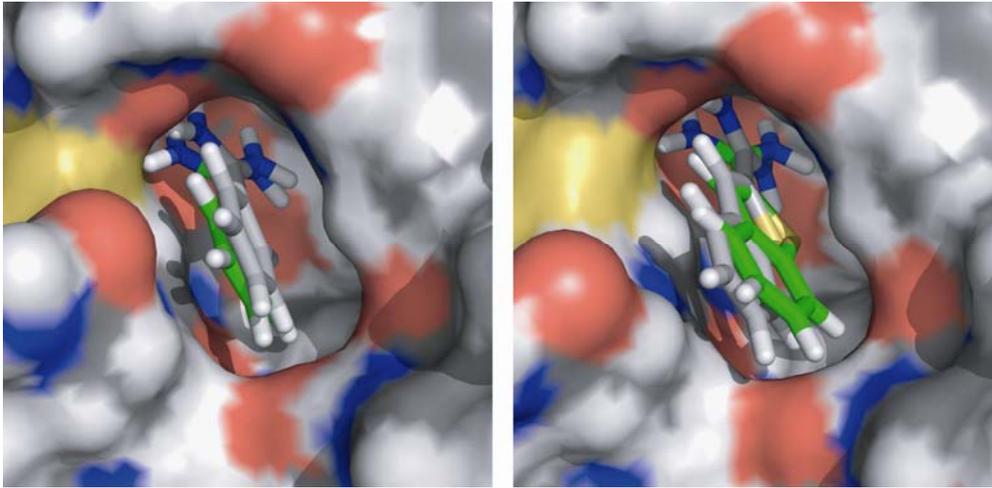


図1. 3D-RISMによるフラグメント分子サイズの評価

タンパク質（トリプシン）に対する3D-RISMによる異なる大きさのフラグメントマッピングの結果を示す。3D-RISMにより予測されたフラグメント結合様式(緑スティック表示)は、実験的に得られている結合様式(白スティック表示)とほぼ一致していることがわかる(実験と計算のフラグメント分子の違いはRMSDで0.7Å以内)。

参考文献

[1] T. Imai, K. Oda, A. Kovalenko, F. Hirata, and A. Kidera, *J. Am. Chem. Soc.* 131, 12430 (2009).