

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 国立大学法人東京大学 藤谷 秀章

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

「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、研究開発課題「創薬応用シミュレーション」における「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」研究開発を実施する。

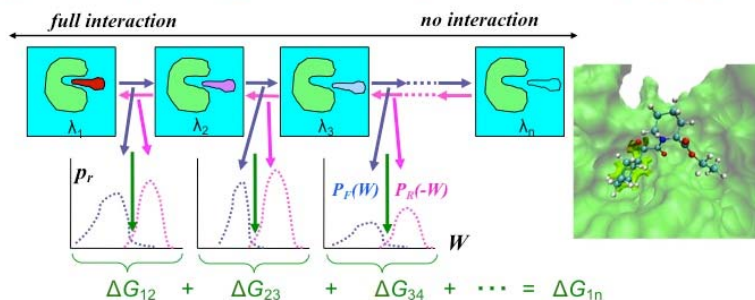
平成 24 年度は超並列結合自由エネルギー計算法 MP-CAFEE が「京」で効率よく動作する環境を構築し、複数の創薬標的タンパク質で薬候補化合物の結合自由エネルギー計算を行い薬設計に反映させる。

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

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。東京大学先端科学研究センターに設置してある Intel CPU を使用した MDADD システム (306 ノード 3672CPU コア) 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 を同時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。一つ

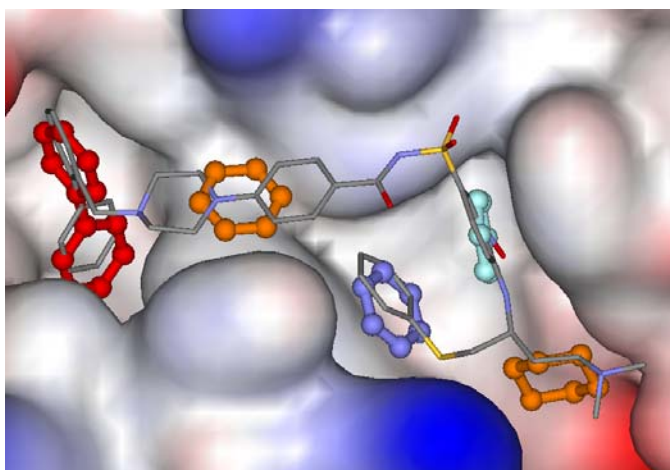
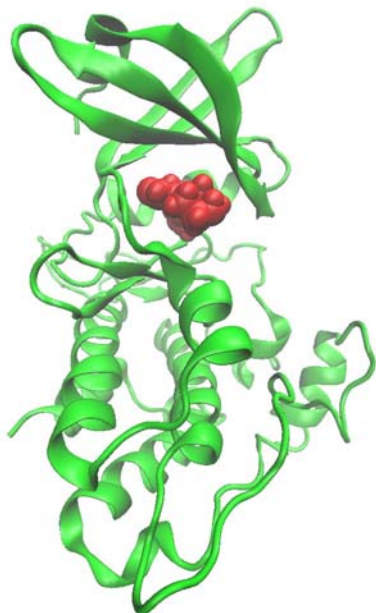
の疾患治療標的タンパク質に対する数多くの薬候補化合物の結合自由エネルギーを求めて比較する事を頻繁に行うが、タンパク質と周りを取り囲む水分子で数万個の原子数になるが、薬候補化合物間の原子数の違いは百個以内と原子数は1%以下の違いである。この場合には複数の薬候補化合物と標的タンパク質との結合自由エネルギーを一挙に一つのMPI並列ジョブで効率良く求める方法を開発した。

2) 「京」向け最適化コードの開発

平成24年度は超並列結合自由エネルギー計算法MP-CAFEEを京コンピュータで効率的に動作させるために、SPARC64-HPC-ACEアーキテクチャ向けにアセンブラレベルでチューニングしたプログラムを開発し、旧バージョンのプログラムと比較して京コンピュータで二倍の高速化を実現した。

(2) 研究開発の実施状況

新しい治療医薬品が待望されている疾患の標的タンパク質に有効に作用する薬候補化合物を京コンピュータによる大規模計算を行い設計する。平成24年度はガンの治療標的タンパク質でX線立体構造が取られているタンパク質に対して新規薬物候補化合物の設計を進めた(下図参照)。タンパク質の活性中心に入り込める可能性がある新規化合物を、フラグメントを繋ぎ合わせる手順で約9000個設計して、その水溶性、薬物毒性、合成可能性などを調べて約700個に絞り込んだ。水中での熱揺らぎを取り入れた分子動力学計算を行いタンパク質結合中心に安定に存在し続けた約300個の設計分子に対して、タンパク質との結合自由エネルギーをMP-CAFEE法を用いて京コンピュータで計算して、11化合物が薬として必要なナノモラー以上の結合強度を持つ結果を得た。今後は計算で良い特性が期待された化合物を実際に合成して、化学・細胞アッセイなどでその特性の検証を進める。タンパク質の水中での熱揺らぎを原子レベルで解析して薬を設計するIT創薬は人類が永年夢見て来た技術であり、京コンピュータの性能を使って初めて実現出来る可能性が出て来た。計算で得られた化合物を中心にウェット実験と連携してガン治療薬の開発を推進する。



II-2 独立行政法人理化学研究所 沖本 憲明

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 法など階層的に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

昨年度までの調査から、「京」上での AMBER 内の分子動力学プログラム(SANDER/PMEMD)の並列化プログラム実行が困難であることがわかった。本年度は、まず「京」上への AMBER12 の移植作業を実施し正常に動作することを確認した。次に、AMBER12 内の SANDER に着目し性能最適化を行ったところ、「京」上で3倍程度の性能向上がみられた。また、PMEMD の性能最適化のために、その並列性能についても調査を行った。(これらの作業は、富士通と連携しながら実施した。)

（2）研究開発の実施状況

1) 分子動力学シミュレーションによる創薬ターゲットの構造サンプリングと薬剤探索

今年度は、理研・創薬・医療技術基盤プログラムと連携をし、比較的ポケット部位が柔軟である創薬ターゲット(タンキラーゼ等)を対象にして、分子動力学シミュレーションと分子ドッキングを連携させて多様なポケット構造に対する薬剤探索能力を調査した。ここでは、タンキラーゼについて説明する。タンキラーゼの構造サンプリングの代表的な結果を図1(左)に示す。この結果から第一主成分軸(PC1)は、薬剤の種類によって異なるポケット構造がサンプリングされていることが明らかになった。また、第二主成分軸(PC2)は apo と holo 状態の構造の違いを明確に区別していることがわかった。次に、ここでサンプリングしたタンキラーゼの構造集団に対して小規模薬剤テストセットを使って分子ドッキングを行った。結果、apo 状態の構造における薬剤探索能力は holo 状態のものに比べると低くなっていることがわかった(図1(右))。また、ポケット構造の解析を実施したところ、この薬剤探索能力はポケット構造の体積や形状と強く関連していることが明らかになった。これらの総合的情報から、分子動力学シミュレーションにより得られたサンプリング構造から薬剤探索に適した数種のタンパク構造を選択した(図1(右)、黄色丸)。更に、選択構造に対し、スクリーニングライブラリ(40万化合物含有)を使ってドッキング(Pharmacogram 法や MM-PB/SA 法を含む)を行い、これまで70程度の薬剤候補を選考した。現在、これらの薬剤候補は理研・創薬・医療技術基盤プログラムで実験による結合活性評価を実施中である。更に、薬剤最適化をみすえて、MP-CAFFEE 法によるタンキラーゼ-阻害剤間の親和性予測の研究を行い、その手法の調整も行った。

2) 薬剤設計技術の調査・検討

昨年度に引き続き、分子ドッキングや MM-PB/SA 法等[1-2]により得られた結果から、化合物構造の加工(修飾や結合)をするためのソフトウェアの性能調査を行った。調査の結果、分子ドッキング後のフラグメントや官能基などの特徴抽出を適切に行えば、数種の流通ソフトウェアを組

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。

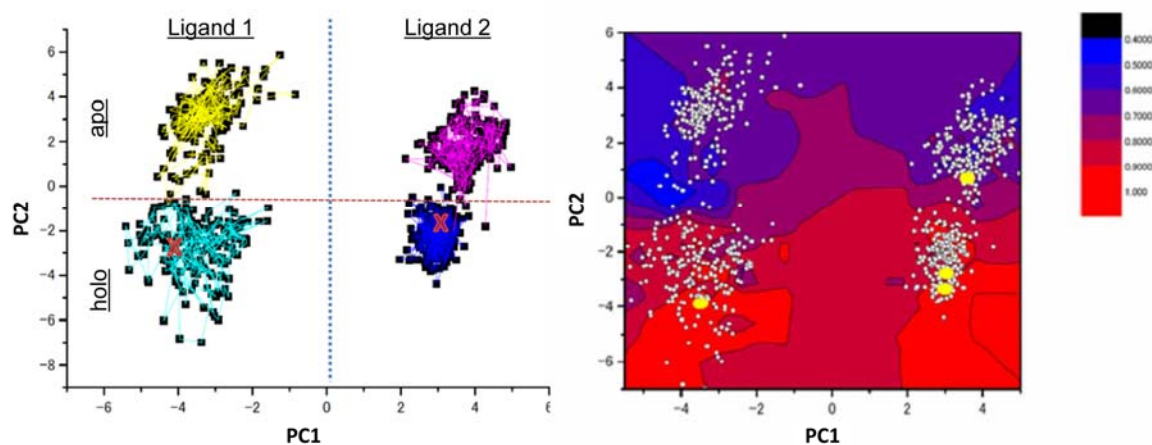


図1. 代表的な構造サンプリングと薬剤探索能力の結果

左図は、タンキラーゼに対する分子動力学シミュレーションの結果から、ポケット構造を構成するアミノ酸残基に着目して主成分解析を行った結果である。第一主成分軸は、薬剤の種類によるポケット部位の構造の違いを表わしていることがわかる。また、第二主成分軸は apo 状態と holo 状態の構造の違いを明確に区別している。また、左図中の赤色の X は結晶構造を示している。右図は、主成分分析の結果（左図）に小規模薬剤テストセットを使った分子ドッキングによる薬剤探索能力値を付加したものである。赤色であるほど薬剤探索能力が高く、青色であるほど低いことを示す。結果、apo 状態の構造における薬剤探索能力は holo 状態のものに比べると低くなっていることがわかる。薬剤探索能力の高さ、構造解析の結果から総合的に判断していくつかの構造を選考した（黄色丸）。

参考文献

[1]N Okimoto, N Futatsugi, Hideyoshi F, A Suenaga, G Morimoto, R Yanai, Y Ohno, T Narumi, M Taiji PLoS Comput Biol., 2009 5(10):e1000528.

[2]A Suenaga, N Okimoto, Y Hirano, K Fukui PLoS ONE, 7:8 (2012) e42846.