

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。

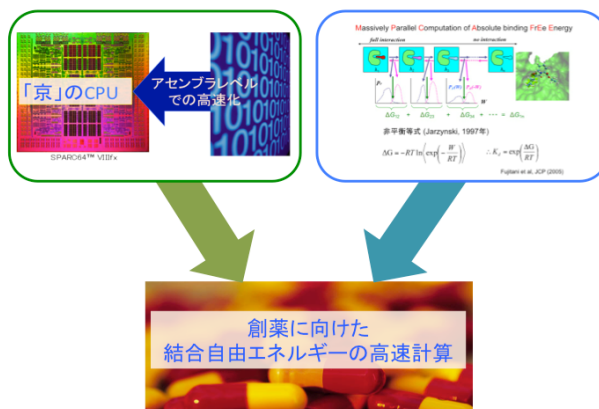
前年度に構築した「京」コンピュータで効率的に実行出来る超並列結合自由エネルギー計算法 MP-CAFEE を用いて、複数の創薬標的タンパク質で薬候補化合物を探索する計算を行う。平成25年度は、これまでの水溶性の標的タンパク質に加えて、細胞膜中に埋もれて細胞外からのシグナルを細胞内に伝える働きを持つタンパク質や、DNA や RNA などの核酸と複合して情報を伝達するタンパク質に対する創薬応用シミュレーションを進める。

また、プロジェクトを進める上で、関連する研究者と必要な協議等を行い、「創薬応用シミュレーション」の研究を統括する。

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

平成24年度には、「京」が持つ沢山の CPU を効率的に使用して、薬の候補化合物と標的タンパク質の結合自由エネルギーを求める MP-CAFEE を開発した。また、「京」の CPU (SPARC64-HPC-ACE アーキテクチャ) に対してアセンブラレベルで高速化した分子動力学計算カーネルの開発に成功した。平成25年度は、その最適化された分子動力学計算カーネルを MP-CAFEE の中に組み込み、より高速な結合自由エネルギー計算を可能とした。最近、他のグループからも MP-CAFEE を用いた論文 (例えば、Okada et al., Biophys. Chem., 2013) が発表された。このことから、本手法が普及し、信頼性が確立されてきていると考えられる。



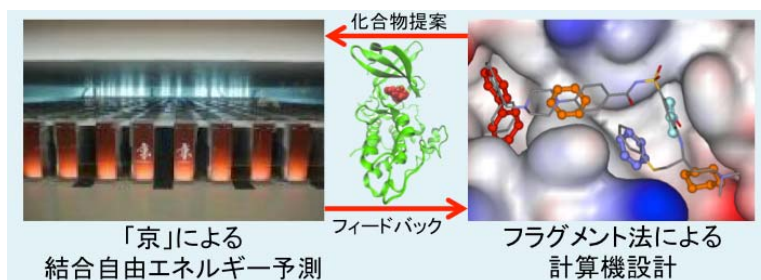
(2) 研究開発の実施状況

本課題の目標は、新しい治療薬が待望される疾患の標的タンパク質に有効に作用する物質を、強力な「京」の演算力を活用して設計することである。本年度は、前年度より研究を行ってきたガン治療の

標的となる水溶性タンパク質に加え、いくつかの新しい標的タンパク質に挑戦する。

1) ガンの治療標的タンパク質

前年度、約300個の設計化合物と標的タンパク質の結合自由エネルギーの計算を「京」でおこなった。平成25年度は、この計算結果を設計戦略・計算条件にフィードバックして、さらに緻密な設計を目指す。分子設計のステップでは、CH- π 結合や水素結合の安定性に注意を払い、35個の化合物を新規に設計した。分子動力学計算のステップでは平衡化を以前より長く走らせ、系が十分に平衡状態に達するようにした。化合物の結合構造の安定性解析や実験家との議論に基づき、35化合物のうちの25化合物を選出した。これらの化合物に対して、MP-CAFE法による結合自由エネルギー予測をおこなった。今年度は、予測の確実性を向上させるために、各化合物に対して、初期条件を変えて3回ずつ結合自由エネルギー計算をおこなった。結果として、8個の化合物がどの初期条件に対しても、安定してナノモラーを超える強い結合自由エネルギーを持つと予測された。今後は、実験グループと連携して、この8個の化合物を対象に化学・細胞アッセイなどで検証し、さらに、ガン治療薬の開発へと進めていく。「京」の莫大な計算資源によって、従来の計算創薬技術を超える薬設計に可能性が見えてきた。



2) 膜タンパク質

生体膜中に埋もれて存在する膜タンパク質は、膜の外と内をつなぐ信号伝達や物質輸送の機能を持ち、多くの医薬品の標的となっている。しかしながら、膜タンパク質の結晶構造解析は非常に難しく、構造ベースの医薬品設計や分子動力学計算による解析はあまり行われてきていない。しかし、コビルカとレフコウィッツがGタンパク質共役受容体(GPCR)の研究で2012年のノーベル化学賞を受賞したことに示されるように、近年、結晶化技術が大きく進歩して膜タンパク質の構造が明らかになってきている。こうした流れを受け、膜タンパク質を標的とする医薬品設計を構造ベースで効率的に進めていく戦略が期待され、世界的に挑戦が始まっている。我々も、平成25年度より、「京」の高い計算能力と我々の精度の高い分子動力学計算技術を活かして膜タンパク質を標的とする創薬を目指す研究を開始した。すでに、既知のGPCRの結晶構造を用いて1マイクロ秒の分子動力学計算を実施して解析を進めている。膜タンパク質は、水分子だけではなく脂質分子にも囲まれた環境を持つので、膜タンパク質の構造やダイナミクスは脂質2重膜の状態にも依存する。今後は、脂質2重膜がGPCRに与える影響を明らかにし、精度の高い脂質2重膜の中でGPCRの構造の変化や揺らぎを調査していき、分子動力学計算を基盤とする創薬技術を確認していく。

