

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

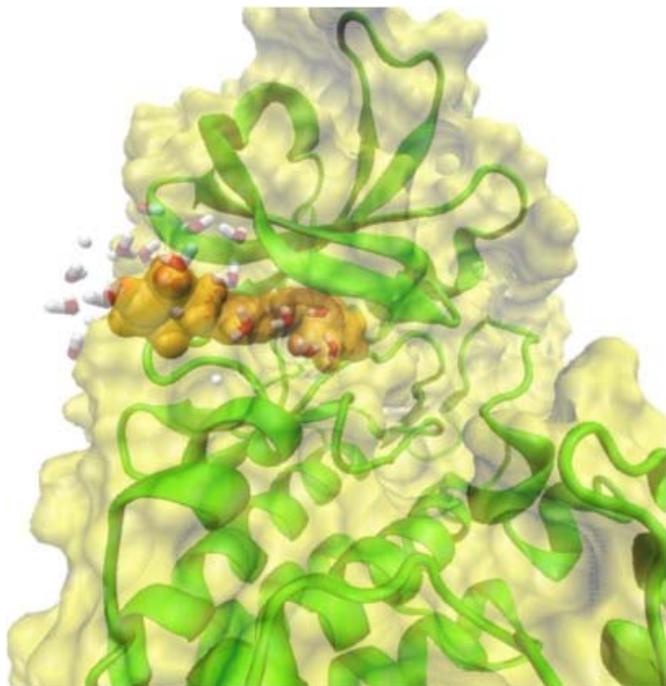
「HPCI 戦略プログラム 分野1 予測する生命科学・医療および創薬基盤」研究の一環として、研究開発課題「創薬応用シミュレーション」における「超並列結合自由エネルギー計算法を用いた創薬応用シミュレーション」研究開発を実施する。

前年度に公開した「京」コンピュータで効率的に実行出来る分子動力学プログラム GROMACS を用いて、複雑な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 26 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) ソフトウェアの高度化と水和状態計算



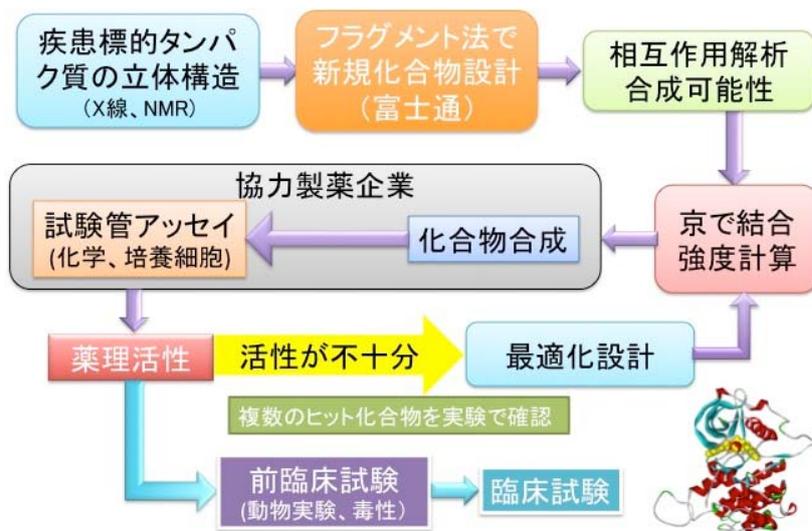
平成 24 年度に「京」が持つ沢山の CPU を超並列アルゴリズムで束ねて、薬候補化合物と標的タンパク質の結合自由エネルギーを計算する MP-CAFEE プログラムを開発した。「京」の SPARC64-HPC-ACE アーキテクチャの SIMD 機能を用いてアセンブラレベルで高速化した分子動力学カーネルを開発して平成 25 年にそのソースコードを一般公開した。この高速化により「京」で数百ナノ秒の分子動力学計算を行う事が可能になった。X 線結晶構造を初期構造にして分子動力学計算を長時間実行すると、水の中でタンパク質が緩和していく過程が明らかになる。左図は X 線構造からスタートして 500 ナノ秒の分子動力学シミュレーションを行った後の構造で、橙色の薬候補化合物の周り 5Å の水分子を表示している。X 線構造ではタンパク質の中に埋もれている化合物の周りには水分子は存在して

いないが、室温で揺らいでいる間にタンパク質の立体構造が、硬い結晶構造から水の中で溶けている水和構造へと緩和して水分子が隙間に入っている。MP-CAFEE 計算を行う前に、自然な水和状態のタンパク質構造を得る事が、正確な結合自由エネルギーを求める上で重要な事が明らかになった。

(2) 薬設計の実例作り

「薬開発で分子動力学計算の有用性を実証」する事を研究目標に掲げて、製薬企業と富士通と連携して実際の疾患治療標的タンパク質に対する薬設計を進めて来た。三者の役割分担は富士通が独自ソフトを使ったフラグメント法での新規化合物設計、東大が「京」を使った分子動力学計算、製薬企業が標的タンパク質の選定とウェット実験を担当する。右図で薬理活性をウェット実験で測定して前臨床試験に進む基準を満たす新規化合物の開発を行うプロジェクトを複数進めて来た。

その中の一つで、がん治療の標的タンパク質のキナーゼに対して、前臨床に進む基準をクリアする化合物が得られた。この結果を受けて、平成 26 年 8 月に富士通、製薬企業、東大の三者でプレスリリースを行い、10 月から製薬企業内で前臨床試験に進む事ができた。



(3) タンパク質間相互作用と力場開発

平成 26 年度の当初計画に入っていなかったタンパク質間相互作用阻害 (PPI) を加速枠で行う事になり、タンパク質間相互作用を詳細に解析するツールの開発をスタートさせた。創薬標的のタンパク質間相互作用を調べる為には二つのタンパク質が結合するプロセスの解析が必須になる。特に結合前と結合後でタンパク質立体構造がどの様に変化するか、結合による自由エネルギーなどの熱力学量の変化などが基本情報となる。これらの情報が豊富な抗原・抗体の結合シミュレーションの詳細な解析を進めると共に、タンパク質間相互作用のシミュレーションを行い阻害の為の情報を蓄積している。また核酸とタンパク質の複合体や GPCR などの膜タンパク質のシミュレーションに必要な力場の開発を進めた。