

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」 CBI 学会 2015 年大会スポンサードセッション

日 時：10 月 28 日（水） 16：00－17：30

会 場：タワーホール船堀 2 階 福寿桃源

司 会：江口至洋（理化学研究所 HPCI 計算生命科学推進プログラム）

演者 1：藤谷秀章（東京大学先端科学技術研究センター）

演者 2：田中成典（神戸大学大学院システム情報学研究科）

創薬応用シミュレーションが Big Challenge になる理由

藤谷 秀章（東京大学先端科学技術研究センター）

先進的ゲノム病理学を活用して疾患標的タンパク質を決定し、X 線やクライオ電顕で取得したタンパク質立体構造を使ってその機能を阻害したり促進したりする化合物を設計して新しい医薬品の開発に繋がりたいと考える時、2011 年に世界最速になった京コンピュータを使ってどのような計算を行えば創薬を支援できるだろうか？タンパク質立体構造を使って結合する低分子化合物をドッキング・シミュレーションで選別しようとしても、予測が的中する確率は極めて低く、ともすれば全くの徒労に終わって仕舞う。これは予測しようとする標的タンパク質や化合物が計算で使用する経験的モデルの守備範囲の外にある事に起因する。では予測を的中させる工夫としてどのような事が考えられるだろうか？もしも普遍的に成立している量子力学や統計熱力学の基本法則に基づいて厳密に計算する事ができれば、薬と標的タンパク質という二つの分子の水中での結合自由エネルギーは定量的に予測できる筈である。京コンピュータで「厳密に計算」する方法として、戦略研究課題「創薬応用シミュレーション」で採用したのは、“高精度量子力学計算で導出した力場モデルを用いた分子動力学シミュレーション”である。結合自由エネルギー計算は非平衡仕事量と自由エネルギーを厳密に関係付けた Jarzynski 等式に基づいた MP-CAFEE を用いる。CHARMM や AMBER など種々のタンパク質力場が開発されているが最新の実験データと比較して我々の FUJI 力場が最も精度が良い事が明らかになった(Tzanov et al. 2014)。世界一のコンピュータがあり、厳密に計算する為の計算方法があり、準備は整っている様に思えるが、それでも計算機を使って新薬を設計する事は Big Challenge になって仕舞う。その理由について具体的な例に基づいて解説する。



フラグメント分子軌道法に基づくアカデミア創薬

田中成典（神戸大学大学院システム情報学研究所）

フラグメント分子軌道（Fragment Molecular Orbital; FMO）法は、第一原理電子状態計算によりタンパク質-リガンド系の分子間相互作用の精密な記述を可能にする[1]。近年の計算機ハード・ソフト両面の進展により、創薬ターゲットとして想定されるサイズのタンパク質の高精度並列計算がかなり低コストで実現可能となっている。FMO法に基づくインシリコ創薬（FMO創薬）は、基礎研究のフェーズから、実用性を追求する応用研究のフェーズへと移行しつつある。

インシリコ創薬の文脈におけるFMO法の大きなアドバンテージは、何よりその相互作用解析の精密さにある。いわゆる力場レベルの情報を古典力学的シミュレーションで通常用いられている分子力場よりも高精度で与えるのみならず、結合エネルギーのフラグメント単位（残基やその主鎖・側鎖、リガンドやその官能基など）での分割や、相互作用の種類（静電、交換反発、電荷移動、分散など）による分析も可能とする。一方、溶媒効果や動的あるいはエントロピー効果の記述は何らかの近似による補正的措置として取り入れられることが多く、このようにしてFMO法に基づくリガンド分子の結合自由エネルギーの評価が実行される。こういったアプローチは現状では、古典分子動力学シミュレーションによる結合自由エネルギーの評価手法と相補的な関係にあると言えるだろう。

FMO創薬の実践的な活用を目指して、2014年11月に「FMO創薬コンソーシアム（FMO Drug Design Consortium; FMODD）」が産官学共同で設立された（代表者：日本大学・福澤薫）。ここでは、大学・国立研究所・企業がPrecompetitiveの段階で協働して、インシリコ創薬にとって必要なFMO法に関わる基盤技術（今まで抜け落ちてきたものも含め）開発を行い、その情報を共有し、順次公開をしていく。例えば、まずは、よく知られている創薬ターゲット（キナーゼ、核内受容体など）のうち、各種リガンドとの結合構造がProtein Data Bank（PDB）に登録されており、しかもIC50などの活性値がわかっているものを網羅的に抽出して、FMO法に基づく相互作用（Inter-Fragment Interaction Energy; IFIE）解析を行って、データベース化する。将来的には、量子力学的手法によるPDB構造の精密化や、古典力学では取り扱えない創薬に関わる化学反応・酵素反応を記述する手法の開発などにも着手する予定である。また、これらの計算・解析を、2014年度までは理化学研究所のSCLS計算機システム等を用いて行ってきたが、2015年度からは「京」の産業利用枠で研究課題「HPCIを活用したFMO創薬プラットフォームの構築」が採択され、本格的にHPCIの枠組の中で実行することが可能となった。このようにして、「FMO法に基づくアカデミア創薬」が国内の産官学連携体制の下にこれから展開されようとしている。

（参考文献）

[1] S. Tanaka, Y. Mochizuki, Y. Komeiji, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, Phys. Chem. Chem. Phys. 16 (2014) 10310.



理化学研究所

HPCI 計算生命科学推進プログラム

<http://www.scls.riken.jp/>

〒650-0047

神戸市中央区港島南町 7-1-26

TEL:078-940-5835

FAX:078-304-8785