



新薬開発を加速する「京」 インシリコ創薬基盤の構築 —タンパク質と化合物の 結合自由エネルギーの算出について—

研究・開発機関 : NPO法人 バイオグリッドセンター関西
 利用施設 : スーパーコンピュータ「京」
 計算規模 : 650,000 ノード時間積 (1 蛋白*7 化合物)
 利用ソフトウェア : MP-CAFE (Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy)

Before

- 疾患の原因に関わる蛋白質を計算上剛体として扱う一方、化合物との複合体についても全体を静的に捉えるため、蛋白質と化合物との結合強さの正確な予測は困難でした。
- 薬効のある化合物を見つけ出すためには、疾患のターゲット蛋白質に対して化合物の結合強さを予測する必要がありますが、その正答率は5%程度でした。

After

- 蛋白質を時間的に変動する物質として捉えると同時に蛋白質と化合物の系も動的と考え、さらに水分子の影響も考慮して計算したため、精度の高いシミュレーションが実現しました。
- この結果、計算によるターゲット蛋白質に対する化合物の結合自由エネルギーの正答率が70%程度まで向上しました。

背景と目的

疾患の原因に関わるターゲット蛋白質に対して、薬効が期待できる多数の候補化合物を見出し設計した後、その中のどの化合物が優位なのかを選別する際には、蛋白質と化合物との結合の強さを示す結合自由エネルギーを指標として用いています。

これまでは、結合の強さを計算するのに蛋白質や化合物の構造を固定し、その形状、電荷、ファンデルワールス力などを加味して結合自由エネルギーを計算していました。しかし実際に薬効があると判定できるものは5%と低いものでした。

実は蛋白質はこのような剛体ではなく、時間経過とともに形や体積が変化しています。また、蛋白質の周りは真空ではなく水分子などが多数存在し、その影響も無視できません。そこで、これらの影響を取り入れることで、実際の蛋白質の存在する環境に近い状態での計算が可能となり、予測精度が大幅に向上することが期待できます。

しかし、これまでは候補化合物の構造が決まっても計算の精度や計算時間の問題があり、計算を行うより実際に多数の化合物を実験的に合成して反応試験を実施して結論を得る方が早いと言われてきました。そこで従来に比べてより高性能な「京」にて解析を行うことが重要となってきました。

利用成果

先行研究として、FKBPという免疫抑制に関連する蛋白質において、蛋白質と化合物の結合自由エネルギーは既に報告されています。

さらに異なる種類の蛋白質で計算手法が適用可能かを検証しました。実際にはプロテアーゼ、キナーゼ、GPCRの三種類の蛋白質について計算を行った結果、キナーゼ(図1、図2、図3)およびプロテアーゼ(図4)については計算結果と実験値が良好な相関を示しました。GPCRについては検証中です。

現在のところ、予測精度が70%近くに一気に向上しています。このように予測精度が向上することにより、創薬現場で計算チームと合成チームが協業できる可能が見え、その結果創薬が加速することが期待できます。

現状、計算を開始する際の初期構造を蛋白質と化合物の複合体の結晶構造としていますが、今後は初期構造も計算で設計して一連の計算を行えるようにする予定です。

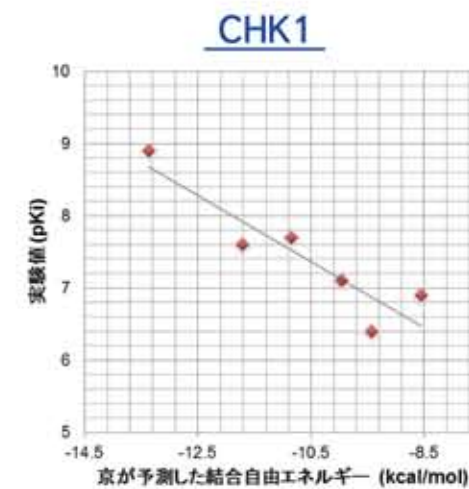


図1. キナーゼCHK1における計算と実験の結果対比

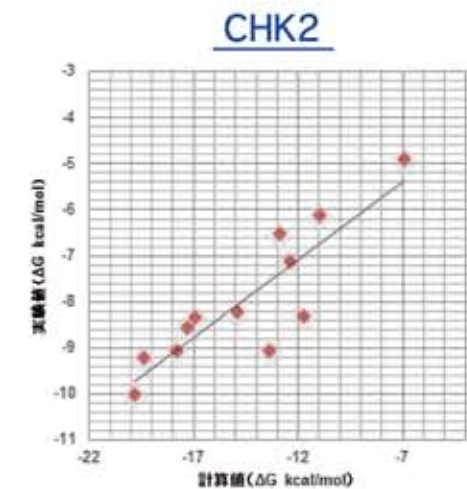


図2. キナーゼCHK2における計算と実験の結果対比

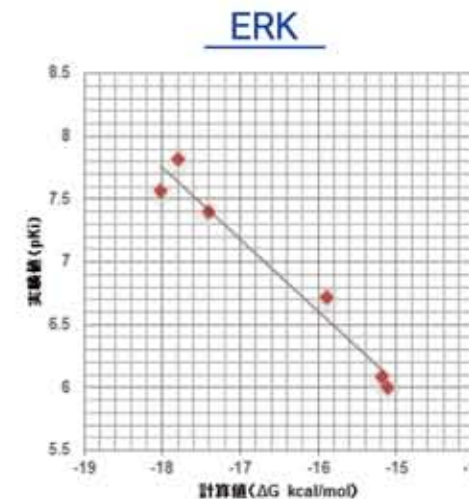


図3. キナーゼERKにおける計算と実験の結果対比

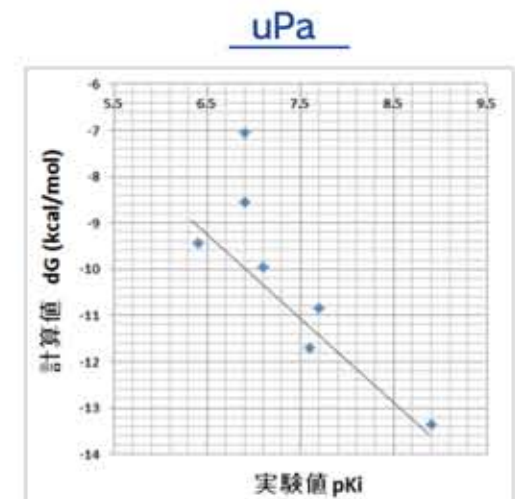


図4. プロテアーゼuPaにおける計算と実験の結果対比

<参画機関>

製薬企業: アステラス製薬(株)、アスピオファーマ(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、 科研製薬(株)、(株)カネカ、キッセイ薬品工業(株)、
 杏林製薬(株)、協和発酵キリン(株)、参天製薬(株)、塩野義製薬(株)、千寿製薬(株)、大正製薬(株)、大日本住友製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、
 帝人ファーマ(株)、東レ(株)、日産化学工業(株)、日本新薬(株)、日本たばこ産業(株)、マルホ(株)、MeijiSeika ファルマ(株)、持田製薬(株)
 IT 企業: (株)京都コンステラ・テクノロジーズ、三井情報(株)
 研究機関: 京都大学医学研究科、(独)産業技術総合研究所、理研HPCI企画調整グループ、(公財)都市活力研究所