

フラグメント分子軌道法プログラム「PAICS」と 統合創薬プログラム「NAGARA」

A Fragment Molecular Orbital Program “PAICS” and A Drug Discovery Software “NAGARA”

石川 岳志^a, 石倉 孝一^a, 桑田 一夫^a

Takeshi Ishikawa, Takakazu Ishikura and Kazuo Kuwata

1. はじめに

「PAICS」は、岐阜大学人獣感染防御研究センターで開発されているプログラムで、フラグメント分子軌道 (FMO) 法¹を用いることにより、タンパク質のような巨大分子の量子化学計算を可能にします。同時に、計算の実行や結果の解析を支援する GUI プログラム「PaicsView」の開発も進められています。現在、これらは、無償で公開されており、ホームページ²から入手することができます。また、HPC システムズ株式会社³から、PAICS プレインストールモデルの計算機が販売されています。本稿では、FMO 法を簡単に説明した後、抗プリオン病化合物の開発への応用事例と PAICS の計算性能について述べます。また、最後に、PAICS を量子化学計算エンジンとして採用している統合創薬プログラム「NAGARA」を紹介しします。

2. フラグメント分子軌道法

FMO 法は、今から 10 年ほど前に北浦教授によって提案された手法¹で、ターゲット分子を比較的小さなフラグメントに分割し、フラグメント単体およびペアの計算のみから全エネルギーなどのプロパティを算出します。従って、計算量を減少させるとともに、高い並列効率を実現します。さらに、系を分割することの副産物として、フラグメント間相互作用エネルギー (本稿では IFIE と呼びます) が定義され、生体分子内の相互作用を詳細に解析することが可能となります。

3. 抗プリオン病化合物開発への応用事例

クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、プリオンタンパク質の立体構造が正常型から異常型へ変異することによって引き起こされる中枢神経疾患で、現在のところ、有効な治療法が確立されていません。近年、我々は、「GN8」と呼ばれる低分子化合物 (Figure 1) が、正常型のプリオンタンパク質に結合し、異常型への構造変異を抑制する働きを持つことを発見しました⁴。現在、薬剤とし

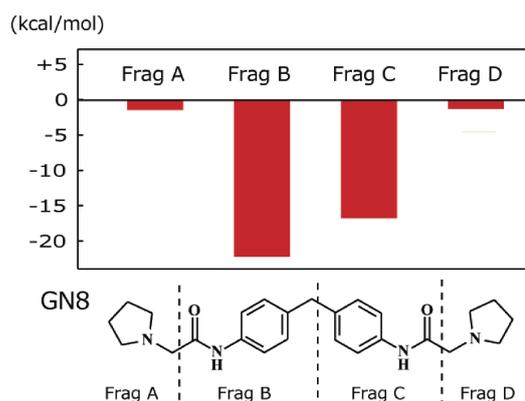


Figure 1. Sum of IFIE between fragments of GN8 and protein. The interactions of central Frag B and C are larger than those of terminal Frag A and D.

での利用を目指し、さらに結合力の高い化合物への最適化を進めていますが、この時、タンパクと GN8 の相互作用を詳細に理解することが重要となります。そこで、FMO 計算を実行し、IFIE を用いた相互作用解析を行いました。

計算では、アミノ酸残基を 1 フラグメントとし、GN8 を 4 フラグメント (Figure 1) としました。また、基底関数には 6-31 G** を用い、MP2 レベルの計算を行いました。(使用した原子座標など、計算の詳細に関しては原著論文⁵を参照してください。)

FMO 計算では、相互作用エネルギーがフラグメントごとに分割された形で得られます。従って、今回の計算からは、プリオンタンパク質と GN8 の結合において、

1. 強く相互作用しているアミノ酸残基はどれか?
2. 強く相互作用している GN8 の部位はどこか?

といった情報を得ることができます。本稿では、2 番に関連する計算結果を紹介しします。Figure 1 に、GN8 の各フラグメントがタンパク全体と及ぼし合う相互作用エネルギーを示しました。この結果から、GN8 の真ん中の部位 (B と C) がプリオンタンパク質と強く相互作用しており、両端の部位 (A と D) はあまり相互作用していないことが分かります。量子化学計算で得られる相互作用エネルギーは、結合自由エネルギーのエンタルピー項 (ΔH) に対応するので、GN8 の真ん中の部位は、タンパクとの結合において ΔH を

^a 岐阜大学人獣感染防御研究センター
連絡先 〒 501-1194 岐阜市柳戸 1-1
電子メール ceid@gifu-u.ac.jp

稼働役割を担っていると考えられます。一方、両端の部位は、 ΔH にほとんど寄与しておらず、結合自由エネルギーのエントロピー項への寄与、もしくは異常型への構造変異を抑える立体的効果を担っていると推測されます。

このように、FMO 法による IFIE 解析から、タンパクとの結合における低分子化合物の各部位の役割を理解することができます。ここでは、抗プリオン病化合物に関する事例を紹介しましたが、一般的な化合物の最適化においても、このような相互作用解析が有効であると考えられます。

4. PAICS の計算性能

上の例では、HF 計算に加えて MP2 レベルの計算を行っています。これは、生体分子のファンデルワールス相互作用を記述する上で必須となりますが、PAICS では、この MP2 計算が全計算時間の約 7 割を占めます。そこで、我々は、RI-MP2 法を導入し、これを 1/10 程度まで減らすことに成功しました⁶。結果、プリオン複合体の cc-pVDZ 基底を用いた計算 (1729 原子、16736 基底) では、114.7 時間かかっていたのが、40.9 時間まで短縮されました (XeonE5420 を 8 コア使用)。

プリオン病化合物の事例で見たように、我々は、タンパクと低分子間の IFIE 解析が創薬に有効であると考えています。そこで、フラグメントペアの計算を、IFIE 解析に必要なものだけに制限すると、計算時間は、さらに 6.7 時間まで減少します。これは、上で紹介した相互作用解析が、100 コア程度の計算機で 1 日に 40 化合物以上に関して実行できることを意味します。

5. 統合創薬プログラム「NAGARA」との連携

「NAGARA」は、粗視化モデル計算、分子動力学計算、および量子化学計算を積極的に用いた創薬支援ソフトウェアで、同センターで開発されています。

本稿では、ここまで、FMO 法を用いた相互作用解析が創薬において有効であることを示してきました。しかし、このような解析を行うためには、あらかじめ、ターゲットとなる生体分子の座標情報を準備する必要があります。NAGARA では、粗視化モデル計算や分子動力学計算を用いてターゲットの座標を準備し、PAICS を使って量子化学計算を実行するという一連の作業を、それぞれのタスクを繋いでワークフローを構築するという形で、簡便かつ統一的に行うことができます。

ここでは、古典力場を使って生体分子の構造最適化を行った後、PAICS で量子化学計算を実行する例に関して説明します。Figure 2 が、実際に NAGARA を使った時の、ワークフロー部分のスクリーンショットです。複数のタスクが矢印で繋がれ、ワークフローが構築されているのが分かります。各タスクの左側が入力データで右側が出力データになっており、それらをマウス操作で繋いでいくため、直感的に計算手順を決めることができます。この例

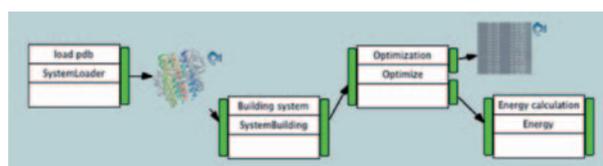


Figure 2. Work flow of sequential tasks.

では、以下の 4 つのタスクが矢印で繋がれています。

1. PDB ファイルからの生体分子の情報の取得
2. 溶媒の配置、水素原子の付加、アミノ残基のプロトン化指定など
3. 力場による構造最適化の実行
4. PAICS による量子化学計算の実行

この際、必要な座標フォーマットの変換などは、矢印を繋いだ時に行われます。また、タスクごとに、リモートの計算機にジョブを投入し、結果を自動的に取得することもできます。

本稿では、簡単なワークフローを紹介しましたが、実際には、様々なタスクが用意されており、目的に応じたワークフローを柔軟に構築することが可能です。ここで示したように、NAGARA を使用することで、PAICS と他の計算プログラムとの連携がスムーズに行われます。

6. 「NAGARA」による統合創薬計算環境

前節では、PAICS との連携を中心に NAGARA を紹介しましたが、本ソフトウェアの理念は、量子化学モデル (QC)、全原子モデル (AA)、粗視化モデル (CG) を自由に行き来することです。例えば、3 種の異なる物理モデルを必要に応じて組み合わせ、

CG → AA → QC → AA → CG → AA . . .

といった計算フローを設計し、最後にアンサンブル平均を求めることも可能です。NAGARA は、新日本創薬株式会社⁷において、本年中の公開に向け、準備が進められています。

引用文献

- (1) Kitaura, K.; Ikeo, E.; Asada, T.; Nakano, T.; Uebayasi, M. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 701–706.
- (2) <http://www.paics.net/>
- (3) HPC システムズ株式会社 HPC 事業部
〒135-8073 東京都江東区青海 2-4-32 タイム 24 ビル 10F 北
E-mail: info@hpc.co.jp URL: <http://www.hpc.co.jp>
- (4) Kuwata, K.; Nishida, N.; Matsumoto, T.; Kamatari, Y. O.; Hosokawa-Muto, J.; Kodama, K.; Nakamura, H. K.; Kimura, K.; Kawasaki, M.; Takakura, Y.; Shirabe, S.; Takata, J.; Kataoka, Y.; Katamine, S. *PNAS* **2007**, *104*, 11921–11926.
- (5) Ishikawa, T.; Ishikura, T.; Kuwata, K. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2594–2601.
- (6) Ishikawa, T.; Kuwata, K. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *474*, 195–198.
- (7) <http://www.shinnipponsouyaku.jp/>

(受理日 2011 年 2 月 28 日)