

分子動力学による抗体医薬品の設計

東京大学 先端科学技術研究センター

児玉 龍彦

タンパク質とこれに結合するリガンドの親和性を明らかにすることは、創薬科学の中心的課題である。だが、水溶液中で水分子とたえず衝突して揺らぐタンパク質の状態を推定することは難しい課題である。

分子動力学を用いて、クーロン力とファンデルワールス力を全原子についての計算をもとに、タンパク質の状態をダイナミックにとらえようという試みは 1998 年 MIT の Kollman により試みられた。最初 36 アミノ酸の Villin のフォールディングを追跡しようとしたのが、当時のクレイのスパコンでも 1 フェムト秒 (10 のマイナス 15 乗秒) ごとの計算を繰り返すのが、10 マイクロ秒までは行えず、実際の水溶液中の存在形態の推定はできなかった。2002 年になり、インターネット上で多数のパソコンを組織化したスタンフォード大の Pande により Villin のフォールディングが初めて再現された。

藤谷らは、非平衡統計力学理論に基づいた計算方法を用いると共に、タンパク質などの生体高分子と有機化合物分子を統一的に扱う分子力場を構築して、タンパク質とリガンドが離れた状態から結合するまでのマイクロ秒スケールの分子動力学計算を実行して結合自由エネルギーを求める方法を考案した。

アメリカの富豪 D E Shaw は巨額の私財を投入して分子動力学専用の ANTON チップを開発し、ビル・ゲーツとともに医薬品開発への技術開発を進め GPCR へのリガンド結合様式の解明をすすめている。

我々は、2002 年から国家プロジェクトで、系統的な遺伝子発現の検討から 12 種以上の腫瘍で発現の多い膜タンパク質を同定し、相次いで抗体医薬品の開発を試みている。そこで、分子動力学を用いて抗体の親和性を予測し、改良して医薬品開発をすすめることを提案し 2010 年から MDADD (最先端研究開発支援プログラム「がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化」) というプロジェクトが開始された。40 テラフロップスのスパコンを専用に使い、肝臓がんの治療抗体の改変設計を浜窪教授を中心にすすめ、津本教授による熱力学的解析、井上教授による構造解析をすすめ、その結果、全原子計算によりエントロピー効果も含めた親和性向上に成功した。

今回は分子動力学による医薬品設計、いわゆる IT 創薬について、(1) 全原子のなるべく正確な位置情報の重要性、(2) 正確な力場の構築、(3) 大規模な演算能力の必要性、につき実例をもとに報告する。