

タンパク質－阻害剤の結合エンタルピー予測法の開発

プロジェクト責任者

宮川 博夫 大正製薬株式会社

著者

宮川 博夫^{*1}、遠藤 真弓^{*1}、数納 広哉^{*2}

* 1 大正製薬株式会社

* 2 独立行政法人海洋研究開発機構

利用施設： 独立行政法人海洋研究開発機構 地球シミュレータ

利用期間： 平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 31 日

アブストラクト

世界に先駆けた日本独自の研究開発によってタンパク質の量子化学計算が可能になってきた^{1), 2)}。しかし、阻害剤の活性値と直接比較できるタンパク質－阻害剤結合自由エネルギー ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) の量子力学的計算は、現在のスーパーコンピュータを用いても困難である。近年、副作用の少ない薬物では、結合自由エネルギーにおけるエンタルピー成分の寄与が大きいという説が発表され³⁾、結合エンタルピーが注目されている。そこで、日本で研究開発されたタンパク質の量子化学計算手法、フラグメント分子軌道 (FMO) 法¹⁾、を利用したタンパク質－阻害剤の結合エンタルピー算出法を考案した。タンパク質－水系と複合体－水系、阻害剤－水系と純水系について、それぞれ、相互作用エネルギーマトリックスの差から得られる DIEM (Difference of the mean Interaction Energy Matrix) を用いると、量子化学計算を行う分子系を小さくすることが可能で、地球シミュレータを利用すれば、結合エンタルピーを現実的な計算時間で算出できる。平成 21 年度は、手法の考案、プレ・ポスト処理プログラム開発を行い、小さなタンパク質モデル系で動作、計算時間を検証した。平成 22 年度は、実験値のあるタンパク質、HIV-1 プロテアーゼと阻害剤 (7 種)、に手法を適用し、精度検証、手法の最適化を行った。結果は、平均処理のサンプル数が少ないため誤差が大きく、実験値を再現することはできなかった。しかし、結合エンタルピーをさらに 6 つの構成成分、タンパク質内部 (ΔH_{rs-rs})、タンパク質－阻害剤 (ΔH_{rs-lg})、タンパク質－水 (ΔH_{rs-wt})、阻害剤内部 (ΔH_{lg-lg})、阻害剤－水 (ΔH_{lg-wt})、水分子間 (ΔH_{wt-wt}) に分解すると、それらは、平均誤差内で阻害剤分子それぞれのタンパク質との結合相互作用を反映した値を示すことが分かった。これらのうち、タンパク質－水 (ΔH_{rs-wt}) を用いて、HIV-1 プロテアーゼと阻害剤の結合相互作用メカニズムを考察した。

キーワード： 結合エンタルピー、フラグメント分子軌道法、SBDD、相互作用エネルギー行列

1. 本プロジェクトの目的

X 線解析や NMR の技術発展により、創薬研究において Structure Based Drug Design (SBDD) 手法は盛んに用いられるようになってきた。しかし、複合体立体構造を 3D グラフィックス表示し、計算

化学者や合成化学者とその結合様式を観察しながら経験や勘に頼って分子設計しているのが現状であり、十分合理的な分子設計とは言えない。

高齢化社会が加速するなか、社会保障費、中でも医療費の増大が国家的・社会的課題である。薬剤の低価格化が望まれる。しかし、副作用の少ない安全で治療効果の高い新薬を開発するために製薬業界の研究開発費は増大し、世界規模での製薬会社の合併・吸収が進んでいる。新薬の開発期間短縮により薬剤の低価格化を目指すため、また、欧米の巨大製薬企業に対する日本の製薬会社の競争力強化のためにも、創薬技術の合理化が必要である。

これまで創薬研究においては、コンピュータの高性能化とタンパク質立体構造解析技術の発展を利用し、数百万個の市販化合物から薬理評価実験 (HTS) に供する化合物群を選抜するシミュレーション技術を開発させ、その有効性を示している。しかし、冒頭で述べたように、その次のステージ (薬物候補化合物の最適化) で用いる技術は合理的でない。これまで考案されたタンパク質-阻害剤の結合自由エネルギー予測法のパフォーマンスが悪く、実用に適さないからである。計算量が少なく現実的な時間で計算できるものは予測精度が悪く、予測精度が比較的良いとされるものは膨大な計算量が必要で現実的な時間では計算出来ない。相互作用エネルギーを経験的関数で算出する影響も大きい。

近年、タンパク質-阻害剤の結合相互作用を Isothermal Titration Calorimetry (ITC) 測定し、得られる結合自由エネルギー (ΔG) とその構成成分であるエンタルピー (ΔH)、エントロピー ($-T\Delta S$) を薬物分子設計に活用する研究法が話題である。特に、薬剤としての最適化されたものほど、すなわち、薬効が高く、副作用が少ない薬剤ほど、エンタルピー成分 (ΔH) の寄与が大きいという報告³⁾が注目されている。現在、創薬研究は、薬効を向上させ副作用を軽減した薬物分子を得るために薬効評価、物性評価、薬物動態評価、安全性評価といった多くの実験を繰り返し行わなければならない、ITC 測定で得られる ΔH が薬効向上と副作用軽減の分子設計の指針になるのであれば、創薬研究が格段に効率化されるからである。さらに、分子シミュレーション法により ΔH が算出できれば、薬物分子設計のためのより多くの詳細な情報を得ることができる。そこで、日本で研究開発されたタンパク質の量子化学計算手法、フラグメント分子軌道 (FMO) 法^{1) 5)}、を利用したタンパク質-阻害剤の結合エンタルピー算出法を考案した。地球シミュレータを用いれば、現実的な時間で計算できる。そして、この手法を実用化することにより、創薬研究の合理化、効率化を目指す。

尚、本プロジェクトは医療用医薬品の研究開発期間短縮を目指したもので、純粋に平和利用を目的とする。

2. 結合エンタルピー算出法、DIEM(Difference of the mean Interaction Energy Matrix)

2.1 結合エンタルピー算出 (ΔH_{Bind}) と DIEM の概要

結合エンタルピー (ΔH_{Bind}) は、4つの独立な分子系、Lig:阻害剤-水系、Prot:単体タンパク質-水系、Wat:純水系、Comp:(タンパク質-阻害剤)複合体-水系、を周期的境界条件の下で温度・圧力 (P_{EX}) 一定の分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、系の内部エネルギーの平均値 $\langle E \rangle$ 、体積の平均値 $\langle V \rangle$ により定義されるエンタルピー、

$$H = \langle E \rangle + P_{EX} \langle V \rangle \text{ を用いて、 } \Delta H_{Bind} = (H_{Wat} + H_{Comp}) - (H_{Lig} + H_{Prot})$$

で得られる。Lig, Wat 系の水分子数、Prot, Comp 系の水分子数は、それぞれ等しいとする。ここで、各系の部分系を定義する。まず、アミノ酸残基 1 残基、阻害剤 1 分子を 1 部分系とする。水分子部分系は、Prot, Comp 系と Lig, Wat 系をそれぞれ同数で空間分割し、できた一つ一つのセルを 1 部分系とする。分割数は、1 セルに水分子 1 個が入る目安で設定し、Prot, Comp 系、Lig, Wat 系において、それぞれ、同数とする。

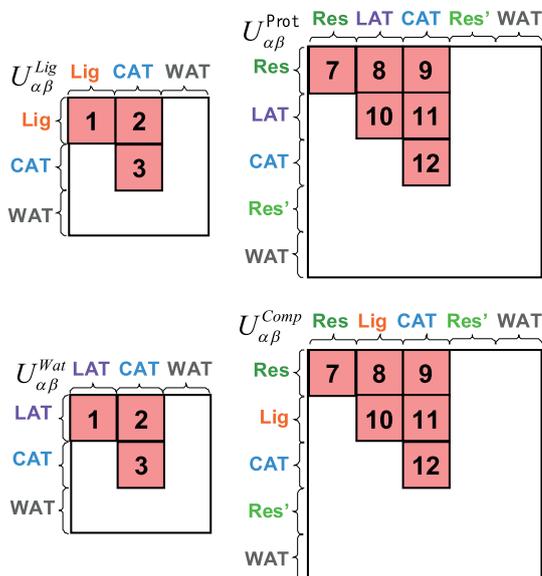


図 1. Difference Interaction Energy Matrix

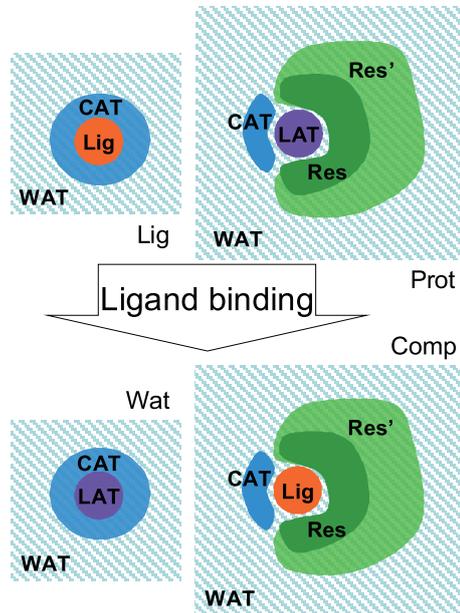


図 2. DIEMの分子部分系概念図

次に、各部分系間相互作用 U_{IJ} を計算し、平均値の差、 $\Delta U_{IJ}^{Comp-Prot} = \langle U_{IJ}^{Comp} \rangle - \langle U_{IJ}^{Prot} \rangle$ 、 $\Delta U_{IJ}^{Wat-Lig} = \langle U_{IJ}^{Wat} \rangle - \langle U_{IJ}^{Lig} \rangle$ からなる行列を考え、各行列要素の絶対値が閾値 $\Delta E (\cong 1 \text{ kcal/mol})$ 未満のものをゼロと見なし、 ΔE 以上のものと分け、図 1 のように並べ替える。この並べ替えられたゼロでない要素からなる行列を DIEM (Difference of the mean Interaction Energy Matrix) とした。DIEM は対称行列であるので、図 1 は上三角部分のみ描いている。また、図 1 は、DIEM を定義した後、それぞれ、 $\langle U_{\alpha\beta}^{Comp} \rangle$ 、 $\langle U_{\alpha\beta}^{Prot} \rangle$ 、 $\langle U_{\alpha\beta}^{Wat} \rangle$ 、 $\langle U_{\alpha\beta}^{Lig} \rangle$ に戻した行列である。色の付いた部分が DIEM に相当し、対応する部分系集合に同じ番号をつけた。図 1、図 2 において、Lig は阻害剤、LAT は阻害剤位置に対応する水部分系セルの集合であり、CAT, Res は、それぞれ、DIEM に属する (LAT 以外の) 水部分系セルの集合、アミノ酸残基部分系集合である。また、WAT, Res' は、それぞれ、DIEM に入らなかった水部分系、アミノ酸残基部分系である。DIEM を用いると、結合エンタルピーは (1) 式で表される。

$$\Delta H_{Bind} = \left(\left\langle \sum_{DIEM} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{DIEM} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{DIEM} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle - \left\langle \sum_{DIEM} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle \right) + P_{EX} \left(\langle V_{Comp} \rangle - \langle V_{Prot} \rangle + \langle V_{Wat} \rangle - \langle V_{Lig} \rangle \right) \quad (1)$$

$\sum_{DIEM} U_{\alpha\beta}$ は、DIEM を定義した部分系 $\alpha \beta$ のペアについて和をとることを意味する。

2.2 WAT 部分系分子数変化に対応する補正エネルギー

図 1、図 2 における CAT, WAT 部分系集合を構成する水分子数を考える。Comp 系では、阻害剤

(Lig) が結合部位に存在し、Prot 系では、結合部位に水分子 (LAT) が存在するため、Prot 系の CAT,WAT 部分系集合の水分子数は、Comp 系の LAT 部分系水分子数分少ない。Wat 系も同様で、水分子の差は 40 程度である。CAT,WAT 部分系の数は、Prot,Comp 系、Lig,Wat 系で、それぞれ、8000、1600 程度であり、この分子数の差によるエネルギー差は、DIEM を定義するときの行列要素 $\Delta U_{IJ}^{Comp-Prot} = \langle U_{IJ}^{Comp} \rangle - \langle U_{IJ}^{Prot} \rangle$ 、 $\Delta U_{IJ}^{Wat-Lig} = \langle U_{IJ}^{Wat} \rangle - \langle U_{IJ}^{Lig} \rangle$ 、($\{I, J\} \in CAT, \{I, J\} \in WAT$) において、Lig,Wat 系の場合、大きく見積もっても 0.1kcal/mol であり、Prot,Comp 系では、さらに一桁小さい。従って、閾値 ΔE (~ 1 kcal/mol) より小さく、DIEM に含まれない。そこで、補正項を考案した。まず、純粋な水分子系、一辺 70 Å の立方体 (分子数約 9200) を作成し、周期的境界条件、300K、1 atm、の条件で MD シミュレーションを 1ns 行った。後半の 500ps から 10ps 毎 50 スナップショットを取り出し、半径 15 Å (約 750 分子) 球の水分子系を切り取り、FMO 計算を行った。プログラムは ABINIT-MP⁵⁾ を用いた。IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy) を利用し、球の中心の水分子の受ける他のすべての水分子からの相互作用エネルギーの和を計算し、50 スナップショットの平均値、 $U_{WAT} = -30.7$ kcal/mol を求めた。次に、Prot 系の LAT 部分系集合に含まれる水分子数 (の平均値)、 $\langle N_{LAT}^{Prot} \rangle$ を求め、Prot,Comp 系 DIEM の補正項を $\Delta U_{WAT}^{Comp-Prot} = \frac{1}{2} U_{WAT} \langle N_{LAT}^{Prot} \rangle$ とした。Lig,Wat 系補正項も同様に、 $\Delta U_{WAT}^{Wat-Lig} = \frac{1}{2} U_{WAT} \langle N_{LAT}^{Wat} \rangle$ とした。

2.3 DIEM 結合エンタルピーと成分分解

2.2 節の補正項を用い、図 1、図 2 より、(1) 式は次のように書換えられる。

$$\begin{aligned} \Delta H_{Bind} = & \left(\left\langle \sum_{Res-Res} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle + \left\langle \sum_{Res-Lig} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle + \left\langle \sum_{Res-Cat} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle + \left\langle \sum_{Lig-Lig} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle + \left\langle \sum_{Lig-CAT} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle + \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle \right) \\ & - \left(\left\langle \sum_{Res-Res} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{Res-LAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{Res-Cat} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{LAT-LAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{LAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle + \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle \right) \\ & + \left(\left\langle \sum_{LAT-LAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle + \left\langle \sum_{LAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle + \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle \right) \\ & - \left(\left\langle \sum_{Lig-Lig} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle + \left\langle \sum_{Lig-CAT} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle + \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle \right) \\ & + \frac{1}{2} U_{WAT} (\langle N_{LAT}^{Prot} \rangle - \langle N_{LAT}^{Wat} \rangle) \\ & + P_{EX} (\langle V_{Comp} \rangle - \langle V_{Prot} \rangle + \langle V_{Wat} \rangle - \langle V_{Lig} \rangle) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \Delta H_{Bind} = & \left(\left\langle \sum_{Res-Res} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{Res-Res} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle \right) + \left(\left\langle \sum_{Res-Lig} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle \right) + \left(\left\langle \sum_{Res-Cat} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{Res-LAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle - \left\langle \sum_{Res-Cat} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle \right) \\ & + \left(\left\langle \sum_{Lig-Lig} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{Lig-Lig} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle \right) + \left(\left\langle \sum_{Lig-CAT} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{Lig-CAT} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle \right) \\ & + \left[\left(\left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Comp} \right\rangle - \left\langle \sum_{LAT-LAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle - \left\langle \sum_{LAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle - \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Prot} \right\rangle \right) \right. \\ & \left. + \left\langle \sum_{LAT-LAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle + \left\langle \sum_{LAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle + \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Wat} \right\rangle - \left\langle \sum_{CAT-CAT} U_{\alpha\beta}^{Lig} \right\rangle \right] + \frac{1}{2} U_{WAT} (\langle N_{LAT}^{Prot} \rangle - \langle N_{LAT}^{Wat} \rangle) \\ & + P_{EX} (\langle V_{Comp} \rangle - \langle V_{Prot} \rangle + \langle V_{Wat} \rangle - \langle V_{Lig} \rangle) \end{aligned} \quad (3)$$

(3) 式において各項は、第 1 項: タンパク質内部 (ΔH_{rs-rs})、第 2 項: タンパク質-阻害剤 (ΔH_{rs-lg})、第 3 項: タンパク質-水 (ΔH_{rs-wt})、第 4 項: 阻害剤内部 (ΔH_{lg-lg})、第 5 項: 阻害剤-水 (ΔH_{lg-wt})、第 6 項: 水分子間 (ΔH_{wt-wt}) に相当する結合エンタルピーの構成成分である。

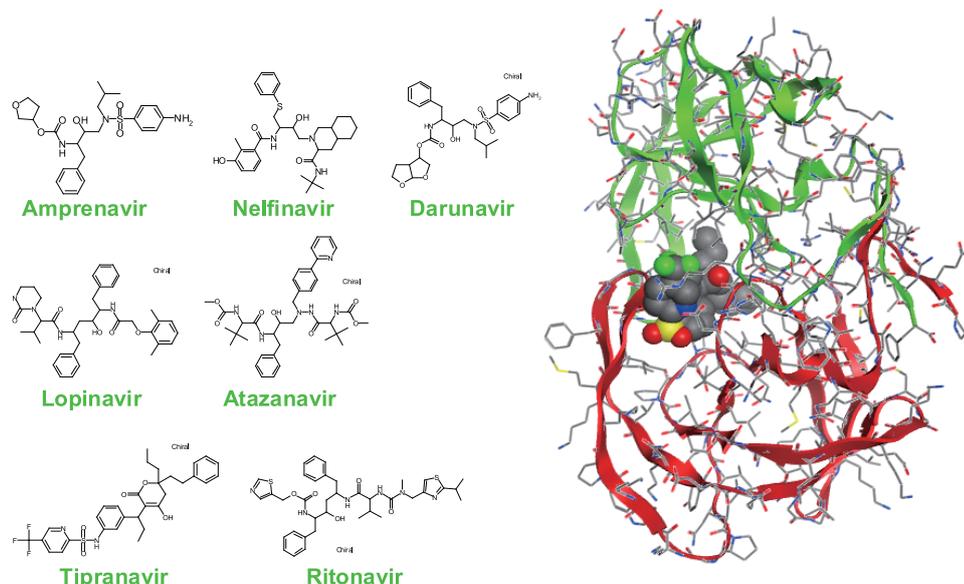


図3 HIV-1 プロテアーゼとその阻害剤

3. HIV-1 プロテアーゼ阻害剤による試計算

HIV-1 プロテアーゼとその阻害剤7種 (図3)、Nelfinavir(3ekx;3), Ritonavir(1hwx;3), Amprenavir(3ekv;2), Lopinavir(2q5k;3), Atazanavir(2aqu;3), Tipranavir(2o4p;3), Darunavir(1t3r;2), をモデルに DIEM 結合エンタルピーを算出した。括弧内は (複合体構造のモデリングに用いた PDBID; 阻害剤の FMO 分割数) を示した。

Ligand	$\Delta H(\text{exp})$	$\Delta H(\text{MD})$	$\Delta H(\text{FMO})$
Darunavir	-12.7	-12.5	33(65)
Amprenavir	-6.9	-3.9	-6(72)
Ritonavir	-4.3	9.2	-83(69)
Atazanavir	-4.2	-4.4	44(71)
Lopinavir	-3.8	8.9	-14(69)
Tipranavir	-0.7	-14.8	138(55)
Nelfinavir	3.1	35.2	109(43)

表1 結合エンタルピーの実験値と計算値 (kcal/mol)

まず、Lig, Wat, Prot, Comp に相当する4系のMDシミュレーション (周期的境界条件、300K、1atm) を、AMBER9.0/sander⁴⁾ を NEC 社 MD Server⁶⁾ 上で動かすことにより、Lig, Wat (一辺約 40 Å の立方体; 水分子約 1600 分子) は 1 ns、Prot, Comp (一辺約 70 Å の立方体; 水分子約 8000 分子) は、2ns 行った。タンパク質、阻害剤の並進、回転運動を止めるため、タンパク質の C α 原子、阻害剤の水素原子以外に初期モデリング構造の座標をリファレンスとして、係数 0.1kcal/mol 拘束をかけた。これら4つのMDシミュレーションより、(1) 式で得られる結合エンタルピーは表1の $\Delta H(\text{MD})$ であった。実験値 $\Delta H(\text{exp})$ と同程度のオーダーである。次に、阻害剤それぞれ4つのMDの結果を解析し、DIEMを求めた。さらに、DIEMの平均サンプルのヒストグラムを利用し、FMO法 ABINIT-MP 計算用のスナップショットを、Prot, Comp 系は 10 個、Lig, wat 系は 25 個選抜し、FMO 計算のための周囲の水分子、アミノ酸残基 (タンパク質全体) を含めて切出した⁷⁾。基底関数は MP2/6-31G(d,p)、阻害剤は 2~5 個にフラグメント分割し、FMO法 ABINIT-MP/IFIE 計算を行った。Lig と Wat は、弊社 PC クラスタ、Xeon X5570 2.8GHz x 2CPU(2P8C) (32GB メモリ) で行った。計算時間は、Lig が約 20 ノード時間、Wat

まず、Lig, Wat, Prot, Comp に相当する4系のMDシミュレーション (周期的境界条件、300K、1atm) を、AMBER9.0/sander⁴⁾ を NEC 社 MD Server⁶⁾ 上で動かすことにより、Lig, Wat (一辺約 40 Å の立方体; 水分子約 1600 分子) は 1 ns、Prot, Comp (一辺約 70 Å の立方体; 水分子約 8000 分子) は、2ns 行った。タンパク質、阻

は 0.8 ノード時間であった。Prot と Comp は、地球シミュレータ (ES2) で行った。ES2 上の ABINIT-MP は、NEC ソフト・山下らによって最適化されたものである。Prot は約 49 ノード時間、Comp は約 54 ノード時間であった。結果は、サンプル数が 10 と少ないことも影響して、平均誤差が約 50kcal/mol であり、阻害剤による差は誤差に埋もれてしまった (表 1; $\Delta H(\text{FMO})$ 、括弧内は標準偏差)。ところが、結合エンタルピーを成分分解すると、6つの構成成分は、阻害剤分子の差を表わしていることがわかった (図 4)。

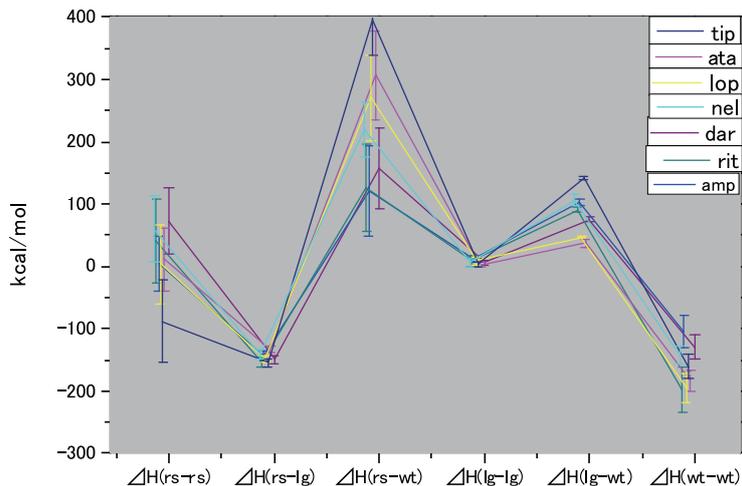
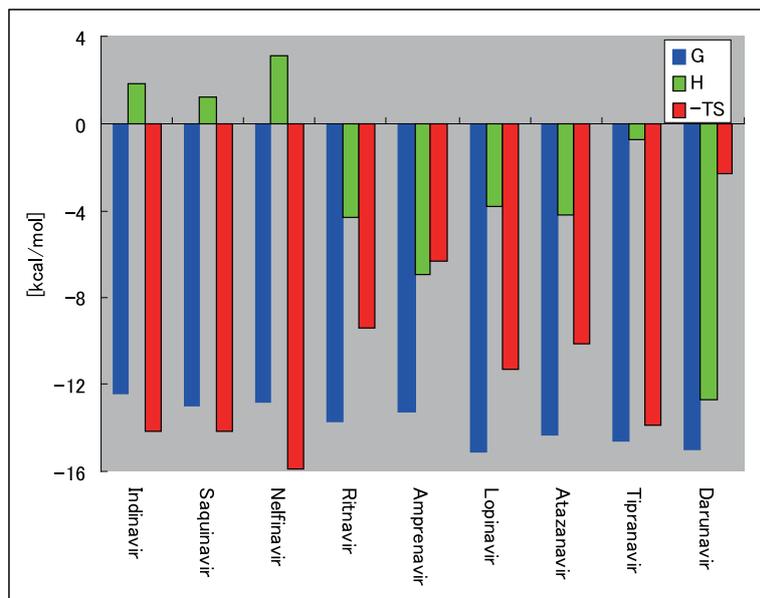


図 4. 結合エンタルピーの 6 成分分解

Freire は、1995 年から 2006 年までに FDA に承認された HIV-1 プロテアーゼ阻害剤について ITC 測定の結果をまとめ、年を経て最適化され薬効が向上、副作用が低減した薬剤は結合自由エネルギー (ΔG) の内のエンタルピー (ΔH) の寄与が大きいと報告している³⁾。図 5 を見ると、2003 年～2005 年に承認された Lopinavir, Atazanavir, Tipranavir は、むしろエントロピー ($-T \Delta S$) が大きく、Freire の説に合致しないように見える。図 4 の結合エンタルピーの成分分解をみると、このグラフのスケールでは、タンパク質-阻害剤の直接の相互作用を示す $\Delta H(\text{Rs-Lg})$ の値は、7つの分子とも同程度である。しかし、タンパク質-水分子の相互作用 $\Delta H(\text{Rs-Wt})$ は、この 3つの阻害剤とも極めて大きい値 (不安定) を示している。この $\Delta H(\text{Rs-Wt})$ をさらに 2つの成分に分解する (図 6)。 $\Delta H(\text{Rs-Lt})$ (標準偏差: $\sim 15\text{kcal/mol}$) は、タンパク質-LAT の相互作用であり、即ち、結合部位に存在した水分子の脱水和のエネルギー、どの阻害剤もほぼ同程度の値である。一方、 $\Delta H(\text{Rs-Ct})$ (標準偏差: $\sim 65\text{kcal/mol}$) は、タンパク質-CAT の相互作用であり、阻害剤が結合することによるタンパク質とその表面の水分子との相互作用の安定化/不安定化を示す。上記 3 阻害剤はこの値が大きな正値を示し、阻害剤結合によりタンパク質と表面の水分子との相互作用が不安定化していることがわかる。これにより水分子はタンパク



HIV-1 protease inhibitors approved by the FDA

1995
→
 2006

図 5. HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の ITC 測定

質からの拘束が弱まり、エントロピーが増加する。ITC 測定値の大きなエントロピー寄与は、阻害剤分子単独の性質としてのエントロピー駆動の結合ではなく、タンパク質との相互作用により生じたエントロピーの増加であるという考察ができる。これは、分子シミュレーションによる結合エンタルピーの算出により、ITC 測定ではわからない詳細な相互作用メカニズムの考察が可能になることを示唆している。

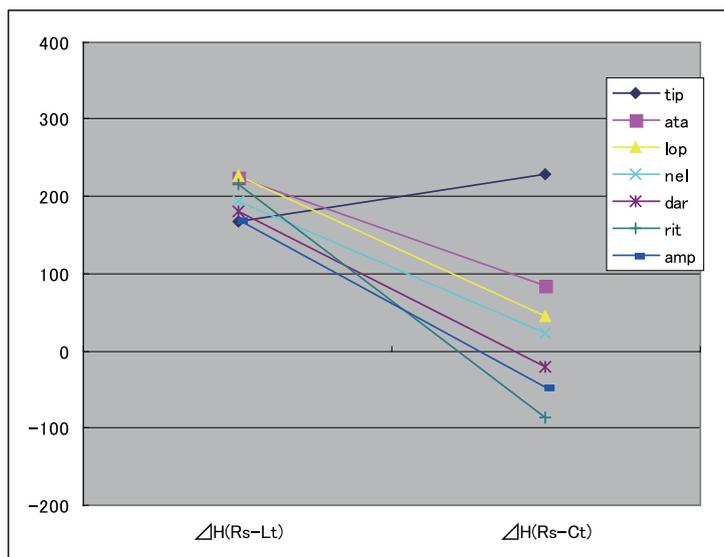


図6. ΔH (rs-wt) 成分を更に2成分分解

4. まとめ

タンパク質-阻害剤の結合エンタルピーを、フラグメント分子軌道 (FMO) 法プログラム ABINIT-MP を用いて量子化学的に算出するための計算手法を考案した。タンパク質-水系と複合体-水系、阻害剤-水系と純水系について、それぞれ、相互作用エネルギーマトリックスの差から得られる DIEM を定義する。DIEM を用いると、量子化学的に計算する分子系を小さくすることが可能で、ES2 上で最適化された ABINIT-MP により、相互作用エネルギーが分子軌道法で計算された結合エンタルピーを現実的な時間で算出できた。

この手法を HIV-1 プロテアーゼ阻害剤に適用し、結合エンタルピーの計算精度を検証した。結合エンタルピーの計算値は、計算誤差が大きく、実験値の再現、各阻害剤の差を示すことはできなかった。しかし、分子シミュレーションによる結合エンタルピー算出では、ITC 測定では不可能な、その成分分解が可能で、分解された各成分は阻害剤の特徴を示すことができ、結合メカニズムの考察が可能であった。

謝辞

計算コード ABINIT-MP は文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクトの一環として東京大学生産技術研究所で開発されたものを使用させていただきました。

ABINIT-MP の計算に関してご指導頂いた国立医薬品食品衛生研究所・中野達也博士、また、地球シミュレータ上での計算、実行法に関してご指導いただいた NEC ソフト株式会社・山下勝美氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) K. Kitaura et al., "Fragment Molecular Orbital Method: An Approximation Computational Method for Large Molecules", Chem. Phys. Lett., vol.313, pp.701-706, 1999.
- 2) F. Sato et al., "Calculation of all-electron wavefunction of hemoprotein cytochrome c by density functional theory", Chem. Phys. Lett., vol.341, pp. 645-651, June 2001.

- 3) E. Freire, “Do enthalpy and entropy distinguish first in class from best in class?” , Drug Discovery Today, vol.13, pp.869-873, October 2008.
- 4) D.A. Case et al. (2006), AMBER 9, University of California, San Francisco.
- 5) ABINIT-MP 2008 Ver. 4.2, Available at <http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/>
T. Nakano et al. “Fragment Molecular Orbital Method: Application to polypeptides” , Chem. Phys. Lett., vol.318, pp. 614-618, 2000.
T. Nakano et al., Chem. Phys. Lett., vol.351, pp. 475-480, 2002.
- 6) <http://www.nec.co.jp/press/ja/0511/2901.html>
- 7) 宮川博夫、遠藤真弓、“タンパク質 - 阻害剤の結合エンタルピー予測法の開発 (平成 21 年度)” 「平成 22 年度地球シミュレータ産業利用プログラム」 利用成果報告書、pp.133-141, 2011.