

# 合理的な薬剤設計を指向した分子動力学シミュレーション Molecular Dynamics Simulation for Rational Drug Discovery and Drug Design

工藤玄己

数理物質科学研究群物理学学位プログラム

## 1. 研究目的

本プロジェクトでは高難易度創薬モダリティの合理的設計を目的として、(1)共溶媒分子動力学シミュレーションを用いたペプチド医薬品設計手法の開発、(2)並列カスケード選択分子動力学シミュレーションを用いた PROTAC 設計手法の開発、を実施する。

## 2. 研究成果の内容

### (1) 共溶媒分子動力学シミュレーションを用いたペプチド医薬品設計手法の開発

共溶媒分子動力学(MSMD)シミュレーションの共溶媒として、アミノ酸モノマープローブを導入した AAp-MSMD の手法開発を行った。AAp-MSMD 開発のテストケースとして、AMA1 タンパク質を含む 7 つのターゲットタンパク質を選択し、それぞれに複数のアミノ酸プローブ種を用いた計算を実行した。その結果、7 ターゲットに親和性がすでに認められるペプチドにおける結合重要残基 28 か所のうち、17 か所を本手法により同定することに成功した。また、より精度の高い予測が期待されるような溶媒露出の少ない重要残基環境を持つ 19 か所については、そのうち 16 か所を同定することに成功し、本手法の有効性が確認できた。これらの成果に関しては、第 9 回 CBI 若手の会講演会にて招待講演を実施した他、*Journal of Chemical Information and Modeling* 誌から論文発表を行った。

### (2) 並列カスケード選択分子動力学シミュレーションを用いた PROTAC 設計手法の開発

並列カスケード選択分子動力学(PaCS-MD)シミュレーションによる構造サンプリングを PROTAC 媒介 3 量体構造の安定構造探索に適用を行った。既に知られている VHL-BRD4<sup>BD1</sup> 媒介 PROTAC である MZ1,MZ2,MZ4 を用いて検証した。具体的には、3 分子が最も離れた構造を初期構造として、3 量体が安定化する構造への PaCS-MD シミュレーションを実行した。その後、前述で得られたトラジェクトリを元に OFLOOD 法による追加構造サンプリングを実行し、3 量体としてとり得る多様な構造の抽出を行った。得られた 3 量体状態についてマルコフ状態モデルを元にしたエネルギー地形計算を行い、各 PROTAC 媒介 3 量体の安定構造を抽出した。得られた安定構造群に関して、構造解析及びモデリングを行った。その結果、最も分解活性の高い MZ1 の媒介する安定構造と比較して、分解

活性の低い MZ4 の媒介する安定構造の 1 つは、標的タンパク質のユビキチン化が起こりにくい構造であることが示唆された。このことから、本手法による構造サンプリング及び安定構造探索が PROTAC の構造活性相関を議論するための知見を得られることが確認できた。これらの成果に関しては、CBI 学会 2023 年大会、第 51 回構造活性相関シンポジウムにて学会発表を行った。また第 10 回 CBI 若手の会講演会にて招待講演を実施した。さらに、bioRxiv への論文投稿を行った。

### 3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

学際共同利用プログラムにおける Cygnus 及び Pegasus の計算リソースは、本プロジェクトにおいて最大限活用された。(1) 共溶媒分子動力学シミュレーションを用いたペプチド医薬品設計手法の開発においては、Cygnus/Pegasus を用いて 40 $\mu$ s 以上の大規模 MD シミュレーションを実行することで、一般的な計算機では到達が困難な計算時間を実現することができた。(2) 並列カスケード選択分子動力学シミュレーションを用いた PROTAC 設計手法の開発においては、その特性上、短時間の MD シミュレーションを並列に実行する必要があり、Cygnus/Pegasus の大規模ノード活用が有用であった。以上より、学際共同利用プログラムと Cygnus/Pegasus の計算リソースは本プロジェクトにおいて必要不可欠であり、意義が大きいものであった。

### 4. 今後の展望

- (1) 共溶媒分子動力学シミュレーションを用いたペプチド医薬品設計手法の開発  
AAp-MSMD に使用するアミノ酸プローブを非天然のアミノ酸構造・主鎖修飾等へと拡張が期待される。
- (2) 並列カスケード選択分子動力学シミュレーションを用いた PROTAC 設計手法の開発  
他 PROTAC 媒介 3 量体に対して本手法を適用することに依る検証が期待される。

### 5. 成果発表

《学術論文》

1. Kudo G, Yanagisawa K, Yoshino R, Hirokawa T. AAp-MSMD: Amino Acid Preference Mapping on Protein-Protein Interaction Surfaces Using Mixed-Solvent Molecular Dynamics. *J Chem Inf Model*. 2023;63(24):7768-7777.

《学会発表》

2. 工藤玄己、平尾巧、吉野龍ノ介、重田育照、広川貴次、Hit-to-Lead 最適化を目的とした立体構造に基づくリガンド伸長サイト予測、第 23 回日本蛋白質科学会年会

3. Hirao T, Ihara Y, Ijichi C, Kudo G, Yoshino R, Hirokawa T, Identification of Binding Site on Olfactory Receptor and Application for in silico Screening Model with Computational Studies, 第 23 回日本蛋白質科学会
4. Hirao T, Kudo G, Yoshino R, Hirokawa T, Application of Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics for Generating Virtual Screening Models, CBI 学会 2023 年大会
5. Kudo G, Hirao T, Hirokawa T, Yoshino R., Comprehensive Structural Analysis of PROTAC Mediated Ternary Complexes using Enhanced Conformational Sampling Methods, CBI 学会 2023 年大会
6. Yoshino R, Kudo G, Hirao T, Hirokawa T., Conformation Search of Ternary Complexes for Rational PROTAC Linker Design Using Enhanced Sampling Method, CBI 学会 2023 年大会
7. 平尾巧、工藤玄己、吉野龍ノ介、広川貴次、バーチャルスクリーニングモデル作成のための Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics の応用、第 51 回構造活性相関シンポジウム
8. 吉野龍ノ介、工藤玄己、平尾巧、広川貴次、拡張アンサンブル法を用いた PROTAC リンカー設計のための三元複合体構造探索、第 51 回構造活性相関シンポジウム
9. 工藤玄己、平尾巧、吉野龍ノ介、重田育照、広川貴次、Hit-to-Lead を指向した官能基修飾始点と伸長サイトの予測手法開発、第 51 回構造活性相関シンポジウム

《その他》

10. Kudo G, Hirao T, Harada R, Shigeta Y, Hirokawa T, Yoshino R. Construction of PROTAC-Mediated Ternary Complex Structure Distribution Profiles Using Extensive Conformational Search. *ChemRxiv*. 2024; doi:10.26434/chemrxiv-2024-gtvz9.
11. 工藤玄己、「Amino acid preference mapping on protein-protein interaction surface using mixed-solvent molecular dynamics」、第 9 回 CBI 若手の会講演会(招待講演)
12. 工藤玄己、「Comprehensive structural analysis of PROTAC mediated ternary complexes using enhanced conformational sampling methods」、第 10 回 CBI 若手の会講演会(招待講演)
13. 平尾巧、「Application of Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics for generating virtual screening models」、第 11 回 CBI 若手の会講演会(招待講演)

使用計算機	使用計算機に ○	配分リソース※	
		当初配分	追加配分
Cygnus	○	30000	

筑波大学計算科学研究センター 2023 年度学際共同プログラム利用報告書

Pegasus	○	5000	
Wisteria/BDEC-01			
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。			