

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、これらの新規創薬モダリティ開発課題に対する計算科学的アプローチ適用を目的とする。(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、我々の開発した AAp-MSMD を用いてペプチド結合サイト同定と親和的アミノ酸種予測を行う。(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、PaCS-MD を用いて PROTAC 媒介 3 量体構造のサンプリングを行う。これらの手法適用により、現在高難易度な新規モダリティの合理的設計に貢献する。

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
アミノ酸モノマープローブを導入した共溶媒分子動力学(AAp-MSMD)シミュレーションに関する手法開発を行った。AAp-MSMD 法を複数のタンパク質に適用した後に、Inverse MSMD 法の適用を行うことにより、「プローブ周辺のタンパク質局在マップ」を生成することを実施した。これにより、従来の 1 標的における MSMD 適用には 1 週間以上の計算時間を要したのに対し、本手法では数時間での計算時間まで短縮可能であることが示唆された。これらの成果に関しては、第 52 回構造活性相関シンポジウムにてポスター発表を実施した。
- (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
PROTAC 誘導 3 量体構造のサンプリングに関して手法開発と適用を実施した。PaCS-MD を使用したサンプリングの後、マルコフ状態モデルを構築することにより、3 量体として安定な状態を複数抽出した。それらの 3 量体構造に関して、PROTAC が作用するための”Ubiquitin Accessibility”に関して、既知構造との重ね合わせから議論を行った。これらの成果に関しては、IUPAB2024 にてポスター発表を実施した。また、より一般的な構造サンプリング法への展開を目的として、PaCS-MD におけるサンプリング指標を分子内慣性半径にとった方法により、3 量体構造サンプリングを実施した。その結果、サンプリング最終構造の中に、既知の結晶構造とよく似た構造を抽出することができた。これらの成果に関

しては、日本薬学会第 145 年会にてポスター発表を実施した。

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** および **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、11 種のタンパク質に対し、40ns*40runs の MSMD 計算をプローブ種数分実施しており、莫大な計算量であった。これらを **Cygnus/Pegasus** を用いて計算することで、一般的な計算機では到達困難な時間スケールを実現することが出来た。(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るため、**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

今年度開発した手法に関して、一般的な標的に対する予測結果の妥当性評価を実施する必要がある。また、Inverse MSMD 法を実施するために十分な計算量についてより詳細に検討することが期待される。

(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。また一般的な構造サンプリングにおける適切な評価指標が決定されることが期待される。

5. 成果発表

(1) 学術論文

Kudo G, Hirao T, Yoshino R, Shigeta Y, Hirokawa T. Site Identification and Next Choice Protocol for Hit-to-Lead Optimization. *J Chem Inf Model*. 2024;64(11):4475-4484.

Kudo G, Hirao T, Harada R, Hirokawa T, Shigeta Y, Yoshino R. Prediction of the binding mechanism of a selective DNA methyltransferase 3A inhibitor by molecular simulation. *Sci Rep*. 2024;14(1):13508.

(2) 学会発表

第 24 回日本蛋白質科学会年会、工藤玄己、1P-071(ポスター発表)

IUPAB2024、工藤玄己、28P-187(ポスター発表)

IUPAB2024、平尾巧、28P-188(ポスター発表)
CBI 学会 2024 年大会、工藤玄己、P07-29(ポスター発表)
CBI 学会 2024 年大会、工藤玄己、SP03-03(口頭発表)
第 41 回メディシナルケミストリーシンポジウム、工藤玄己、2P-19(ポスター発表)
第 52 回構造活性相関シンポジウム、工藤玄己、KP20(ポスター発表)
ACS Spring 2025、工藤玄己、4171496(ポスター発表)
日本薬学会第 145 年会、吉野龍ノ介、27P-pm212(ポスター発表)
日本薬学会第 145 年会、工藤玄己、29P-063(ポスター発表)

- (3) その他
第 13 回 CBI 若手の会講演会、工藤玄己(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	移行*	追加配分
Cygnus	○	21,600		
Pegasus	○	4,500		
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。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入			