

藤谷 秀章 特任教授
Professor Hideaki FUJITANI

研究分野：バイオスーパーコンピューティング

研究内容：スーパーコンピュータを駆使してタンパク質のダイナミクスや自由エネルギーを
精確に求める方法を薬開発に適用して新しい計算創薬方法の樹立を目指しています。
特に実験データと直接比較できる物理量の導出を行う実証的研究を進めています。

1985年 東京大学理学系研究科博士課程
1985年 富士通研究所入社
1995年 英国オックスフォード大学招聘研究員
2004年 米国スタンフォード大学客員研究員

2010年 東京大学先端科学技術研究センター

スーパーコンピュータを活用した薬開発

分子動力学に用いるタンパク質力場

水中でのタンパク質の運動をシミュレートするには分子動力学法が使われますがその精度は用いる力場パラメータに強く依存しています。タンパク質主鎖のラマチャンドラ角に対する振れ相互作用はタンパク質立体構造を決める最も重要な力場パラメータで、図1はそのエネルギー・プロファイルをタンパク質の主鎖構造を調べるモデル分子のグリシンダイペプチドを使って比較しています。黒い実線が今日最も精度の高い分子軌道計算（LCCSD）から求めた最も信頼できる曲線で、オレンジ色のAMBERのff99やff99sb、水色のAMBER ff03、黄緑のOPLS-AAなどの分子力場でのエネルギー・プロファイルと比較している。2006年に発表されたff99sbはff99の主鎖の振れ相互作用だけを修正した力場で、幾つかの角度で高精度分子軌道計算のエネルギーに一致する様にフィッティングされたので、 ϕ や ψ が0°でのエネルギー値は黒い線に近いが、 ϕ が80°から180°間では黒い線のエネルギーと比較して1kcal/mol以上高いエネルギー障壁が見られます。我々は新しい実験データや最新の高精度分子軌道計算に基づいて決められた力場パラメータを用いて、タンパク質やDNA・RNA、任意の有機化合物に対して統一的に力場パラメータを割当てて方法を開発してFUJI力場と名付けて使っています。

タンパク質の結合自由エネルギー計算

タンパク質同士の相互作用や、タンパク質と化合物の相互作用を調べる事は、生命現象の基礎的研究の大きな課題であると同時に応用の観点からも極めて重要な問題です。特にタンパク質と薬分子との結合自由エネルギーを精確に求める事は創薬分野における永年の課題です。ドッキング・シミュレーションを初めとして様々な方法が試みられて来ましたが、薬分子の設計に有効な精度でタンパク質との結合自由エネルギーを予測する計算方法はありませんでした。タンパク質とリガンドが水中で結合した状態と、それが別々に水中に溶けている二つの異なった熱平衡状態の間の自由エネルギー差 ΔG を求めるには、タンパク質の構造変化や分子の運動によるエントロピー変化を精確に取り入れる方法が必要です。

我々は1997年にJarzynskiが発見した自由エネルギー差 ΔG と非平衡仕事量 W の関係式を用いて結合自由エネルギーを計算するMP-CAFEE法を考案しました。図2の様にリガンドの他分子に対する相互作用が存在する状態から、相互作用が全く消滅して二つが離れる仮想状態までの複数の中間状態で分子動力学計算を独立に実行して、隣の状態に移行する為に必要な仕事量 W から結合自由エネルギーを求めます。FUJI力場を用いたMP-CAFEE法でタンパク質とリガンドの結合自由エネルギーが精確に計算出来る事が次第に明らかになってきました。この技術を用いて図3の様な抗原抗体相互作用を調べて、進行がんに対する抗体医薬の開発を、スーパーコンピュータを駆使して進めています。

図1 タンパク質主鎖の振れエネルギー・プロファイル

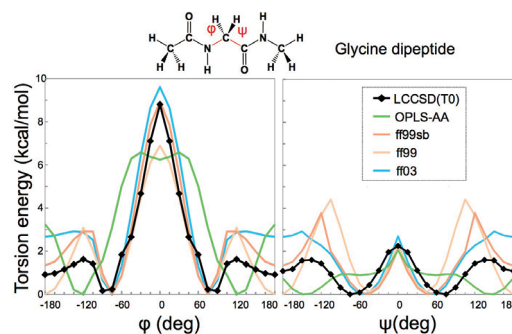


図2 超並列結合自由エネルギー計算法MP-CAFEE

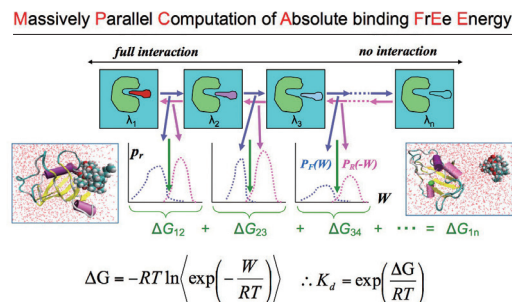


図3 抗原と抗体の結合構造

