

TSUBAME 共同利用 令和6年度 学術利用 成果報告書

MD シミュレーションと量子化学計算を用いた医薬品開発支援
MD and MO calculations for supporting drug development process山下 雄史
Takefumi Yamashita星薬科大学
Hoshi University
<https://www.hoshi.ac.jp/>

本研究は、スーパーコンピュータ TSUBAME4.0 の計算能力を活用し、MD シミュレーションと量子化学計算を組み合わせて医薬品開発を支援する方法を探求することを目的とする。今年度は、まず医薬品として期待されるデュオカルマイシンの反応性に関する基礎的な知見を得ることを目標とした。前年度に引き続き、分子軌道法計算によって反応性を定性的に予測することが可能かを検証するため、デュオカルマイシン様分子の solvolysis に着目した。前年度よりも多くの分子を対象に計算を行なっているが、量子化学計算の結果はすでに報告のある実験結果の傾向と定性的によく一致していたことが分かった。得られたデータは、MD 計算などに活用できる分子モデルを構築するのに必須のものである。さらに、MD シミュレーションを用いて、卵白リゾチームを認識する VHH 抗体の変異の影響を調査した。得られたデータは、親和性向上のための抗体変異設計の指針として活用する予定である。

This study aims to explore methods for supporting drug development by combining MD simulations and quantum chemical calculations, leveraging the computational power of the supercomputer TSUBAME4.0. This year, our first goal was to gain fundamental insights into the reactivity of the drug candidate, duocarmycin. Continuing from the previous year, we focused on the solvolysis of duocarmycin-like molecules to verify whether molecular orbital calculations can qualitatively predict their reactivity. Although we conducted calculations on more molecules compared to last year, we found that the quantum chemical calculation results were in good qualitative agreement with previously reported experimental trends. The data obtained are essential for constructing molecular models that can be used in MD simulations and related analyses. In addition, we investigated the effects of mutations in VHH antibodies that recognize hen egg-white lysozyme, by using MD simulations. The data acquired are expected to serve as guidelines for designing antibody mutations aimed at improving affinity.

Keywords: MD simulation, Molecular orbital calculations, Solvolysis, Antigen-antibody interaction

背景と目的

昨年度までの研究では、スーパーコンピュータ TSUBAME の高度な計算能力を活用し、量子化学計算を用いてデュオカルマイシン様分子の化学的反応性を解析し、その知見を活用した医薬品設計の可能性を探ってきました。昨年度は、強力な薬効を持つ一方で副作用が懸念されるデュオカルマイシンについて、AMDC (Antibody-mimetics-drug conjugate) の形態を用いたがん特異的輸送の試みや、マウスモデルにおける腫瘍消失の実証といった基礎的研究成果を得ることができました。

本年度は、これらの成果を一層発展させることを目的としています。具体的には、より多くのデュオカルマイシン様分子を対象に詳細な反応機構を調査し、MD シミュ

レーションや分子軌道法計算によって得られる電子構造情報を統合的に解析することで、副作用低減と薬効維持・向上の両立を目指すための分子設計指針を提示することを主たる狙いとししました。また、AMDC 手法や抗体工学との連携も視野に入れ、薬剤と抗体の相互作用を計算科学的に評価することで、次世代のバイオ医薬品設計への応用可能性を検討します。これにより、実験単独では得られにくい分子レベルでの新たな知見を創出し、医薬品開発プロセスにおける効率化や精密化に貢献することを目指しています。

概要

本研究ではデュオカルマイシン様分子の反応性を評価するため、昨年度に続き MP2/6-31G(d)/PCM 計算を

実施し、スーパーコンピュータ TSUBAME4.0 の計算資源を活用しました。複数の分子種を対象とすることで、加溶媒分解(solvolysis)の反応メカニズムを包括的に検討し、実験結果と定性的に一致する知見を得ました。これらの成果は、デュオカルマイシン様分子の改変や医薬品開発を進める上での指針となり得ます。

また、卵白リゾチームを認識する VHH 抗体と卵白リゾチームの複合体およびその変異体に対して、本研究では AMBER 力場を用いた MD シミュレーションを実施しました。計算で求められるエネルギー変化を実験データと比較し、親和性向上の可能性を検討しました。この結果、抗原結合部位への特定の変異が相互作用ネットワークを変化させることが示唆され、抗体改変やバイオ医薬品開発の基盤知識を蓄積する成果につながりました。

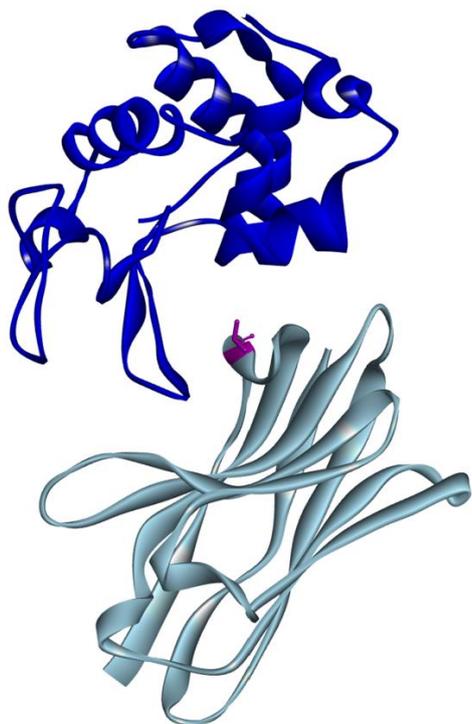


図:VHH 抗体(シアン)と卵白リゾチーム(ブルー)の複合体

結果および考察

今年度は MP2/6-31G(d)/PCM を用いた量子化学計算でデュオカルマイシン様分子の反応経路やエネルギープロファイルを評価し、溶媒効果や置換基の電子的特性との関連を前年度よりも定量的に明らかにしました。反応中間体や遷移状態の解析から、実験報告と良

好に対応する結果が得られ、計算手法の妥当性と分子設計への有用性が再確認されています。

VHH 抗体に関しては、変異によるエネルギー的影響を解析し、結合親和性や抗原認識に関わる重要な要素を特定しました。これにより、デュオカルマイシン様分子の設計指針とともに、抗体改変の有力な戦略を提示できると期待されます。

まとめ、今後の課題

本年度の研究では、TSUBAME4.0 を活用した量子化学計算を通じて、デュオカルマイシン様分子の反応機構をさらに深く理解するとともに、VHH 抗体変異が結合親和性に及ぼす影響を評価しました。

今後は、より多様な分子や置換基への適用を拡大し、実験結果との連携を強化することで、分子設計の指針を一層洗練させる必要があります。また、VHH 抗体変異の解析については、計算と実験を緊密に組み合わせることで、変異の効果を定量的に検証し、抗体エンジニアリングにおける精密な設計指針を確立することが求められます。最終的には、計算科学と実験の融合により副作用低減と効果最大化を両立する医薬品が期待されます。