

TSUBAME 共同利用 令和6年度 学術利用 成果報告書

MD シミュレーションを用いた医薬品等の分子設計  
Molecular Design Using MD Simulations宮村 尚明  
Naoaki Miyamura星薬科大学  
Hoshi University  
<https://www.hoshi.ac.jp/>

本研究では、短期の TSUBAME4.0 利用を通じて既存の VHH 抗体—卵白リゾチーム複合体の MD シミュレーションデータを再解析し、MM-PBSA 法を適用することで結合自由エネルギーを定量的に評価した。解析の結果、変異導入の有無や変異部位の違いが電荷相補性や水素結合ネットワークに大きく影響し、親和性向上を可能にするアミノ酸置換の有効性が示唆された。また、自由エネルギーの寄与分解により、結合安定化の要因を分子レベルで把握できた。今後は実験データとの照合や多様な変異体への適用を進め、より精密な抗体設計指針の確立を目指す。本成果は抗体工学の一層の精密化や医薬品開発支援に寄与することが期待される。

In this study, we reanalyzed existing MD simulation data for a VHH antibody–hen egg white lysozyme complex using TSUBAME 4.0 over a short period and applied the MM-PBSA method to quantitatively evaluate binding free energy. The results indicated that the presence or absence of mutations, as well as differences in mutation sites, significantly impacted electrostatic complementarity and hydrogen-bond networks, suggesting the effectiveness of amino acid substitutions that enhance affinity. Furthermore, free energy decomposition clarified the factors contributing to complex stabilization at the molecular level. We plan to compare these findings with experimental data and extend their application to a broader range of variants to establish more precise guidelines for antibody design. These outcomes are expected to further refine antibody engineering and contribute to drug development support.

*Keywords: MD simulation, MM-PBSA, Antigen-antibody interaction, mutation*

## 背景と目的

先行研究では、スーパーコンピュータ TSUBAME の高度な計算能力を活用し、VHH 抗体と卵白リゾチームの複合体に関する MD シミュレーションを実施し、特定変異による親和性変化を検討してきました。これまでの解析では、変異導入に伴うエネルギー収支をより定量的に評価する必要性が指摘されており、そのための自由エネルギー解析手法が求められていました。そこで本追加プロジェクトでは、短期（約 3 か月）の TSUBAME4.0 利用を通じ、既存の VHH 抗体—卵白リゾチーム複合体の MD トラジェクトリを用いて、MM-PBSA 計算によるエネルギー評価を行うことを目的としました。

## 概要

本プロジェクトの主目的は、既存の VHH 抗体—卵白リゾチーム複合体の MD シミュレーションデータを再解析し、MM-PBSA 法を用いて結合自由エネルギーを算出することです。短期間ながら TSUBAME4.0 の計算資源を集中的に用いることで、多数のスナップショットから統計的に安定したエネルギー評価を得ることを目指しました。また、得られたエネルギー分解結果を、これまでの解析結果と照合することで、抗体工学におけるさらなる精密化に資する情報を集積します。

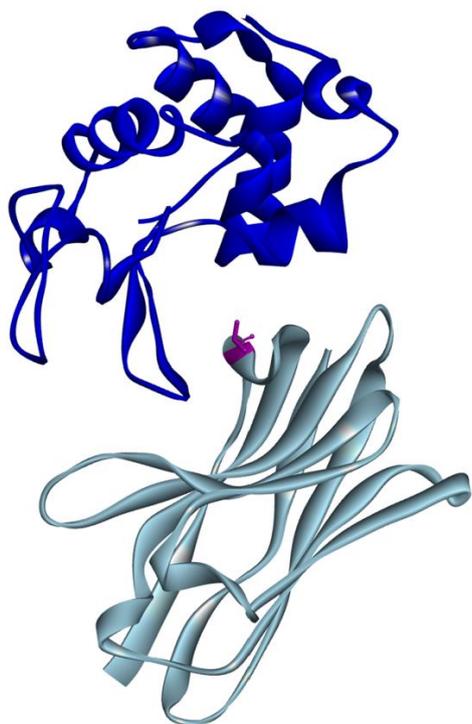


図:VHH 抗体(シアン)と卵白リゾチーム(ブルー)の複合体

#### 結果および考察

VHH 抗体—卵白リゾチーム複合体の MM-PBSA 解析では、変異導入の有無や変異部位の違いによって結合自由エネルギーがどのように変化するかを定量的に評価しました。解析の結果、電荷相補性や疎水性相互作用に加えて、水素結合ネットワークの最適化が結合安定性に大きく寄与することが示唆されました。高い結合親和性を示す変異では、特定のアミノ酸置換が相互作用面の電荷分布や極性相互作用を有利に再編成していることが確認されました。さらに、変異による結合自由エネルギーの寄与分解を通じ、アミノ酸置換の有効性や逆効果となる要因が定量的に示され、実験的アプローチと併せて親和性向上に有望な変異候補を絞り込むための基礎データが得られました。

#### まとめ、今後の課題

本短期プロジェクトでは、VHH 抗体—卵白リゾチーム複合体の MD シミュレーションデータを再解析し、MM-PBSA 計算による結合自由エネルギーを定量的に評価しました。変異効果の要因を分子レベルで把握するとともに、抗体設計に役立つ具体的な指針を得る

ことができましたが、実験データとの比較検証を通じたパラメータ最適化や多様な変異体への適用をさらに拡大していくことが今後の課題です。また、量子化学計算を基盤にした分子モデルの改良も重要な課題になります。これらの取り組みにより、計算科学と実験との連携を深めながら、より精密な抗体設計指針を確立し、最適な親和性・選択性を実現するアミノ酸置換を提案できる可能性が期待されます。