

独創研究集団

理研の最前線

▶▶129

水の問題

「インシリコ創薬」とは、コンピュータ上で薬物分子の設計を指す言葉である。この言葉を耳にするようになって久しいものの、まだ解決すべき問題は多い。その一つが「水」にかかわる問題である。



「薬が効く」のは、「薬物分子が原因たんぱく質に結合し、その働き

分子液体論が開く次世代インシリコ創薬への扉

次世代計算科学研究開発プログラム 今井隆志

「結合しやすさ」の計算が一筋縄ではいかない。なぜなら、薬物分子やたんぱく質の周りを取り巻く「無数の水」が存在するためである。水は、反応媒体として結合にマクロな影響を及ぼすだけでなく、結合間に橋かけ構造を形成するなどミクロな影響も及ぼす。水のマルチスケールな効果を考慮しない限り、インシリコ創薬の真の成功は考えられない。

統計力学理論

この「水の問題」を一挙に解決することができ

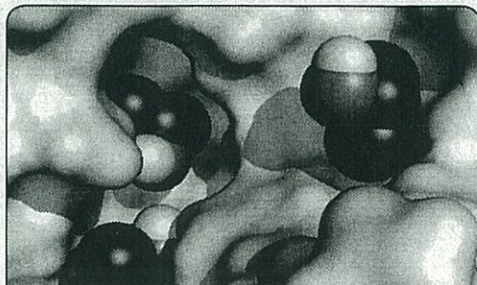
薬物分子設計、水を考慮

「結合しやすさ」計算

「結合しやすさ」の計算が一筋縄ではいかない。なぜなら、薬物分子やたんぱく質の周りを取り巻く「無数の水」が存在するためである。水は、反応媒体として結合にマクロな影響を及ぼすだけでなく、結合間に橋かけ構造を形成するなどミクロな影響も及ぼす。水のマルチスケールな効果を考慮しない限り、インシリコ創薬の真の成功は考えられない。

る現状唯一の策が、「分子液体論」という統計力学理論である。中でも、特に威力を発揮するのが3次元RISM理論である。3次元RISM理論

では、リガンド（薬物分子など）と水の混合溶媒中に存在するたんぱく質を計算対象にする。計算の結果、たんぱく質周辺にあるリガンドと水の3次元空間分布（存在確率）を得る。統計力学から導かれたその分布は、リガンドと水がとり得る合様式を計算した(図)。



3次元RISM理論で予測したサーモリシンの活性部位中のインプロパノールの結合様式

在の計算機能力をはるかに超える計算量が必要となるが、その点については大きな後押しがある。それは、2011年稼働予定の「次世代スーパーコンピュータ」である。次世代スパコンは現在の国内最速スパコンと比べても、その100倍の計算能力が見込まれている。分子液体論という新しいアプローチと、次世代スパコンの世界唯一の計算能力がタッグを組めば、インシリコ創薬の世界も大きく変わるに違いない。

(火曜日に掲載)