

TSUBAME 共同利用 令和 5 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/>

邦文抄録(300 字程度)

本研究は、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 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、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、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主たる目標とした。まずは、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。計算の結果、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よく一致していたことが分かった。本研究で得られたデータは、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である。

英文抄録(100 words 程度)

This study aims to explore methods to support drug development by utilizing the supercomputer TSUBAME3.0, combining MD simulations and quantum chemical calculations. In this year, the primary goal was to gain fundamental insights into the reactivity of duocarmycin, a promising pharmaceutical compound. Initially, we focused on the solvolysis of duocarmycin-like molecules to verify whether their reactivity could be qualitatively predicted using molecular orbital (MO) calculations. The results showed that the MO calculations closely matched the trends observed in previously reported experimental data. The obtained data will be important for constructing molecular models that can be utilized in MD calculations and further research.

Keywords: duocarmycin, molecular orbital, solvolysis, modeling, quantum chemistry

背景と目的

本研究の目的は、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 の高度な計算能力を活用し、MD シミュレーションと量子化学計算を統合することで医薬品開発のための新しい支援方法を探求することにあります。特に、新規薬剤候補として注目されるデュオカルマイシンの化学的反応性に関する基礎的な理解を深め、そのデータを医薬品設計に応用することを主たる目標として設定しました。

背景としては、デュオカルマイシンはその強力な薬効にも関わらず、副作用の懸念があり、その利用には限界がありました。このようなコンテキストの中で、デュオカルマイシンの詳細な化学的性質を理解し、その知見をもとに副作用を低減しつつ効果を維持、または強化できる新しい医薬品の設計につなげることが、研究の大きな動機となっています。以前の研究ではデュオカルマイシンを Antibody-mimetics-drug conjugate (AMDC) の形にし、がん特異的に輸送することで副作

用を軽減すること検討している (J. Sakata et al., *Protein Expr Purif*, 214, 106375, (2024).)。実際に、マウス実験で腫瘍を消失させることが可能であることが確認されました。本研究では、デュオカルマイシン様分子の反応性に直接アプローチすることを考えます。高性能計算を利用して、デュオカルマイシン様分子の反応性や電子構造の詳細な評価を行い、これまでに得られていなかった新たな知見を医薬品開発プロセスに提供することを試みました。

概要

計算の概要に関して、本研究では MP2 法を用いた量子化学計算を実施しました。計算には 6-31G(d) 基底関数系を採用し、分極連続体モデル (PCM) を組み込んで溶媒効果を考慮しました。この計算手法を使用することで、デュオカルマイシン様分子の詳細な電子構造と反応性をより正確に予測することが可能になると考えられます。

本研究では、これらの計算手法を用いてデュオカルマイシン様分子の加溶媒分解反応をシミュレートし、その反応性を評価しました。得られた計算結果は実験データと照らし合わせて解析され、デュオカルマイシンの医薬品としての改良や開発に関する貴重な洞察を提供しました。

結果および考察

本研究では、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を用いた MP2/6-31G(d)/PCM 計算を通じて、デュオカルマイシン様分子の反応性と加溶媒分解の挙動を解析しました。計算から得られたデータは、これらの分子のエネルギー状態と反応経路を定量的に示し、デュオカルマイシン様分子の溶媒中での安定性と反応性に関する重要な洞察を提供しました。特に、反応経路とエネルギー障壁の詳細な分析は、分子の反応メカニズムを深く理解する上で貴重な情報となります。

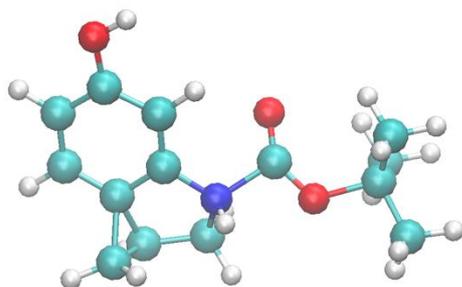


図:デュオカルマイシン様分子の例

得られた結果は、デュオカルマイシン様分子がどのような化学的性質を持ち、どのような反応経路をたどるのかについての詳細な理解を可能にしました。これらの知見は、医薬品としてのデュオカルマイシンの効果と安全性のバランスを最適化するための基盤となり得ます。また、計算結果が既存の実験結果と一致していることは、使用した計算手法の妥当性を示すものであり、量子化学計算が医薬品開発の有効なツールであることを裏付けます。

まとめ、今後の課題

本研究において、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を活用した MP2/6-31G(d)/PCM 計算は、デュオカルマイシン様分子の反応性に関する貴重な洞察を提供しました。この計算手法により、デュオカ

ルマイシン様分子のエネルギー状態や反応経路、特に加溶媒分解反応に関する詳細なメカニズムが明らかになり、分子の溶媒中での挙動についての理解が深まりました。さらに、得られた結果が実験データと一致することから、理論計算が医薬品開発における有力なツールであることが確認されました。

今後の研究では、このアプローチをさらに多様なデュオカルマイシン様分子や他の薬剤候補分子に適用し、より広範なデータセットを構築することが重要です。これにより、反応性や安定性の理解をさらに進めることができます。また、理論計算で得られたデータと実験結果の統合分析を通じて、薬剤設計のためのより信頼性の高いガイドラインを確立することが求められます。

総じて、この研究は医薬品開発のための理論計算の有効性を示し、将来の研究でのさらなる探求に向けた道を示唆しています。理論と実験の融合により、新しい医薬品の発見と開発が加速し、より効果的かつ安全な治療オプションの提供に寄与することが期待されます。