

スーパーコンピュータで薬作りを革新

2015年9月30日

HPCI戦略プログラム 分野1 課題2

東京大学 先端科学技術研究センター

特任教授 藤谷 秀章



自己紹介: 藤谷 秀章 (ふじたに ひであき)

■ 経歴

- 1985年5月 東京大学理学系研究科博士課程単位取得中退
- 1985年5月 富士通研究所入社
- 1995年4月 英国オックスフォード大学招聘研究員
- 2004年1月 米国スタンフォード大学客員研究員
- 2010年4月 東京大学先端科学技術研究センター特任教授

■ 研究分野

- 1980年 ~ 1985年 物性基礎論 (理論物理)
- 1985年 ~ 2002年 LSI材料・製造シミュレーション
- 2002年 ~ 2010年 特殊コンピュータ・アルゴリズム
- 2010年 ~ バイオ分子シミュレーション

■ 研究の方向

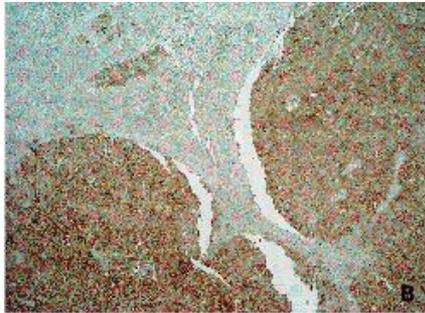
- 生命・創薬・医療を物理法則から理解し応用する



分子標的薬の開発

病理学

(組織、ウイルス、他)

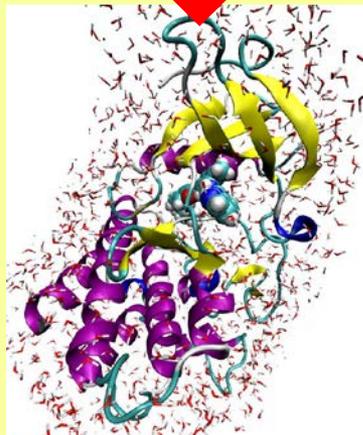


臨床試験

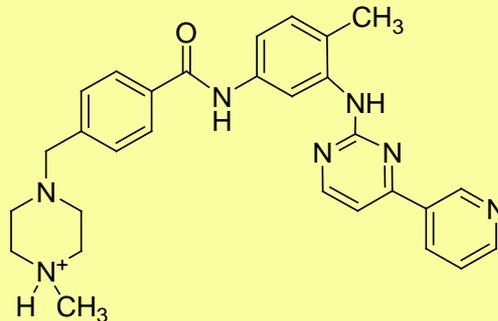
動物試験



化学分析
細胞培養分析



標的タンパク質



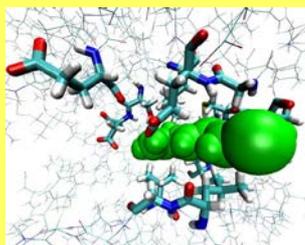
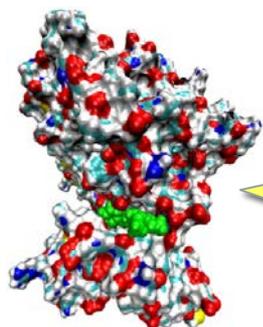
化合物設計

化合物合成

課題2:創薬応用シミュレーション

創薬をスーパーコンピュータ「京」で加速

剛体モデル



化合物設計

合成

医薬活性測定

結合結晶構造

京

動的モデル

化合物設計

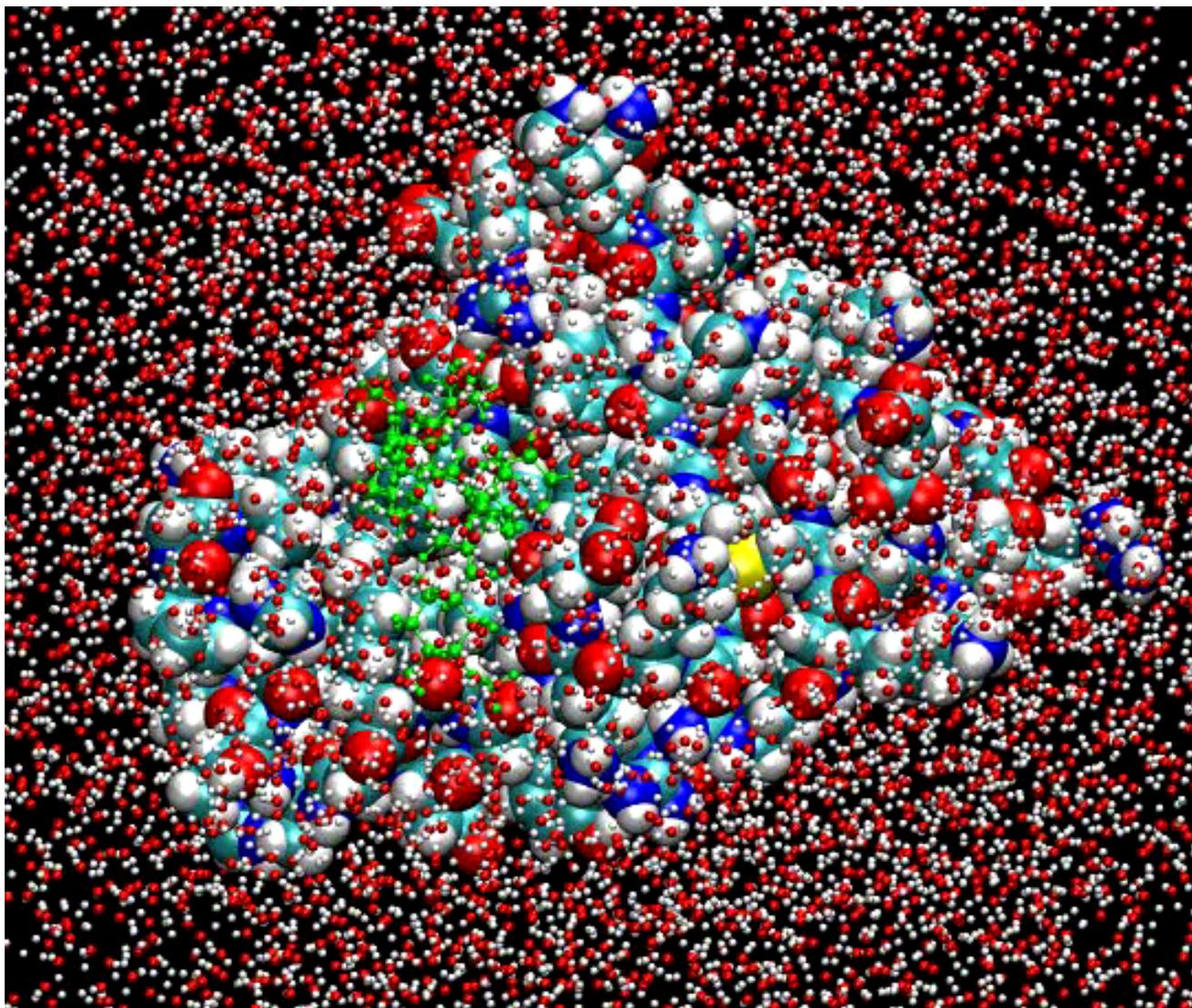
安定結合構造

MP-CAFEE
結合自由エネルギー

合成

医薬活性測定

分子動力学を活用した薬設計



全原子 分子動力学

利点

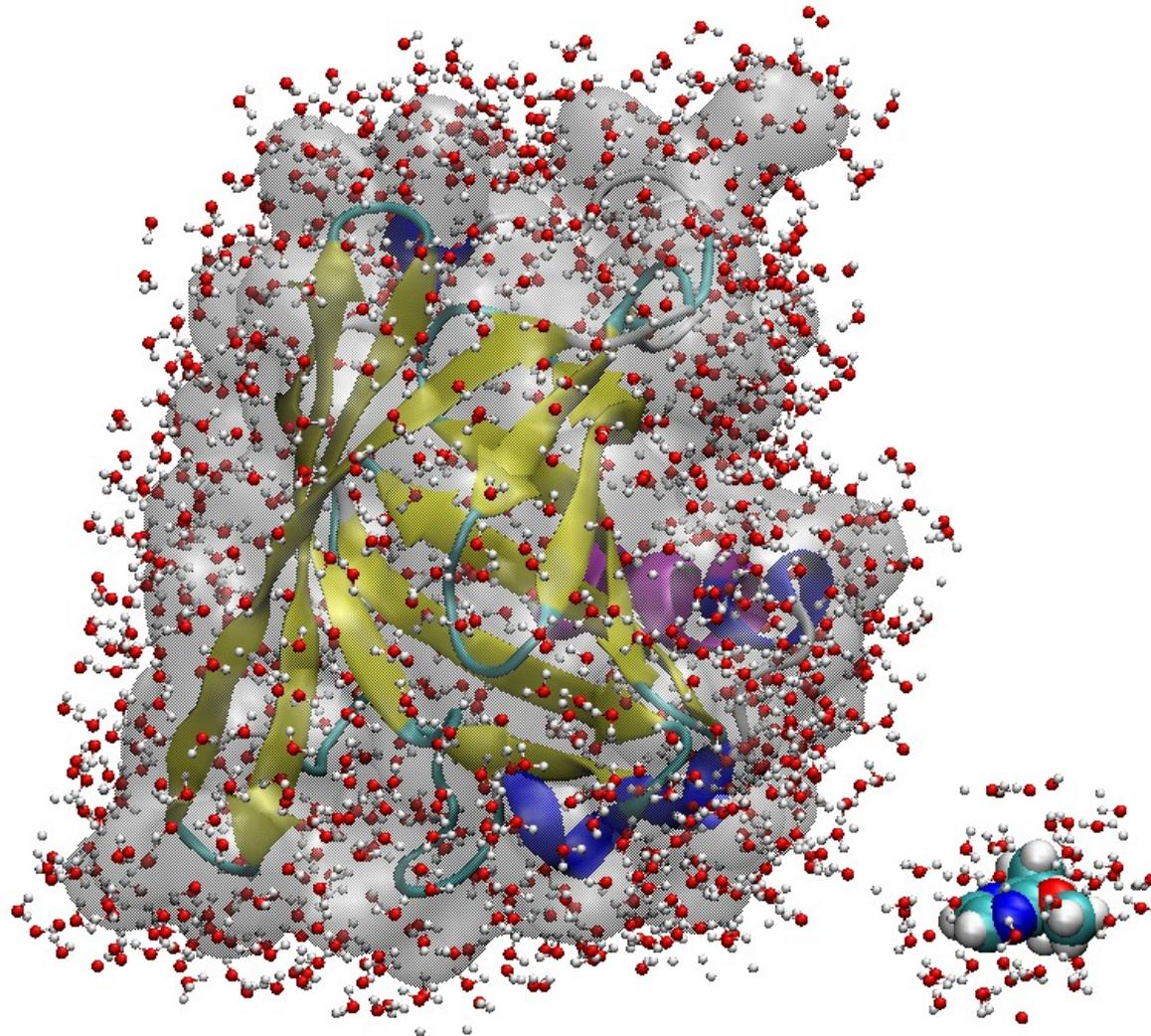
- 分子の形状変化
- 水のダイナミクス
- 熱力学量
(エントロピー効果)

必要条件

- 高精度の分子力場
- 先進的アルゴリズム
- 膨大な計算能力

結合過程の分子動力学

MUP

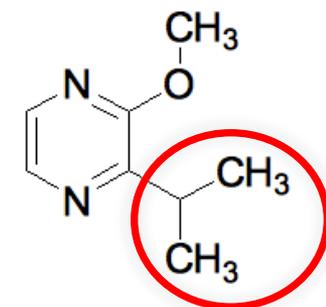


◆ 結合位置探索

◆ 潜り込む

◆ 構造変化

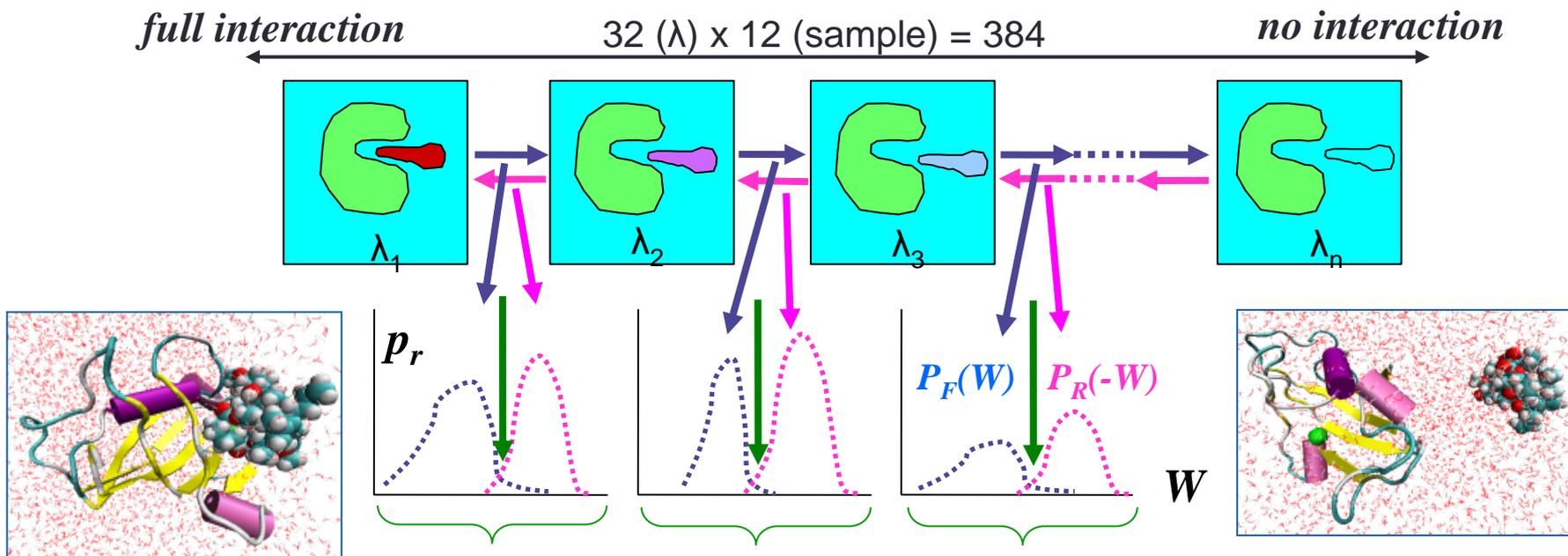
◆ 安定化



IPMP

結合自由エネルギー計算法 (MP-CAFREE)

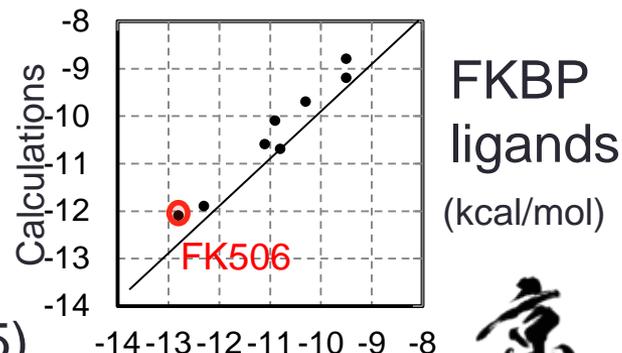
Massively **P**arallel **C**omputation of **A**bsolute binding **FrEe E**nergy



Jarzynski equality (1997)

$$\Delta G = -RT \ln \langle \exp(-W/RT) \rangle$$

Fujitani et al, J. Chem. Phys. (2005)



「京」向けのソフト開発

- ◆ 分子モデル生成プログラム (カ場パラメータ)
- ◆ 超並列結合自由エネルギー計算プログラム
- ◆ 分子動力学プログラム (SPARCチューニング・コード)
2倍高速化 (スウェーデン王立技術研究所 Lindahl教授との共同研究)

GROMACS

Groningen Machine for Chemical Simulations



創薬に向けた連携体制

- ❖ 計算方法の開発
- ❖ MP-CAFEE計算



東京大学
先端研

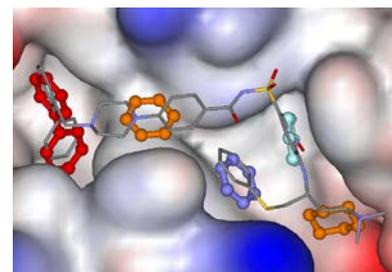
CPU: SPARC64viiiifx (8 コア)
82,944 chip x 8 = 663,552 コア



- ❖ 創薬標的情報
- ❖ 化合物合成
- ❖ 化学・細胞テスト

製薬企業

富士通



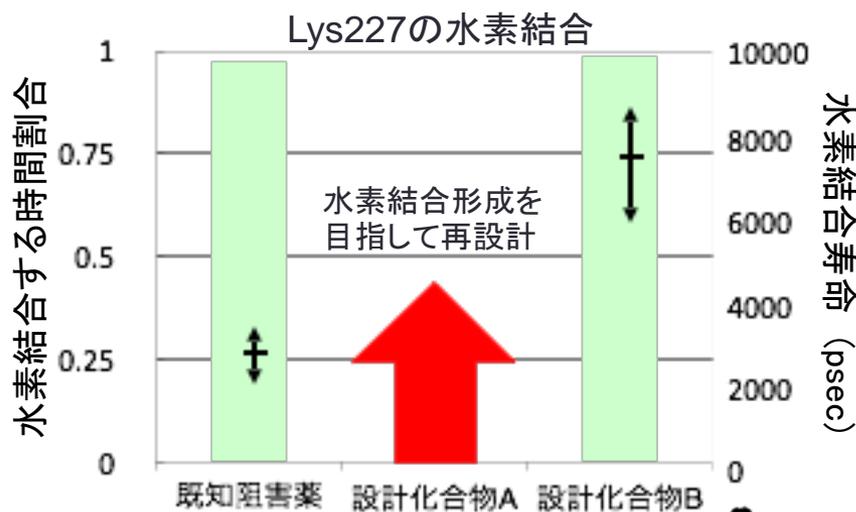
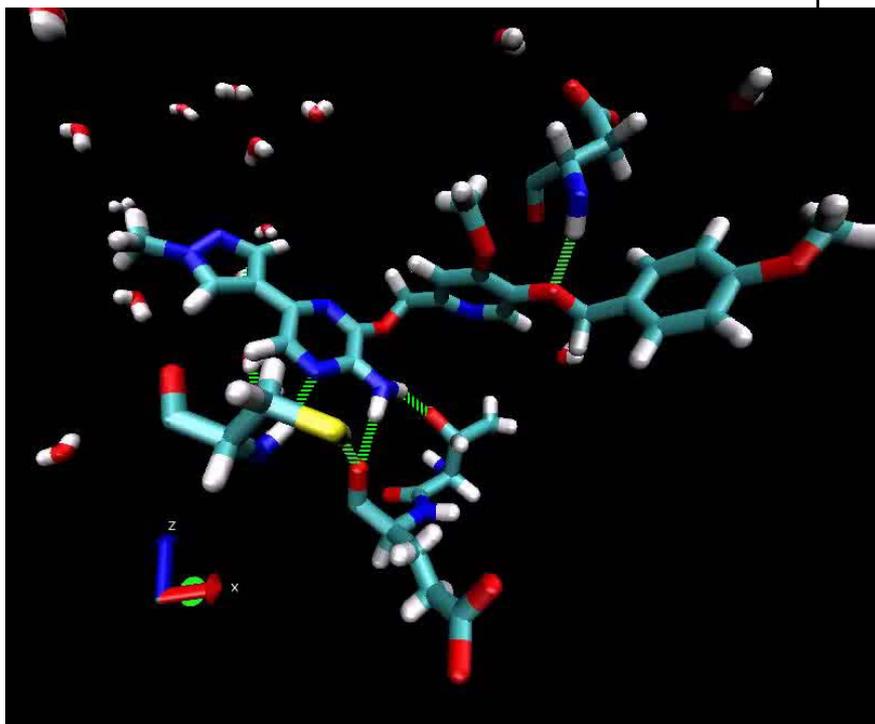
フラグメント法で薬設計

動的設計 -水素結合-

■ 分子動力学を使った設計

- 水素結合が不足している場合は、形成するように改変する(ピンク)。
- 水素結合が過剰な場合は、形成しないように改変する(ブルー)。

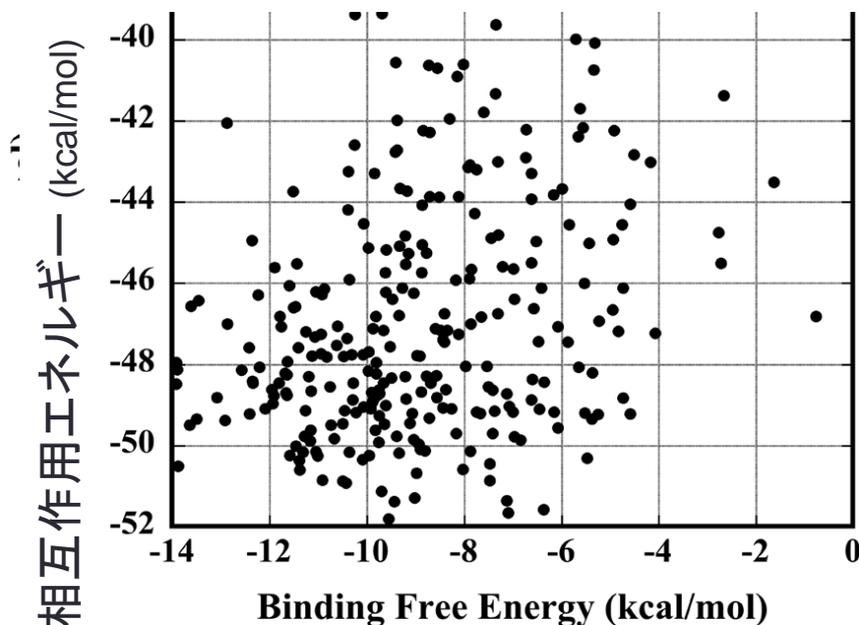
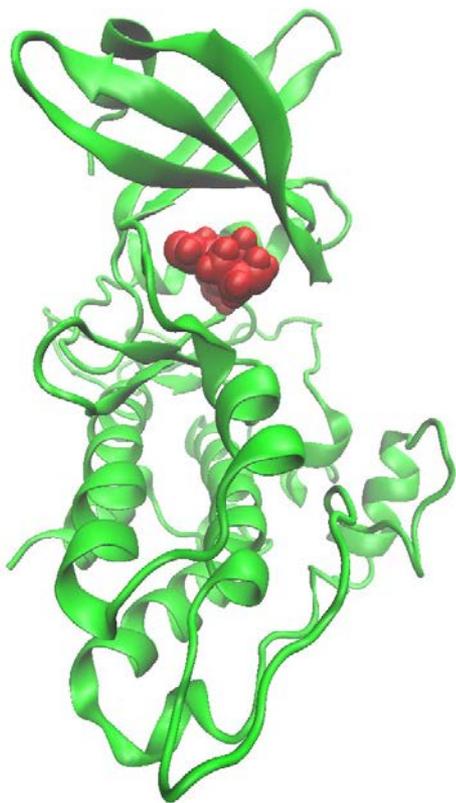
化合物名	初速	Val122		Cys128		Lys227		Glu411	
		割合	寿命	割合	寿命	割合	寿命	割合	寿命
既知阻害剤	0	0.92	455	0.00	0	0.98	3584	0.95	838
	1	0.93	483	0.00	0	0.98	2150	0.90	395
	2	0.73	182	0.00	0	0.96	3218	0.96	1195
設計化合物A	0	0.93	486	0.00	0	0.00	0	0.00	0
	1	0.93	505	0.00	0	0.00	0	0.00	0
	2	0.93	487	0.00	0	0.00	0	0.00	0
設計化合物B	0	0.92	454	0.74	108	0.99	6162	0.00	0
	1	0.93	507	0.82	167	0.99	8892	0.00	0
	2	0.92	484	0.74	117	0.99	7163	0.00	0



「京」で初めて計算可能に

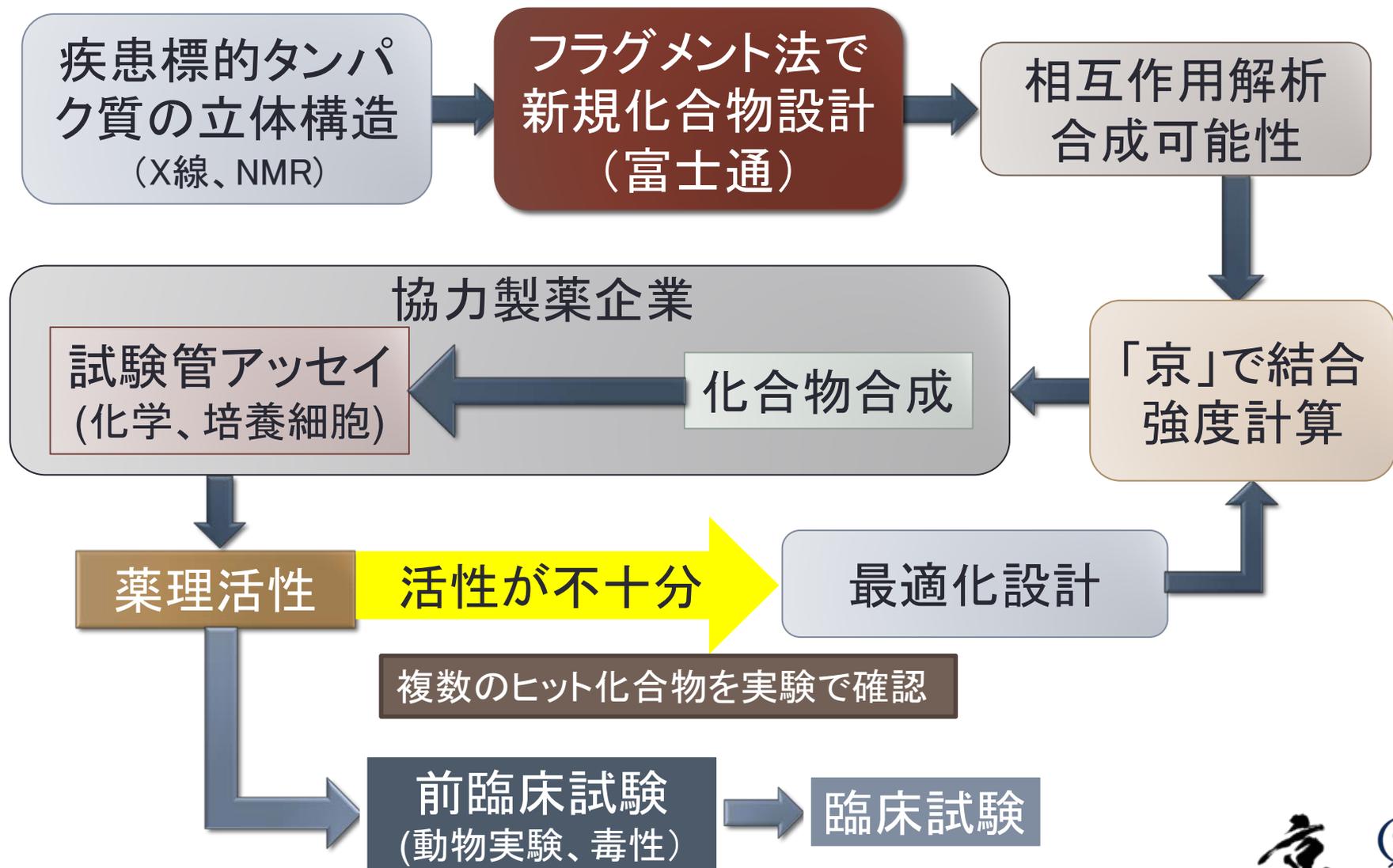
7000個の新規化合物を設計

タンパク質との相互作用が大きな**230**化合物のMP-CAFEE計算



ガン治療の標的タンパク質

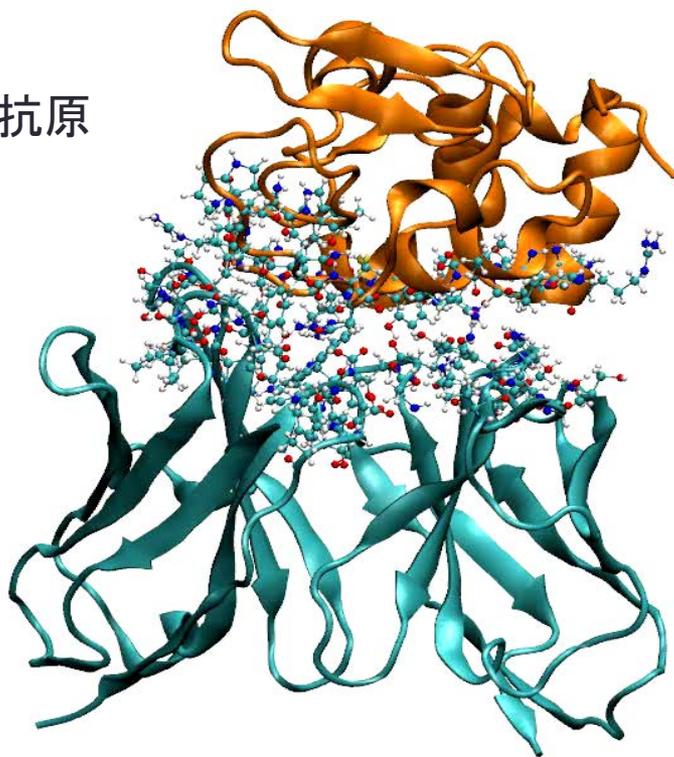
「京」を使った薬開発フロー



がんを治療する多機能な分子設計抗体

2010年3月 最先端研究支援 兎玉プロジェクト

抗原



抗体

MDADDスーパーコンピューター

612 CPU (3672 cores)

Linpack: 34.67 TFLOPS

地球シミュレーター (2002): 35.86TFLOPS

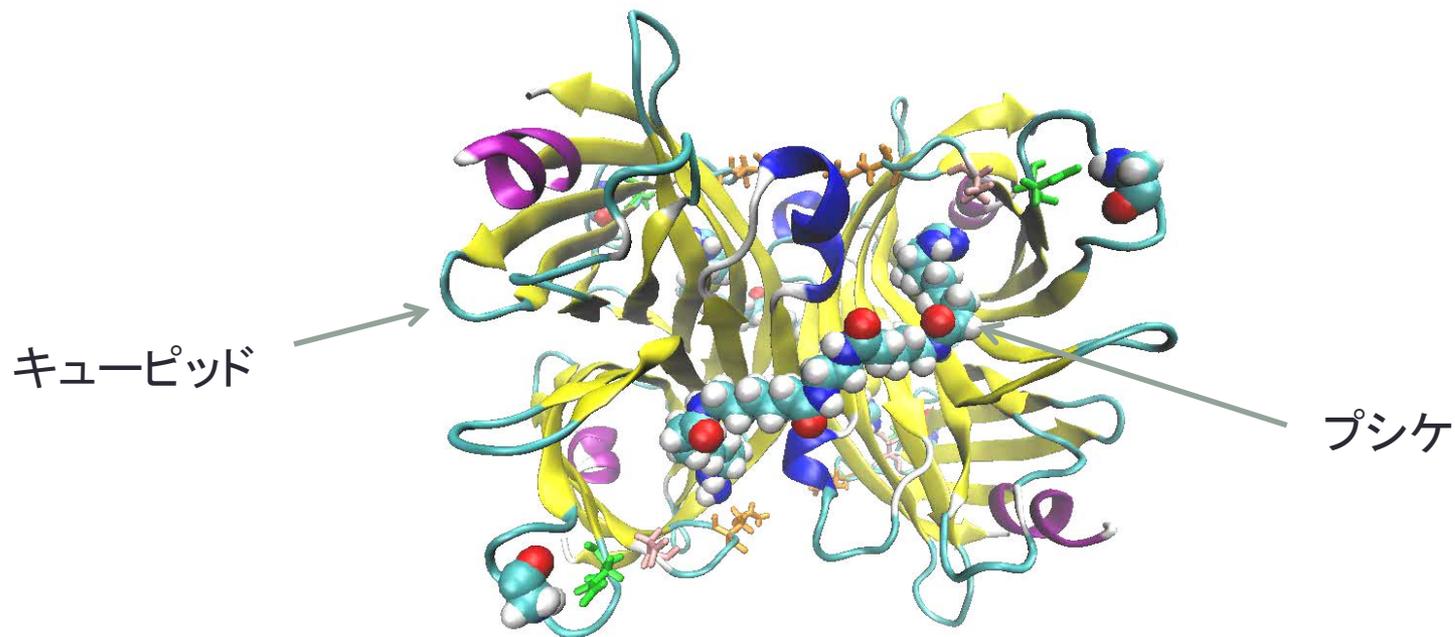


「京」の270分の1

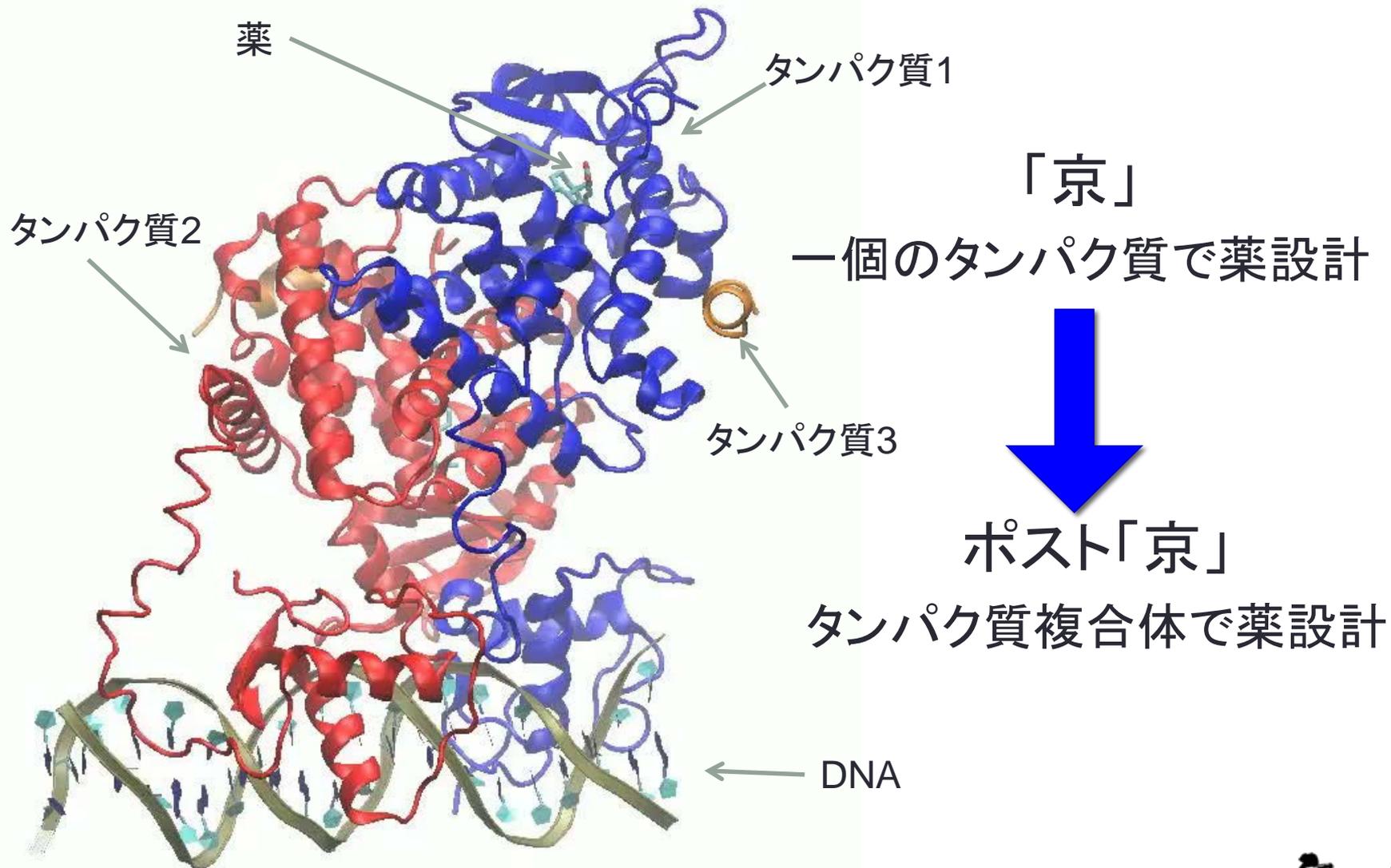
2014年から「京」で大規模計算

抗体医薬の開発

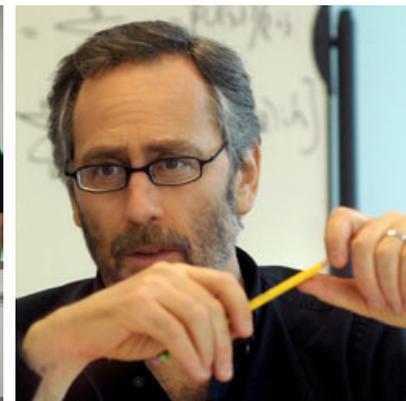
1. マウス抗体のヒト型化
2. プレターゲット・プラットフォーム
3. 抗原抗体反応での長時間構造変化



ポスト「京」でタンパク質相互作用



新しい産業を作る人: David E Shaw



ANTON1 14台
ANTON2 11台
AMAZON CLOUD
(150万CPU cores)



米国でコンピュータ創薬への大きな流れ

米国化学会 (2016年春)の全体テーマ: Computers in Chemistry
米国生物物理2016年会National Lecture: David E Shaw

まとめ

- 超並列アルゴリズムによる結合自由エネルギー計算法を世界に先駆けて確立
- 「京」を使ってタンパク質の動的振る舞いに基づいた薬設計を実施
- 戦略プログラムで開発した二個の薬候補化合物が動物実験中

用語説明

■ 超並列結合自由エネルギー計算法 (MP-CAFEE法)

標的タンパク質と化合物(薬)が溶液中で熱運動している状態で、薬と他の分子(タンパク質と水分子)との相互作用パラメータを変化させた大量の分子動力学計算を実行し、パラメータを変える為に必要な仕事量の分布から、標的タンパク質と薬の結合自由エネルギーを求める計算法。

■ 抗体

リンパ球の一種であるB細胞が産生するタンパク質で特定のタンパク質などの分子(抗原)を認識して結合する。抗体は主に血液や体液の中に存在し、体外から侵入してきた細菌やウィルスなどの異物タンパク質を認識して生体防御の一翼を担う。

■ David E Shaw

米国のコンピュータ科学者でヘッジファンドD E Shaw & Coの創始者。クリントン、オバマ大統領の科学アドバイザー。 <http://www.deshaw.com/Founder.shtml>

■ ANTON

D E Shaw研究所が開発した分子動力学専用の超並列スーパーコンピュータ