

大規模量子化学計算によるエイズ治療薬の効能や副作用の評価への挑戦

岡山理科大学シミュレーション科学専攻 自然科学研究所 直島好伸、矢城陽一郎、岩佐彰浩

Keywords: シミュレーション・生体分子・生命科学・エイズ・創薬

1. 研究目的

現在、日本をはじめ世界中に広がっているエイズ感染症の原因となるエイズウイルス(HIV)に対して、様々な治療薬(図1)が認可、使用されているが、さらに効果が高く副作用のより少ない新しい治療薬の開発が急がれている。本研究は、計算化学的手法による医療・生命の革新研究への挑戦であり、今までの動物実験や合成実験による開発から、計算科学シミュレーションによる予測から始める、すなわち予測する生命科学・創薬を目指すものである。具体的には、大規模生体分子量子化学計算によって、エイズウイルスプロテアーゼタンパク質およびヒトプロテアーゼタンパク質の両者におよぼすエイズ治療薬の影響を検討した。

2. エイズタンパク質に対する量子化学計算

エイズウイルス HIV-1 プロテアーゼとエイズ治療薬からなる複合体(図2)について、量子化学計算プログラム ABINIT-MP/BioStationによるフラグメント分子軌道計算を実行した。また、腎臓で生成されるヒトプロテアーゼのレニンとエイズ治療薬の複合体について同様な計算を行った。

量子化学計算で得られたエイズプロテアー

ゼと治療薬との結合エネルギーと、薬剤投与後の薬剤のC_{max}(最高血中濃度)やAUC(血中濃度曲線下面積)などの臨床値との関連性を調べたところ、結合エネルギーが大きい治療薬は、C_{max}やAUCが大きいことが明らかになった。すなわち、治療薬の結合エネルギー(計算値)とC_{max}やAUC(臨床値)との間に相関が認められた。さらに、腎臓に対し重篤な副作用を示す治療薬とレニンとの結合エネルギーは、副作用を示さない治療薬の結合エネルギーよりも大きいことが判明した。この研究結果は、大規模量子化学計算に基づくシミュレーションにより、治療薬の効果のみならず、副作用の予測が可能であることを示唆している。

3. 応用の可能性

量子化学計算に基づく計算科学シミュレーションは、医薬品の研究開発や生物医学の分野に、生物量子化学という先端的な方法論を提供するとともに、スーパーコンピュータ「京」の稼働を踏まえ、エイズ、インフルエンザ、アルツハイマーなどに対する様々な治療薬の開発において、薬剤効果と副作用の有無や度合いを同時に予測可能とする、創薬研究の新しい方向性を期待させるものである。

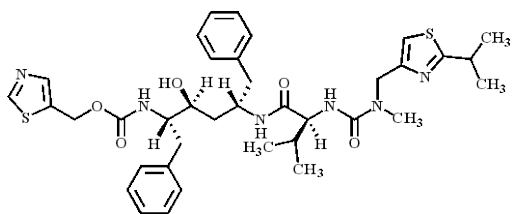


図1 エイズ治療薬

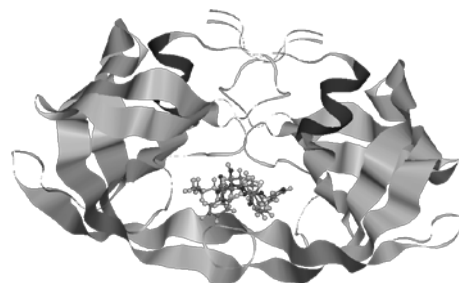


図2 エイズプロテアーゼとリトナビル複合体

本研究は、平成23年度日本シミュレーション学会賞の「研究賞」を受賞した。

「エイズ治療薬の効果に関する生体分子量子化学計算」

矢城陽一郎、岩佐彰浩、直島好伸

連絡先 直島研究室 TEL 086-256-9639

E-mail naoshima@sp.ous.ac.jp Home Page <http://chemnaobic.sp.ous.ac.jp>