



創石研究集団

理研の最前線

▶ 129

水の問題

「インシリコ創薬」とは、コンピューター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が多い。その一つが「水」にかかる問題である。

「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

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」を一く質の「結合しやすさ」を計算する」ことがインシリコ創薬の第一の使命となる。ところが、この「結合しやすさ」の計算が一筋縄ではない。

なぜなら、薬物分子やなんば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もなく、結合間に橋かけ構

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なんばく質を計算対象にする。計算の結果、なんば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結合様式を計算した（図）。

薬物分子設計、水を考慮

「結合しやすさ」計算

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（位置・配向）を決定す

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（位置・配向）を決定す

次世代計算科学研究開発プログラム分子スケール研究開発チーム上級研究員 今井 隆志

は、実験で得た構造とよく一致していた。重要なのは、この結合様式が、水の効果をすべて含んでいるということである。

その証拠として、リガンド濃度を薄くすると、リガンド－なんばく質間の水素結合の一部が水分子

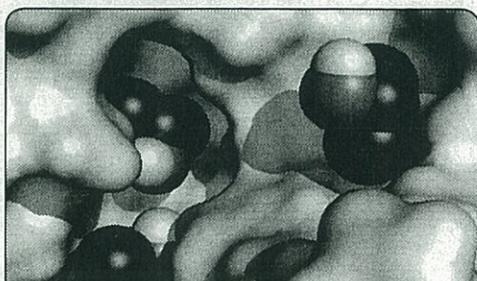
に奪われ、結合様式が変化する、という計算結果を得ている。

スパコンが後押し

これらの結果は、分子液体論に基づくインシリコ創薬へ向け大きな足掛かりを与えた。次の段階

で、リガンド結合に伴うなんばく質の構造変化が重要な課題となる。この問題を解くためには、現

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「次世代スパコン」（ペーパンピュータ）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。分子液体論といふ新しいアプローチと、次世代スパコンの世界隨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。



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ソプロパノールの結合様式