

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成16年度採択研究代表者

田中 成典

(神戸大学大学院自然科学研究科 教授)

## 「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」

### 1. 研究実施の概要

現実的なサイズの蛋白質の電子状態解析に適用可能なフラグメント分子軌道 (FMO) 法の開発と実装を進めている。まず、FMO法を高精度化し信頼性を向上させるため、3体展開FMO法と多階層FMO法を開発し、この枠組みによる高精度電子相関を考慮した計算スキームとして、低精度部分に2または3体展開のFMO-RHF法を、高精度部分に2体展開のcoupled-cluster法(FMO-CC法)を用いる方法 (FMO-RHF : CC法) を開発した。水分子 $n$ 量体とグリシン $n$ 量体 ( $n=3\sim 32$ ) でテスト計算を行い、標準の*ab initio* MO計算との誤差は数kcal/molで十分な精度を持ち、また非常に高速であることを確認した。

新しく更新されたABINIT-MPプログラムを基に、筑波大学で開発されたDFTプログラムの移植作業が進行中である。計算速度を速めるために開殻型で書かれているDFTルーチンはすべて閉殻型ルーチンに書き直した。ABINIT-MPによるハイブリッド型のDFT計算 (B3LYPおよびPBEOなど) による一点計算および構造最適化が17年度には実行可能になる予定である。MPIによる並列計算環境も整備されたので、17年度には64ビット並列計算によるABINIT-MPのテスト計算が可能になる。

巨大系におけるMCSCF計算の有効な実装法ならびに2次の分子物性値計算手法について、実際の計算手法の検討を行い、方針を固めた。さらに、生体高分子の双極子モーメントや分極率等の物性値を計算するために必要な積分計算の組み込みを行った。また、FMO法におけるフラグメント間相互作用に関する配位解析の新たな手法 (CAFI) を開発した。この手法を用いることでフラグメント間の電子エネルギー緩和をsize-consistencyを保ちつつ解析することができ、電荷移動や分極の効果を軌道様式で調べることができる。実際にこのCAFI法を用いて水素結合系に対するテスト計算を行い、その有効性を検証した。

大規模計算のためのプリポスト機能の開発では、まず可視化機能において、既存のツールの分子構造編集機能を参考に実現する機能を考察した。また、初期構造作成機能においては、生物学的情報等の利用による改良を念頭に、PDB (Protein Data Bank) 形式の蛋白質データの表現方法や相互作用の評価方法を中心に研究を行った。

生体系の応用計算では、CYPによる酵素反応の計算準備として周辺知識を収集すると共にPDBデータを基にモデリングを行っている。CYP等にチャレンジする前段階として、蛋白

質の立体構造および一連の阻害剤の構造と活性情報が既知のパパインーペプチド性阻害剤およびHIV-1-proteaseー環状ウレア型阻害剤の2つを解析対象として、従来のQSAR（定量的構造活性相関）による解析結果と比較、検討する形で、蛋白質ー阻害剤複合体の分子力学/分子動力学計算および分子軌道計算を用いて水和効果や複合体形成に伴う電荷の変化等と活性の相関解析を行った。その結果、Hammett  $\sigma$ などの電子パラメータ項が有意であることに対応して、複合体形成に伴う阻害剤の特定原子(団)の分極が活性強度と定量的に相関することを見出した。またQSAR解析において最もよく使われる分子の親疎水性尺度  $\log P$ の物理化学的解釈として非経験的分子軌道法と連続溶媒和モデルを用いた解析を行い、水素結合供与体を除けば合理的説明と定量的解釈が可能であることを示した。

## 2. 研究実施体制

### 神戸大学グループ

- ①研究分担グループ長：田中成典（神戸大学 大学院自然科学研究科、教授）
- ②研究実施項目：研究全体の統括、生体系の応用計算（CYPによる薬物代謝化学反応を解析し、遺伝子の個人差による影響や薬剤設計の理論的指針を得ることを目的とし、その周辺調査ならびに計算の準備を開始する。）

### 国立医薬品食品衛生研究所グループ

- ①研究分担グループ長：中野達也（国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部、主任研究官）
- ②研究実施項目：分子物性値計算手法の実装（生体高分子の双極子モーメントや分極率等の物性値を計算するために必要な積分計算の組み込みを行う。）

### 産業技術総合研究所グループ

- ①研究分担グループ長：北浦和夫（産業技術総合研究所 計算科学研究部門、総括研究員）
- ②研究実施項目：三体項の導入と多層化（従来の二体相互作用近似のFMO法を三体相互作用まで含めて拡張することによりFMO法の精度を向上させる。また、FMO法の枠組みで、反応中心など系の重要な部分を高精度、その他の部分を低精度で計算できる多層FMO法を開発する。）

### 北海道大学グループ

- ①研究分担グループ長：田中皓（北海道大学 大学院理学研究科、教授）
- ②研究実施項目：多配置SCF法の実装

### 九州大学グループ

- ①研究分担グループ長：三好永作（九州大学 大学院総合理工学研究院、教授）

②研究実施項目：モデル内殻ポテンシャルによる重元素の計算

筑波大学グループ

①研究分担グループ長：守橋健二（筑波大学 数理物質科学研究科、助教授）

②研究実施項目：密度汎関数法の組み込み（ABINIT-MPプログラムに本分担者が開発してきたDFT計算プログラムを移植する。）

徳島大学グループ

①研究分担グループ長：中馬寛（徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、教授）

②研究実施項目：CYP等とその阻害剤の相互作用エネルギー解析－新しい定量的構造活性  
相関法の構築

みずほ情報総研グループ

①研究分担グループ長：福澤薫（みずほ情報総研 サイエンスソリューション研究部、主事研究員）

②研究実施項目：

- ・分子構造編集機能の仕様検討、設計、基本部分の開発
- ・網羅的ドッキング手法による蛋白質複合体初期構造の作成機能の開発
- ・CYPによる薬物代謝反応のモデル計算

立教大学グループ

①研究分担グループ長：常盤広明（立教大学 理学部、助教授）

②研究実施項目：生体系の応用計算（リガンド－蛋白質間の相互作用解析およびリガンド結合に伴う蛋白質の構造変化ダイナミクス－VDRを例として－）

### 3. 主な研究成果の発表

#### (1) 論文発表

- Hiroshi Chuman, Atsushi Mori, Hideji Tanaka, Chisako Yamagami, and Toshio Fujita, “Analyses of the Partition Coefficient, Log P, Using Ab Initio MO Parameter and Accessible Surface Area of Solute Molecules”, J. Pharm. Sci. 93(11), pp. 2681-2697 (2004).
- Xiangli Liu, Hideji Tanaka, Aiko Yamauchi, Bernard Testa, and Hiroshi Chuman, “Lipophilicity Measurement by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC): A Comparison of Two Stationary Phases Based on Retention Mechanisms”, Helv. Chim. Acta. 87, pp. 2866-2876 (2004).
- Hideji Tanaka, Xiangli Liu, Daichi Kawabata, Hiroshi Chuman, and Chisako

Yamagami, "Application of a Stepwise Flow Ratiometry without Phase Separation to the Determination of the Chloroform/Water Distribution Coefficients of Volatile Diazines", Chem. Pharm. Bull 53(4), pp. 374-377 (2005).

- 浜田道昭、馮誠、稲垣祐一郎、長嶋雲兵、村上和彰、中馬寛、「超高速計算環境での生体関連分子の活性・機能予測システムの構築：HIVプロテアーゼ阻害剤の解析への応用」日本応用数学会論文誌 14(4) pp. 267-288 (2004).
- 山内あい子、中田栄子、佐々木幹夫、後藤尋規、坂本久美子、中馬寛、「医薬品安全性情報コミュニティの構築に向けて」月刊薬事 46(9), pp. 133-139 (2004).
- E. Miyoshi, H. Mori, R. Hirayama, Y. Osanai, T. Noro, H. Honda, and M. Klobkowski, "Compact and Efficient Basis Sets of *s*- and *p*-block Elements for Model Core Potential Method", J. Chem. Phys., Vol. 122, No. 7, pp. 074104-1-8 (2005).
- K. Morihashi, Y. Shimodo, and O. Kikuchi, "Liu-Parr-Nagy analysis on density functional theory calculations of spin densities in first-row and diatomic hydrides", J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 722, pp. 169-183 (2005).