

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：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

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

田中 成典 (神戸大学大学院工学研究科 教授)

主たる共同研究者

中野 達也 (国立医薬品衛生研究所医薬安全科学部 室長)

古明地 勇人 ((独)産業技術研究所計算科学研究部門 主任研究員)

三好 永作 (九州大学大学院総合理工学研究院 教授)

守橋 健二 (筑波大学大学院数理物質科学研究科 教授)

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)

福澤 薫 (みずほ情報総研株式会社サイエンスソリューション部 チーフコンサルタント) (~H18年3月)

望月 祐志 (立教大学理学部化学科 准教授)

森 寛敏 (お茶の水女子大学アカデミック・プロダクション 特任助教)

3. 研究実施概要

タンパク質や核酸等の電子状態をフラグメント分割により高速・高精度で計算できる極めて有用な手法であるフラグメント分子軌道(Fragment Molecular Orbital; FMO)法に基づく生体分子計算システムの構築を進めた。応用の現場でも活用できる実用的なシミュレーション技術として提供するために、①Post-HF (Hartree-Fock)法による電子相関の導入や重元素・励起状態・ダイナミクスへの取り扱い、応答法による物性値の算定などのプログラム開発、②大規模計算のためのプリポスト GUI 機能の開発、③医療・創薬・ナノテク分野等における先導的・実証的な応用計算の遂行、の3つのアプローチを軸として複合的に展開し、生体分子系の第一原理計算という基礎科学としての点でも、その高速性と精度において世界最先端の研究成果を得ることができた。

本プロジェクトでは、電子相関と励起状態の扱いに関する様々なプログラムを、作業ファイルを一切用いない積分駆動型の独自の並列対応アルゴリズムに基づいて開発し、オリジナルプログラム ABINIT-MPX に組み込む研究開発を行った。電子相関の記述は当初はMP2レベルであったが、プロジェクトの最終段階ではMP4やCCSDといった高次の取り扱いまで実装することができた。また、演算処理でもHPC向けチップで性能を出しやすい行列積型のDGEMMを導入するなどの改良を行い、地球シミュレータ上でFMO-MP2計算の超高速実行を達成した。また、密度汎関数(DFT)法やCASSCF法、量子モンテカルロ法をFMO法と結合するコード開発も行った。一方、励起状態に関しては、CIS(D)法に加え、ある種の繰込み補正を施す新しいアプローチを提案し、一連の赤色蛍光タンパク質の電子遷移エネルギーの算定等でその有効性を例示した。なお、領域分割法に対応したFMO法の拡張である多層FMO法の開発は、このようなタンパク質の高精度励起状態計算を可能とした。溶媒の影響の考慮については、水分子等を露わに量子化学計算に取り入れる方法とともに、Poisson-Boltzmann方程式と組み合わせるimplicitな取り扱いに関する開発も行った。

また、コストパフォーマンスの点から三体項まで考慮したFMO3法によるエネルギー計算およびエネルギー勾配計算機能の開発を行い、ナトリウムイオン水和系等でその有効性を確認した。さらに、MP2エネルギー勾配エンジンをABINIT-MPXに組み込み、電子相関を考慮した構造最適化やFMO-MD計算を可能とした。後者は水和凝集相等における第一原理分子動力学シミュレーションの有効な方法論と位置づけられ、また、周期境界条件(PBC)の必要性が明らかとなったことから、PBC-FMO法に関する理論的な検討も進めた。さらに、化学反応の進行による自由エネルギー変化を計算できるようにブルームーン法を導入し、また、FMO-MDではコンフォメーション変化に対応してフラグメントを自動的に切り替えることが必要なため、動的フラグメント化アルゴリズムを開発実装することで、この問題を解決した。これらの実装により、水溶液中の低分子化合物に対する、ピコ秒オーダーの第一原理FMO-MD計算を行うことが可能になり、実際にホルムアルデヒドのコンフォメーション

ンサンプリング、メチルジアゾニウムイオン加水分解反応、メンシュトキン反応などのシミュレーションを行い、良好な結果を得ることができた。加えて、水素などの軽い原子核の量子効果を経路積分 (PI) 法により考慮する FMO-PIMD 法や FMO 計算で得られた静電ポテンシャルを再現する生体分子内の原子電荷決定法の開発等も行った。

ところで、計算精度を落とさずに不必要な電子を計算対象から外すために、内殻電子からの影響をモデル内殻ポテンシャル (MCP) で置き換えて価電子のみを取り扱うことが可能である。MCP 法は他の有効内殻ポテンシャル法とは異なり価電子の軌道に自然に節を持たせることができるため、良い精度の計算が保証されている。また、重原子では相対論的効果が無視できず、さらに、生体分子の動的挙動を調べるにはエネルギー勾配計算を行うことが必要である。そこで、FMO 計算で遷移金属等の重元素を取り扱う「相対論的 MCP 法」とそのエネルギー微分法を ABINIT-MPX に実装した。

専用可視化システム BioStation Viewer の開発では、FMO 計算のプレ処理として、PDB (Protein Data Bank) 構造データをダウンロードしてから、タンパク質や低分子化合物の構造編集や水素原子付加、構造最適化などのモデリングを行い、ABINIT-MPX 入力データを作成するまでの一連の作業を画面上で簡単に行うことを可能とした。また、フラグメント間相互作用を記述する IFIE map や FILM 等、FMO 法独自の解析手法に対する可視化機能を充実させ、直観的に使いやすい GUI システムを構築した。

応用計算では、核内受容体、DNA・RNA タンパク質複合体、EGFR チロシンキナーゼ、インフルエンザウイルス HA タンパク質、ポリグルタミン、光合成タンパク質等の重要な系に対して FMO 計算を実行した。電子相関を含む高精度法と IFIE、CAFI、FILM 等の解析手法を組み合わせ可視化することで、医薬品候補物質と受容体や酵素との相互作用を含む分子認識、転写制御、インフルエンザの感染等の生命現象の解明に向けた、分子機構の定量的な理解が深まった。さらに、HIV-1-プロテアーゼ等のタンパク質とその阻害剤については、これまでに古典的定量的構造活性相関 (QSAR) 解析、MD 法、分子軌道法等による分子科学計算解析がすでに報告されている。本プロジェクトでは、次世代の創薬応用を念頭に置き、タンパク質-阻害剤複合体「まるごと」の電子状態解析が可能な FMO 法を用い、構造類似の一連の阻害剤とその標的タンパク質との複合体についての解析結果と自由エネルギー変化の線形則を組み合わせること (FMO-QSAR 法) により、従来得ることが困難であったタンパク質-阻害剤の詳細な結合メカニズムの解析を行った。

今後は、実験とのより密接な対応が得られる計算システム、ならびにインハウスの PC クラスタと次世代スパコンの両方で効率的な計算が実行できるシステムの構築を目指して、ソフトウェアのさらなる改良を進めていく。プログラム等成果の公開も適宜行っていく予定である。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果 (論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

FMO 計算手法に特化したプロジェクトであり、高速性と精度に関して世界最先端の結果を得るとともに、医療、創薬、ナノテク分野などにおいて世界をリードする成果を得たことを高く評価する。特に FMO 法の効率化、高精度化、多機能化、挑戦的な適用計算など以下に示すように高い貢献がなされた。

効率化については高並列化、行列積型の DGEMM の導入、モデル内殻ポテンシャルの導入、コレスキー分解に基づく積分近似法の開発を行い、最終的に地球シミュレータ上で超高速計算を実現した。高精度化に関連しては、多層 FMO 法により電子相関が重要な部位に対して MP2 を超える高次の近似の導入、水素の量子効果の経路積分法での取り入れにより電子励起状態の精密計算などが可能になった。多機能化については、専用可視化システム BioStation Viewer の開発、周期境界条件への対応、構造活性相関 (QSAR) 解析とのドッキングなど実用性を向上させた。挑戦的適用計算としては、核内受容体、DNA・RNA-タンパク質複合体、EGFR、チロシンキナーゼ、インフルエンザウイルス HA タンパク質、ポリグルタミン、光合成タンパク質など多くの成果をあげた。

また、当初計画では示されていないが以下の点で新しい展開があった。

応用計算は主に PC クラスタを用いて行う予定であったが、地球シミュレータを利用する機会にも恵まれ、インフルエンザウイルス HA タンパク質の変異予測に利用可能であることを示した。このように当初のプランにはなかったコラボレーションを展開することにより、世界最大規模・最速の第一原理計算が社会的に関心の高い

問題に直接役立つという事例を作り出した。

当研究領域のさきがけ研究者との共同研究により、電子相関の精密な記述法として知られている量子モンテカルロ(QMC)法とFMO法を組み合わせたFMO-QMC法を開発した。本方法は今後次世代スーパーコンピュータによる大規模並列計算で有効活用されることが期待される。

さらに電子相関の新しい手法や薬物とタンパク質との複合体の計算への新しい手法など大きな成果といえる。

原著論文発表は100件以上あり、そのうちの数報は既に20回以上の引用を受けるなど顕著な成果が認められる。またレビュー等の著作や学会・研究会等における口頭発表に関しても件数が多く、この点でも本プロジェクトの成果を十分に対外アピールしており開発ソフトウェアの普及にもつながっている。

本プロジェクトでは多数の研究機関による共同開発体制をとったが、研究代表者のリーダーシップによって研究が遂行されてきた。基礎理論・プログラム開発グループと応用計算グループ間の連携も大変スムーズになされた。また、海外の研究者との連携・コラボレーションも有効に機能した。本プロジェクトの設備予算にて神戸大学にPCクラスター(約百プロセッサ)を導入しており、プロジェクトに参画した研究機関の共同マシンとしてプロジェクト期間を通してフルに有効活用された。また、ポスドクや事務員の雇用に用いられた人件費ならびに委託研究費も、多くの研究成果を生み出す上で有効に機能したと評価できる。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

2008年初めに1万4千個以上の原子を含むインフルエンザウイルスHA抗原抗体系のFMO-MP2計算を実行しており本プロジェクトの技術レベルの高さを端的に表している。

生体分子系で重要となる分散力等の弱い相互作用を適切に記述できる電子相関計算を現実的なサイズのタンパク質に対して実行できるだけでも世界最先端のシミュレーション技術と言えるが、それを地球シミュレータの4096プロセッサを有効活用してわずか1時間以内で完了したことで、計算化学の世界に大きなインパクトを与えた。

以上のように本プロジェクトの成果のソフトウェアは、生体系の電子状態計算のソフトウェアとしては現存するものの中で最も高機能で高効率であると思われる。特に大規模超並列計算と比較的小規模のクラスタマシンを用いた計算の双方に対して適用可能な手法を開発しており、これはユーザーの拡大と、計算機の急速な進歩に対応した将来への布石の二つの観点から見ても効果的であると考えられる。

FMO法はその構成からして大規模プロセッサによる超並列計算に向いており、現在建設中の次世代スーパーコンピュータのように数万を超えるコア数での超並列計算が可能となればFMO法の有用性はますます高まっていくと期待される。そのようになれば水溶液中での第一原理分子動力学計算も可能となり、生体高分子シミュレーションの世界も従来とは質的に変わっていくものと考えられる。

また薬物分子の標的受容体の立体構造の解明の進展が今後もますます期待できる状況の中で、FMO法を定量的構造活性相関(QSAR)解析と結びつけた新たな手法は、創薬及び構造生物学の新しい強力な一方法となった。その結果、従来のFMO法を含む理論解析および古典的QSAR解析をそれぞれ単独に用いた場合には得ることができなかった薬物の活性発現の電子・原子レベルでの情報を提供することが可能となり、両分野での研究の発展が大いに期待できる。

以上のように本プロジェクトのFMO法は、当領域の戦略目標である「医療・情報産業における原子・分子レベルの現象に基づく精密製品設計・高度治療実現のための次世代統合シミュレーション技術の確立」に直結した極めて高い成果を上げている。特に創薬分野におけるシミュレーション技術の利用においては、本プロジェクトのFMO法を用いることで医薬品候補物質の標的タンパク質の高速・高精度のドッキング計算のみならず、ダイナミクス計算による構造ゆらぎ効果の定量的扱い、古典的に用いられてきたQSARなどの経験的な技法との融合が可能となる。

#### 4-3. 総合的評価

本プロジェクトはフラグメント分子軌道法を適用して生体高分子の第一原理電子状態計算手法の研究開発を行い、科学的・技術的にインパクトの強い研究成果を数多く生み出した。特に大規模計算の高速化や高次相関計算を適用することにより、これまで困難であった生体分子のシミュレーション解析を実現し、創薬や感染症対策、蛍光タンパクの設計など多くの成果を上げたことを高く評価する。

ここで開発した数多くのソフトウェア資産を広く展開し有効活用することで、この研究分野で世界をさらにリードしていくことを期待する。