

ドラッグデリバリーシステムの研究開発における大規模高度シミュレーション Challenge of Large Scale Simulation to Drug Delivery System R&D

財団法人高度情報科学技術研究機構
計算科学技術部
宮内 敦、手島 正吾、中村 壽

コンピュータの誕生以来半世紀が過ぎ、その性能は飛躍的に上昇した。今後1年以内にはピーク性能1ペタフロップスのシステムが米国で稼動する予定である。一方、近年注目を集めるナノテクノロジーの中でも比較的新しい技術であるドラッグデリバリーシステムは、将来の医療技術を刷新するものと期待する声大きい。この二者の接点に大規模シミュレーションによるドラッグデリバリーシステムの研究は存在する。弊財団では次世代計算科学技術の代表的ターゲットとしてこれを取り上げ、その研究を進めている。

1. はじめに

医療技術の進歩と医療保険制度の整備が奏効し、今日我国は世界有数の長寿命国となった。さらに今世紀半ば頃まで人口の高齢化は進行するものと予測されている。このような社会事情を背景に、自らの健康に関心を持つ人が増えていることは周知の通りである。その半面、統計的調査によれば、癌による死亡率は依然として漸増傾向にある。また一方では、生活スタイルの変化に伴って、生活習慣病と呼ばれる様々な病気への罹患が拡がりを見せている。生活習慣病については、普段の心がけによってある程度まで予防可能とされているが、それでも猶、不幸にしてこのような病気に罹る可能性は排除できない。癌にいたっては、効果的な予防策も未だに知られていない。このような疾病に対して、これまでよりさらに安全で体への負担が少ない治療方法を確立することは、全ての国民の切実な願いといえよう。ドラッグデリバリーシステム(DDS)は、そのような期待に応えようと考

られている、将来の高度医療技術の一つである。

DDSはその機能によりいくつかのタイプに分類されるが、我々はその中でも特に標的指向型DDSの可能性に注目した。これは薬剤を途中で拡散させることなく直接患部に届ける技術である。とりわけ東京大学の片岡一則教授によるポリエチレングリコール(PEG)小胞(ミセル)を用いた方法は安全性の高い、日本独自のナノバイオ技術として世界から注目されている¹⁾。このような新しい治療法を実用化するには、まずその性質や特徴をよく調べなくてはならない。生化学的・物理的見地から見たDDSの特徴として、多スケール性、高複雑性、多原理性等が挙げられる。つまり、実験で何かを探索しようとすると、その対象となるパラメータ空間は不可避免的に膨大なものとなり、実施に困難を伴うことになる。このような問題点に対して弊財団では、大規模な計算機シミュレーションによってこれを緩和ないし代行する技術の研

究を、独立行政法人海洋研究開発機構・地球シミュレータセンターの協力の下で実施している。

2. 研究の背景

前節で述べたように、DDSの計算機シミュレーションは複雑で階層的な大規模計算と成らざるを得ず、超並列計算機を活用した先導的なシミュレーション技術の開発が必要不可欠である。しかし、この種のシミュレーションが議論されるようになったのはつい最近のことである。その背景の一つには、誕生以降一貫して向上し続けてきた計算機の演算能力がペタフロップスに手が届くようになり、ようやくDDSのような複雑な問題にも適用できるレベルに近づいてきたという認識がある。そして、このような認識の具体的根拠となっているのが、昨今、各種の報道で話題になっている次世代スーパーコンピュータ開発計画である。これは文部科学省が科学技術分野における日本のさらなる競争力向上を目指し、2010年頃に10ペタフロップスを達成してTop500ランキングの世界第一位を奪取するという計画であり、開発主体には独立行政法人理化学研究所が選ばれている。弊財団はかつて地球シミュレータ開発計画の当初から並列化ソフトウェアの調査と整備を担当し、これに全面的に協力した実績がある。今回の計画においても同様の役目を果たすものと考えている。

ところで、これまでスーパーコンピュータが大きな成果をあげてきたのは、主に構造力学・流体力学・電磁気学に基礎を置いた分野であった。産業界では機械工業と電機工業がこれに相当する。言うまでも無く、これらは自動車やエレクトロニクスといった現代日本における基幹産業としての役目を担ってきた分野である。一方で10年程前からナノテクノロジーと呼ばれる新しい分野が注目を集め始めた。量子力学が支配する極微の世界で、原

子や分子の振る舞いを制御することにより、従来にはない性質を持つ特異な物質が作り出せる可能性を示したからである。ナノテクノロジーに次世代の基幹産業としての期待をかける声は大きい。実際には、原子・分子のシミュレーションにおける計算アルゴリズムは、既にかなり高度なレベルにまで蓄積されている²⁾。しかしその計算には膨大な演算量を必要とするので、これまではごく一部の小さな体系を対象とした基礎科学的研究が主であった。しかし、ペタフロップス級の演算能力が実現されると、この分野でも現実的な規模の問題を扱うことが可能になってくる。とりわけ生体分子は金属や半導体のような周期的構造を持たないので、解析体系の大規模化は不可避である。それだけに、これまでシミュレーションが十分には活用されなかった分野でもあり、ペタフロップス計算機の恩恵に与る最右翼候補と考えられる。

このような事情を踏まえて我々は、来るべきペタフロップス時代における代表的な大規模シミュレーションとしてバイオナノテクノロジーを中心に調査した。その結果、次世代医療技術として期待されるDDSシミュレーションが最重要との結論を得た。次節以降において、癌治療を目指した標的指向型DDSに関するシミュレーションに関する我々の取り組みを紹介する。

3. DDSシミュレーションに関する基礎的検討

DDSは生化学的・物理的な立場から見ると、数多くの過程からなる複雑な現象に基づいたシステムである。それは、それぞれの素過程が互いに影響を及ぼしあって一連の作用を実現し、結果的に望むべき目的を果たすように設計される。その特徴は広範なダイナミックレンジと多様な支配原理である。別の言葉で述べると、時間及び空間スケールの幅が広く、従うべき法則が多種多様に亘ることである。例えば、DNAが高分子と結合する

際の空間スケールはオンゲストローム(10^{-10}m)程度であるが、両者が結合して構成されたミセルは血管中を何メートルも流れて病巣部に到達する。また、分子の典型的な反応時間はピコ秒(10^{-12} 秒)程度であるが、最終的に薬効が現われるには数時間から数日かかることも稀ではない。支配原理に関しても、量子力学・流体力学・電磁気学・弾性体力学等、古典論から量子論まで多岐に亘る。

これまでにDDSを実現する手法としていくつかの提案がなされているが、我々はその中で東京大学の片岡一則教授が提唱するポリエチレングリコール(PEG)ミセルを用いた方法に注目した。この方法はPEGと呼ばれる高分子を治療用DNAの運搬体として利用するもので、生体へ及ぼす悪影響が少なく将来有望な方法と考えられている。DDSのように高度に複雑なシステムを対象にしたシミュレーションを行う場合には、事前に周知な戦略を立てて臨まねばならない。我々はPEGミセルによるDDSを上流から下流まで分析し、図1に示す4つの過程に分類した。(1)治療用DNAはそのままでは空間的に大きく広がっており血管内を流動できないた

め、PEGに接合することによってコンパクトに凝縮させる。(2)PEGの末端は親水性を持ち、逆にDNAは疎水性を持っている。これらの両親媒性によって、多数のPEG-DNAは水中ではDNAを内側、PEGを外側にしたミセルと呼ばれる球殻構造を形成する。(3)形成されたミセルは血液流に乗って体内の血管を循環する。(4)ミセルは癌患部においてEPR効果と呼ばれる現象によって細胞膜内に取り込まれる。図中、左から右へと時系列的に並べてあるが、空間スケールはそれぞれ異なっている。実際にはここに挙げた以外にも、病巣部でのミセルの分解や治療用DNAが細胞内で治療効果を発現する過程など重要なものがあるが、今のところドラッグデリバリシステムの語義に従い、薬剤の病巣部への送達までを対象とした。本質的なのは、この図で示した4つはそれぞれ独立した過程と見なせるので互いに他と切り離して考察できることである。現在、我々は最初のDNA凝縮をシミュレーションの対象として取り組んでいる。この過程では長い紐状のDNAがPEGと結合状態を作ることによって自発的にコンパクトな構造に折り畳まれる。

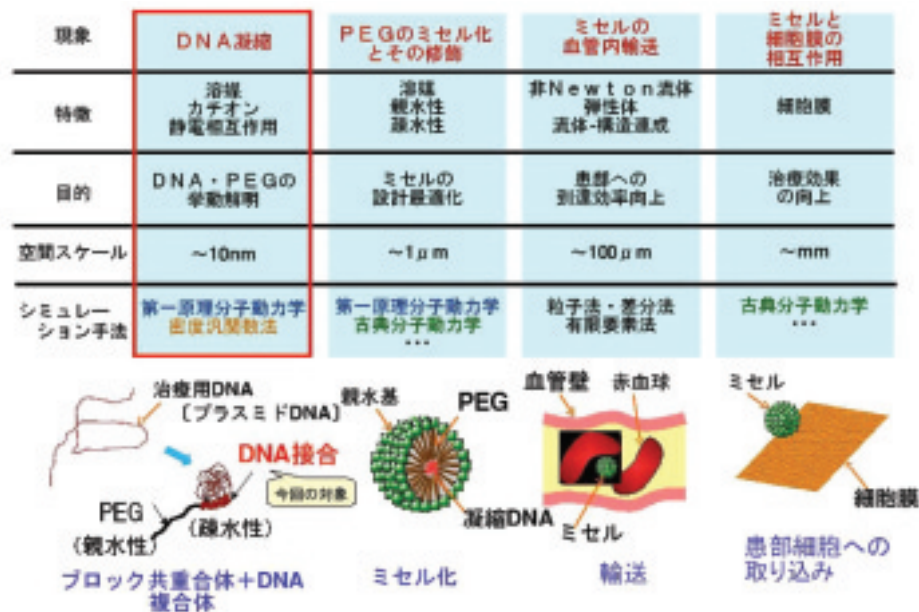


図1. DDS過程の分析

実験的には古くから知られた現象であり化学的条件もよく調べられているが、そのメカニズムは未だに理論的には十分に解明されていない。しかし多くの専門家は、最初に高分子とDNAの一部に電気的な偏りが発生し、その静電力によって互いがイオン結合し、さらにDNAの局所的な電子構造が変化することでその剛性が変化し、互いに絡みあうことで凝縮するのではないかと推測している。我々はこの凝縮の最初期におけるDNAとPEGの挙動を大規模シミュレーションによって解明することを目指している。

4. 解析事例Ⅰ. 水溶液中におけるDNAの挙動

少し詳しく述べると、PEGミセルはDNAと結合したPEG-p(Lys)ブロック共重合体が多数集まって球殻状の構造を形成したものである³⁾。つまり凝縮の始めにDNAが結合する相手はPEG-p(Lys)ブロック共重合体である。ここでp(Lys)はポリLリシンを示す略語である。リシンは自然界に20種存在するアミノ酸の一つで、Lは光学異性体を示す。このリシンがペプチド結合して長い棒状になったものがp(Lys)である。一方PEGはエチレンが酸素を介して結合した線状の構造を持つ。これらを間にアミノ基をはさんで結合したのがPEG-p(Lys)ブロック共重合体である(図2)。ここでは水が存在する環境下におけるDNAとPEG-p(Lys)ブロック共重合体の結合をシミュレーションによって再現することを目指した。予想が正しければPEG-p(Lys)ブロック共重合体のp(Lys)部分末端のアミノ基とDNA中のリン酸基が互いに引付けあうはずである。計算において考慮したのは14残基対のDNAが1本、4つのリシンと2つのエチレンからなるPEG-p(Lys)ブロック共重合体が1つ、それに260個の水分子で、全原子数は2000弱になる。通常この規模の解析には経験ポテンシャルを使う古典分子動力学が用いられるが、我々はポテンシャルの微妙な

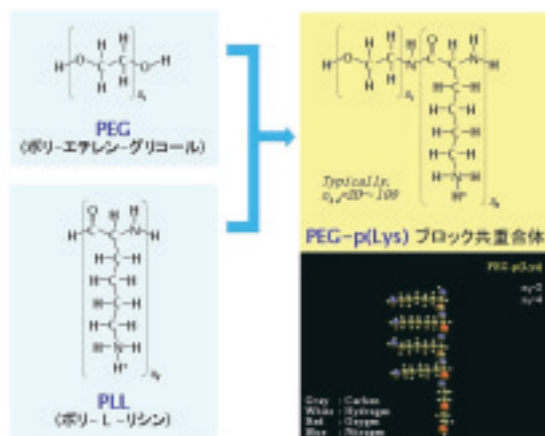


図2. PEG-p(Lys)ブロック共重合体

異方性の効果が重要であると考え、量子力学的な効果を取り込むことができる強束縛近似と呼ばれる手法を用いた⁴⁾。また、DNAの座標データはScripps研究所のデータを利用している⁵⁾。図3は計算開始から100fsec後のスナップショットである。しかし、残念ながらこの計算ではまだ時間が短すぎて顕著な動きを観察することはできず、用いた計算モデルが健全に動作することを確認するに留まった。強く結合させるにはDNAとPEGをさらに長くとることも必要である。今後より大規模・長時間の計算を実施すると共に、計算モデルの精度と効率のさらなる向上を図ってゆきたい。

5. 解析事例Ⅱ. DNAとリシンの結合状態

専門家の推測ではDNAとPEG-p(Lys)ブロック共重合体の結合は、DNAの骨格の一部を構成するリン酸基とp(Lys)の側鎖先端のアミノ基が引き合って生じるものと考えられている。リン酸基はO-Hの結合が切れて水素イオンを放出することで負電荷を持ち、一方アミノ基はこの水素イオンと結合して正電荷を持つ。この両者の間に働く静電力で互いに引き合うことになる。我々はこの現象を検証するため、139原子のDNAと97原子のp(Lys)からなる結合部の局所的な計算を行った。極めて精度の高い計算が必要なため強束縛近似

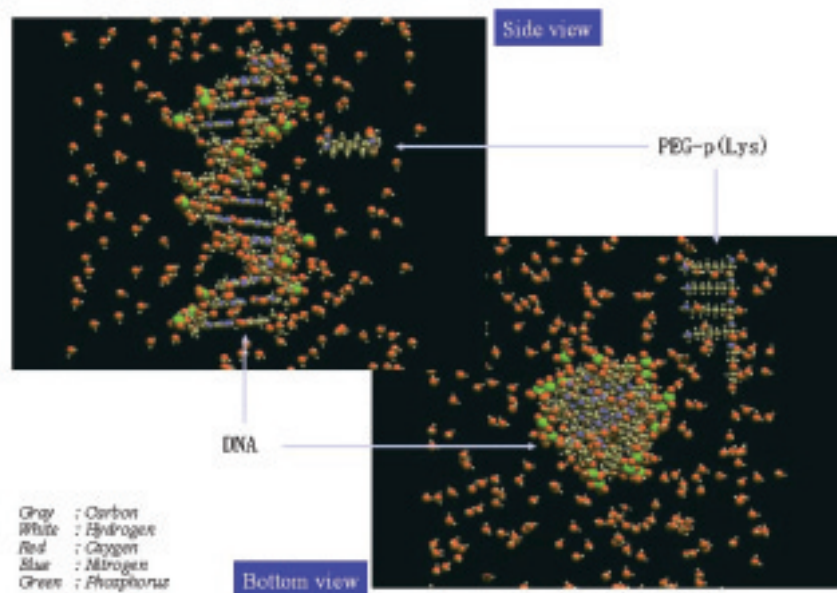


図3. DNAとp(Lys)の挙動

は使えないので、PWSCFと呼ばれる密度汎関数法の公開プログラムパッケージを利用した⁶⁾。図4は200ステップ後における各原子の電荷量の偏りを示している。アミノ基中の窒素原子は負に、周りの3つの水素原子は正に偏っており、全体としては正に帯電している。そのうち1つはリン酸基から遊離したものである。一方リン酸基中のリン原子は正に、周りの酸素原子は負に偏っている。全ての酸素原子のデータが表示されていないが全体としては負に帯電している。動画で見ると

僅かであるがリン酸基とアミノ基が互いに接近していく傾向が認められた。従って、これまで推測の域をでなかったメカニズムが計算でも起こり得ることを示したことになる。今回の計算では計算時間が短かったためにまだ明確な変化を捉えることはできなかったが、今後さらに長時間の計算を行って検証を進めたい。また実際には水の存在が結合の強さに影響を与えられている。この点についても今後の課題として取り組んでゆきたい。

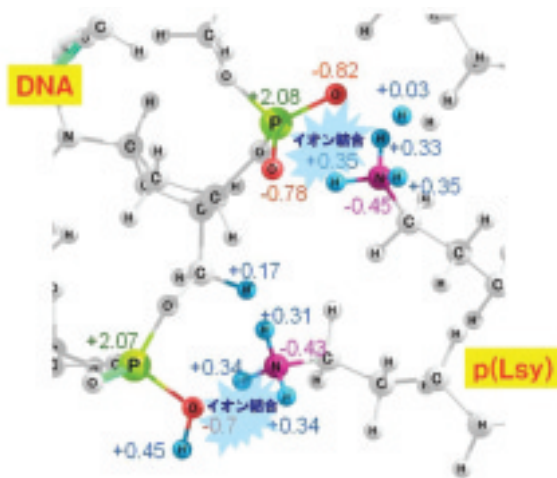


図4. DNAとp(Lys)の結合部の電荷

6. おわりに

DDSシミュレーションは緒についたばかりであり、まだ設計に適用するレベルには程遠いのが現状である。ここで温故知新の謂いに倣い、しばし過去を振り返ってみよう。筆者が学生だった80年代、当時最新鋭のベクトル型計算機の演算能力はギガフロップス前後であった。しかし、その演算能力と記憶容量をもってしても、流体力学の問題を扱うにはあまりに貧弱であった。十分な格子点数が取れないため、2次元形状の計算が主で、3次元に至っては現在のレベルから見ると戯画に

等しいほど単純な形状しか取り扱えず、辛うじて定性的な性質を垣間見る程度の粗い計算しかできなかった。産業界で実機の設計に使うなどは遙かな夢物語のように思われた。あの頃から20年が過ぎ、演算能力と記憶容量は約1万倍に増加した。テラフロップス級計算機を駆使した最近の3次元流体の解析例は、それがようやく実用に耐えるレベルにまで達したと確信させてくれる。いくつかの企業では流体シミュレーションが実際に設計プロセスの一部に組み込まれていると聞いた。将に隔世の感がある。ひるがえってDDSシミュレーションの現状を見ると、当時と同じような思いに囚われる。しかし、今後ペタフロップスからさらにその先へ進んでいったときに、やはりいつかどこかでブレークスルーの時が来ると筆者は信じて疑わない。しかし、それはただ単純に現状の技術をそのまま適用すれば事足りるというものでは無い。プロセス数が100万にも及ぶ超並列機を効率的に動作させるための並列化手法や、それに適した計算アルゴリズムの開発等、行く手には克服すべき困難な課題が幾つも横たわっている。それらを一つずつ解決しながら進まずして、輝ける黄金時代の到来は決して有り得ないだろう。弊財団では今後も引き続きこの研究に注力し、DDS医療の実現と高度化の一助となるべく努力する所存である。

謝 辞

本研究の実施にあたり、共同研究当により多大なご助言およびご指導をいただきました。地球シミュレータセンター・佐藤哲也教授、東京大学マテリアル工学専攻・山崎裕一講師に深く感謝致します。

参考文献

- 1) 堀池靖浩・片岡一則、バイオナノテクノロジー、オーム社、2003年
- 2) R. M. Martin, "Electronic structure: Basic Theory and practical methods", Cambridge University Press, 2004
- 3) Y. Yamasaki, et.al., "PEG-PLL block copolymers induce reversible large discrete coil-globule transition in a single DNA molecule through cooperative complex formation", *Macromolecules*, 36(16), 6276-6279, 2003
- 4) W. A. Harrison, "Electronic Structure and the Properties of Solids: the Physics of the Chemical Bond", Dover, 1989
- 5) <http://www.scripps.edu/mb/case/>
- 6) <http://www.pwscf.org>