

## 課題名 (タイトル): 量子化学計算による分子力場開発および結晶・溶液構造による検証

利用者氏名:

○千葉 峻太郎\*

理研での所属研究室名:

\*医科学イノベーションハブ推進プログラム 医薬プロセス最適化プラットフォーム推進グループ  
創薬バイオメディカルインテリジェンスユニット

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

固形薬剤の開発プロセスでは低分子薬剤候補化合物の溶解性の悪さが問題となる。現在、候補化合物の約 70%が難溶解性といわれており、溶解性の悪さのため開発から脱落する化合物は多い。また、薬効のある医薬品(原薬)を製剤化する際にも、水への溶解性を考慮する必要がある。原薬の溶解性を補助するためには、可溶化剤を添加する。その可溶化メカニズムに関しては、いくつかの仮説が提唱されており分子レベルでははっきりとわかってない。

可溶化メカニズムを分子レベルで理解するためには、分子シミュレーションによるアプローチが有効と考えられる。溶液の第一原理シミュレーションは膨大な計算コストのため実現するのが困難であるため、本課題では古典力学に基づくシミュレーションを利用する。このためには、対象分子のパラメータ(分子力場)を構築することが必要となる。また、様々な薬剤について調べる必要があるため、構築方法が系統的・自動的であることが望ましい。ところが、既存の系統的なパラメータ構築手法では、溶液構造を理解するためには正確度が不足している(Gupta et al., JCP2012)。近年、可分極力場の枠組みを採用することで、溶液構造の再現性が改善するとの報告がある(Chiba et al., JPCB2016)。そこで、本課題では分極力場のパラメータを量子化学計算に基づいて決定する手法の開発を目的とする。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

## 2.1 利用した力場と MD エンジン

可分極分子力場として AMOEBA の枠組みを利用し、MD エンジンとして Tinker v8.1 の dynamic モジュールを使用した。AMOEBA では MD の各ステップで各原子が周囲の電場に従って分極するため、それが自己無撞着になるまで繰り返し計算を実施する。そのため非常に計算時間を要する(例えば、AMOEBA 力場の

水分子 3000 個からなる系では、全原子力場である SPC/E 力場と比較して 850 倍の計算時間を要した)。そのため、まずは GPU による高速化を検討した。OpenMM プロジェクトの一つで開発されている Tinker の dynamic モジュールの GPU 版(Harger et al., JCC2017)を導入したところ、3 倍以上の高速化が達成できた。

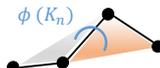
$$U_{\text{valence}} = U_{\text{bond}} + U_{\text{angle}} + U_{\text{torsion}} + U_{\text{pi-torsion}} + U_{\text{b}\theta} + U_{\text{oop}}$$

Bond stretching: 

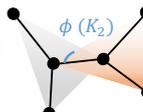
$$U_{\text{bond}}: K_b(b - b_0)^2[1 + c_1(b - b_0) + c_2(b - b_0)^2]$$

Bond angle bending: 

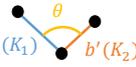
$$U_{\text{angle}}: K_\theta(\theta - \theta_0)^2[1 + c_1(\theta - \theta_0) + c_2(\theta - \theta_0)^2 + c_3(\theta - \theta_0)^3 + c_4(\theta - \theta_0)^4]$$

Torsion: 

$$U_{\text{torsion}}: K_1(1 + \cos(\phi)) + K_2(1 - \cos(2\phi)) + K_3(1 + \cos(3\phi))$$

Pi-Torsion: 

$$U_{\text{pi-torsion}}: K_2(1 - \cos(2\phi))$$

Bond-angle coupling (bθ): 

$$U_{\text{b}\theta}: [K_1(b - b_0) + K_2(b' - b'_0)](\theta - \theta_0)$$

Out-of-plane bending: 

$$U_{\text{oop}}: c_1 K_{\text{oop}} \theta^2(1 + c_2 \theta + c_3 \theta^2 + c_4 \theta^4)$$

## 図 1. AMOEBA 力場の共有結合パラメータ

共有結合のエネルギーは MM3 力場を参考にして構築されており、Bond( $K_b$ ,  $b_0$ ), Angle( $K_\theta$ ,  $\theta_0$ ), Torsion ( $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ ), Pi-torsion( $K_2$ ), Bond-angle coupling ( $K_1$ ,  $K_2$ ,  $b_0$ ,  $b'_0$ ,  $\theta_0$ ), Out-of-plane bending ( $K_{\text{oop}}$ )に分割して計算される(カッコ内はフィッティングパラメータ)。各項での  $c_n$  は定数パラメータである。本報告では記載していないが、Bond-torsion, Angle-torsion coupling などとも利用可能である。

## 2.2 尿素のパラメータ検討

本課題では可溶化剤として尿素分子を採用した。報告者による先行研究 (Chiba et al., JPCB2016) では、尿素の非共有結合パラメータ (vdW パラメータ) を量子力学計算 (QM) のエネルギーを再現するように最適化することで、溶液構造に関するパラメータ (Kirkwood-Buff 積分) をより正確に表現できることがわかっている。この研究では、共有結合パラメータは AMOEBA の力場にもともと登録されているアセトアミドのものを利用したが、本課題では共有結合パラメータ (図 1) も、QM のエネルギーを再現するようにフィッティングすることを試みた。

フィッティングの対象となるパラメータは 26 個ある。

これらを同時に決定するために、多数のモノマーの構造の QM のエネルギーを計算した。モノマーの構造は 600 K の全原子溶液のシミュレーションを実施し、45,000 個をランダムに抽出した。QM 計算では、AMOEBA の静電パラメータの決定時に使用するモデルと基底を (MP2/aug-cc-pvtz) 採用した。MD から得られた瞬間的な高いエネルギーを有する構造は、フィッティング時に問題を引き起こしたため、エネルギーの高い上位 5% (2250 構造) をフィッティングから除外した。フィッティングのために Mathematica v11.1 のスクリプトを作成した。最適化アルゴリズムとしてレーベンバーグ・マーカート法を使用した。

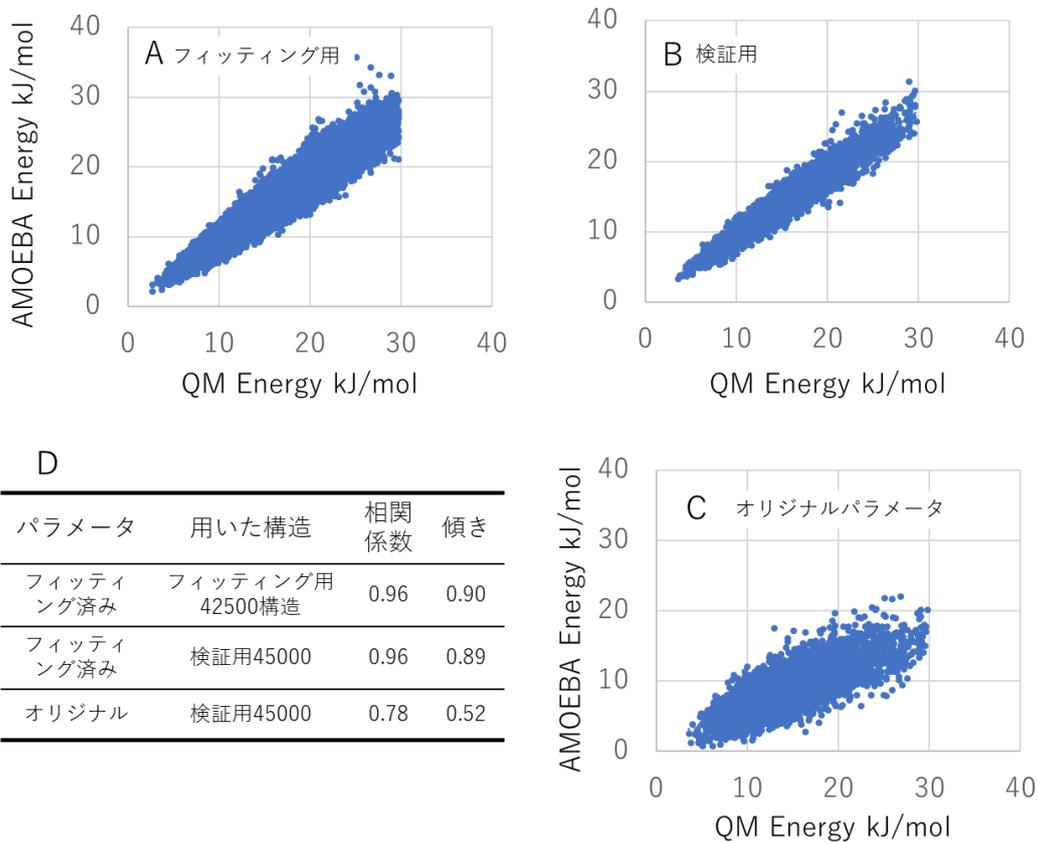


図 2. 共有結合パラメータのフィッティング結果と検証

(A) フィッティングに用いた 42250 構造の QM のエネルギーに対して、フィッティングされたエネルギーをプロットした。(B) フィッティングに用いてない 45000 構造のエネルギーを QM で計算し、フィッティングの結果得られたパラメータで計算した AMOEBA のエネルギーと比較した。(C) B と同じ構造に対してフィッティング前 (アセトアミドからに似ている共有結合パラメータを利用) のパラメータを用いて AMOEBA のエネルギーを計算し、QM のエネルギーと比較した。(D) A~C の線形回帰直線のパラメータ。フィッティング済みのパラメータは、検証用の構造に対してもフィッティング結果と同程度の正確度を有するため、過剰適合の問題は行っていないことが確認できる。また、オリジナルのパラメータでは、傾きが 0.5 となっているため、共有結合のエネルギーが非共有結合のエネルギーと比較して過小評価されていることが示唆される。

### 3. 結果

2.2 節で記述したフィッティング手法によって、過剰適合がなく、さらにオリジナルよりも正確度の高いパラメータを得ることができた (図 2)。また、QM に対して AMOEBA のエネルギーの傾きが 1 に近いこと結果が得られた。先行研究 (Chiba et al., JPCB2016) では、vdW パラメータを今回と同一レベルのモデルと基底で QM のエネルギーを計算しフィッティングした。このように得られたパラメータと、バランスのとれた共有結合パラメータを得るためには、今回適用した手法による共有結合パラメータの再検討が必要である。また、オリジナルのパラメータでは共有結合が過小評価される危険がある (図 2C, D)。

今回のフィッティングは多次元にわたるため、最適化の途中で局所解にとらわれている可能性がある。このために、2.2 節で述べたレーベンバーグ・マーカート法以外にも、大域的最適化手法である差分進化法も試した。結果としては、フィッティング結果に大きな相違は見られなかった。このことから、得られたパラメータの信頼性を確認できた。

得られたパラメータを用いて 0.5 mol/L および 8 mol/L 尿素溶液 (尿素+水分子=3,000) のシミュレーションを実施しているが問題なく計算が実行できること

が確認できている。

### 4. まとめ

GAFF のように広く使われている力場は自動的にパラメータを決定できることが選ばれている最大の理由である。今回実施した共有結合パラメータの決定手法は、系統的であり、スクリプトを作成すれば自動的に実行することが可能であるため、有用な方法であるといえる。しかしながら、導出までの計算量が大きいため、例えばバーチャルスクリーニングを行う際に必要となるような多数の化合物に対して適用することは難しい。したがって、本課題で試されたような方法は、ある特定の化合物群の分子メカニズムの解明といった限られた用途に、高精度力場としての役割を果たすことが期待される。

### 5. 今後の計画・展望

本課題では、得られたパラメータが、溶液構造や結晶構造の予測にどの程度利用できるかの検証を行うことができなかった。今後は、これらの検証を行うとともに、可溶化剤の分子メカニズムの解明に向けて、高正確度の力場開発が必要である。