

大規模高度シミュレーションによるドラッグデリバリステム設計に関する調査研究

(財)高度情報科学技術研究機構 宮内 敦

ドラッグデリバリステム (以下 DDS と略す) とは、薬剤や治療用の DNA 或いは RNA を患部に的確に送達する手段である。現在、薬物投与の方法には、経口によるもの、皮膚に塗布するもの、皮下注射によるもの等が存在するが、これらは何れも体内の自然な代謝や循環によって患部にまで到達させる。一般的にこれらの手法では、薬剤は途中で徐々に或いは急速に体内に拡散してしまうので、薬効に持続性が無いことや健全な組織にまで作用を及ぼすという欠点を持っている。制癌剤のように強い副作用をもつ薬剤の場合には、それによって重篤な状態に陥る危険もある。DDS は投与部位から作用発現部位にいたるまでの薬剤の状態を制御し、最高の治療効果と最大の安全性を確保しようとする方法全般を指すものと定義される。ところで、増大の一途を辿る医療費が国家財政にとって大きな負担となってきていることは既に遍く周知の事実であろう。薬剤投与をこれまでに無く安全かつ確実にする技術である DDS は高価な治療の必要性を低減する可能性を秘めており、その成否は我国の今後の社会政策や財政運営にも少なからぬ影響を及ぼすと考えられる。

一方では、コンピュータを中心とした情報処理技術も近年急速な発展を遂げてきた。1970年代当時の最速計算機の演算処理能力はメガフロップス (1秒間に百万回の浮動小数点演算、以下 MFLOPS と略す) 程度であったが、遂に今年6月にはペタフロップス (1秒間に千兆回の浮動小数点演算、以下 PFLOPS と略す) にまで達した。従ってこの三十年間に演算処理能力は十億倍に増加したことになる。計算機の生命科学への応用という点、バイオインフォマティクスとバイオシミュレーションがまず頭に浮かぶ。バイオインフォマティクスは主に情報数学的アプローチが特徴で、大規模なデータベース検索やパターン認識がその代表例である。一方バイオシミュレーションは物理化学的アプローチを特徴とし、生命現象を基礎方程式に従って忠実に再現しようとするものである。また最近、さらに新しい概念としてオミックスと呼ばれる言葉が使われるようになってきた。これは DNA チップやシーケンサーといった新たに開発されたハイスループットの検査解析手法によって収集した膨大な網羅的情報を、高性能計算機の莫大な演算能力で統計的、知識工学的に処理することによって、疾患を包括的に理解しようとする考え方である。本調査研究では「高性能計算機を用いた大規模シミュレーションの DDS 研究開発への応用可能性についての調査」を目的として、近年発展著しい DDS と計算機という二つの技術の相互関係とその可能性を探った。

一口に DDS と言っても範囲が広すぎ、限られた時間と人員では全てを調べることは不可能である。そこで、本調査では DDS の内でも近年の発展が著しく、最も重要度が高いと思われるものを調査の対象に選んだ。まず、DDS には大きく別けて4つのタイプがあると考えられている。(1)「コントロールドリリース」は薬剤の放出速度を制御するものである。薬剤の治療効果は主に血中濃度によって規定されるが、従来の投与方法ではその時間的変化が大きすぎるために、有効な濃度を維持できる時間が十分に確保できないという欠点があった。そこで薬剤を膜で覆うなどの方法によって徐放効果を得ようとするものをコントロールドリリースと呼んでいる。(2)「吸収促進」は薬剤に吸収促進剤を付けたり、

プロドラッグ化することで患部への吸収を促すものである。ここでプロドラッグとは、それ自身は不活性であるが体内の酵素の働きによって有効な薬剤へと変化するものを指す。

(3)「トレーサー」は直接薬効に関与するものではなく、薬剤の位置を正確に把握するための方法である。染色剤や造影剤もこの範疇に入るが、最近ではナノテクノロジーによって創生された量子ドットを用いる蛍光マーカーに注目が集まっている。(4)「ターゲティング」は薬剤を特定の標的部位へ選択的に送達する方法のことを言い、特に生体の機能を用まく利用した方法を受動的ターゲティング、積極的に患部を志向する方法を能動的ターゲティングと呼ぶ。

これら4つの技術分野の中で最近期待を集めているのがターゲティングである。ターゲティングには薬剤や治療用 DNA 等を運搬するキャリアー（ベクターとも言う）と呼ばれる物質を用いるが、これらはさらにウイルス性キャリアーと非ウイルス性キャリアーの二つに大別される。ウイルス性キャリアーはアデノウイルスやセンダイウイルスといった自然界に存在するウイルスをキャリアーとして利用するものである。これに対して非ウイルス性キャリアーはポリエチレングリコール（以下 PEG と略す）とポリカチオンのブロック共重合体のように人工の高分子化合物をキャリアーとして使用する。ウイルス性キャリアーは DNA 治療において高い遺伝子発現効率が魅力であるが、本質的にウイルス感染の危険性を孕んでいる。低毒化処理を施しているとはいえ過去には重大事故が発生した経緯もあり、毒性の極めて低い非ウイルス性キャリアーが望まれている。非ウイルス性キャリアーは細胞への導入効率や遺伝子の発現効率がウイルス性キャリアーに比べて低いという欠点があったが、ここ十年程の間に新たな高分子材料の開発により導入効率については大きく改善されてきた。

ところで受動的ターゲティングの基礎となっているのは 1980 年代に熊本大学の前田浩教授によって見出された EPR 効果（Enhanced Permeability and Retention Effect）である。これは固形癌の腫瘍組織において観察される二つの現象、(1) 血管の細胞間結合が緩くなり透過性が亢進する、(2) 損傷によりリンパ管からの排出能が低下する、を指す。キャリアー直径は小さすぎると腎臓での濾過により体外に排出されるために用をなさないが、直径 100 ナノメートル程度であれば濾過を避けることができる上、EPR 効果によって腫瘍部でのみ血管から滲出させることが可能である。1990 年代後半に東京大学の片岡一則教授によって開発された非ウイルス性キャリアーである PEG ミセルはこのような特徴を持ち合わせており実用化への期待がかけられている。PEG 自身はありふれた高分子であり毒性が無い。また共重合化させるポリカチオンも、リシンやアスパラギン酸といったアミノ酸を使用しており無害である。本調査では、DDS でも特に PEG ミセルに代表される受動的ターゲティングを目標とした非ウイルス性キャリアーに的を絞り、高性能計算機による大規模情報処理との関係について、その現状を調査し将来の可能性を検討した。なお、調査は主に専門の研究者が一同に会する学術講演会に参加し、発表等から情報を収集した。また一部は研究室へうかがい、直接面談により話を聞くという方法を使った。また、必要

がある場合には適宜、インターネット上での検索も併用した。

DDS の研究においては実験的手法が大きく先行している。DDS そのものを対象としているのは主に薬学関係の研究者達である。彼らの計算機の利用法は実験データの収集と解析が中心であり、基礎となる支配方程式を数値的に解くというアプローチは国内外共にほとんど見受けられなかった。しかし、薬物動態をマクロ的・現象論的な方程式で近似しこれを数値的に解いたものは数例存在している。一方、化学者や物質科学者はシミュレーションに関して長い歴史と経験の蓄積を持っており、手法に関しても古典論的から量子論的まで幅広く開拓してきた。量子論的な方法は原子間ポテンシャルを正確に考慮できるものの、原子数が増えると演算量が膨大となる。古典論的方法ならそれよりも少ない演算量で済むが、経験的ポテンシャルを使うので精度の点で不満が残る。DDS は生体における現象であるので、関与する分子の数は膨大な上、典型的な時間スケールもミリ秒程度から数時間までと幅広い。DDS ほど大きくはない対象を扱う高分子の分野でも、粗視化したモデルで構造パターンの形成や変化を調べるのが主流である。ミセルや脂質二重膜のシミュレーション例もあったが、既にできあがった構造を短時間追跡したものであり、懸濁した状態から分離して構造を成すまで計算した例は今回調査した限りでは見られなかった。他方、計算機の方に眼を向けてみると、LINPACK 性能は 20 年以上もの間に亘ってムーアの法則を維持し 2 年間で 3 倍のペースで増加し続けている。しかし実際には CPU に対してメモリの高速化が追いつかず、実効性能は遥かに低いと認識されている。また昨今の性能向上は主に CPU 数を増やしたことによる台数効果によるもので、CPU 単体の処理能力は消費電力と発熱限界から今や頭打ちとなっている。DDS のように長時間の積分を実行するには高い単体性能が必須であるが、もはやかつてのような楽観的な期待はできない状況である。この壁を打開する一つの方法として専用計算機を作るというアプローチがある。我が国は MD-GRAPE でその先鞭をつけたが、米国もすぐに後を追って Anton を開発中である。Anton はミリ秒までの古典論的計算を可能にして蛋白質の折り畳みをシミュレーションで再現することを目標にしている。これらは古典論専用機であるが、より精度の高い量子論的方法に関しては全く打つ手がないのが現状である。オーダー N と呼ばれる手法が最も有望と考えられるが、それでも古典論より約 3 桁計算量が多く、ミリ秒までは遥かに遠い。典型的な DDS の物理過程として、プラスミド DNA の凝縮とそれに続く PEG ミセルの形成を考えると、この計算には数億原子を数兆ステップ以上計算する必要があることになる。原子数については台数効果によって克服は容易であるが、問題は計算時間である。今後、計算機アーキテクチャーに革新的変化が起こって飛躍的な性能向上が達成されない限り不可能な値と言える。現実的には古典論でも 10 億ステップでマイクロ秒までが限界だろう。従って現状は、この時間スケールに絞ってシミュレーションが有用であるような現象を探ることが最も優先度の高い仕事と考えられる。それには薬学研究者、高分子研究者、化学研究者それに計算科学研究者の緊密な共同作業が必要であり、そのような枠組みの構築が求められる。