

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：82601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21632

研究課題名(和文)次世代インシリコ創薬のための高解像度相互作用エネルギー空間分割法の開発

研究課題名(英文)Development of high-resolution interaction-energy-space decomposition analysis for next-generation in silico drug discovery

研究代表者

沖山 佳生(Okiyama, Yoshio)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・研究助手

研究者番号：80536384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：フラグメント分子軌道(FMO)法は生体高分子に対する高精度量子化学計算を効率的に実行可能な計算手法の一つであり、フラグメント間相互作用エネルギー(IFIE)は大規模分子内の局所的な相互作用安定性指標としてFMO解析で頻りに利用される。本研究では、相互作用エネルギーを電子的メカニズムごとの成分に分解可能な自然エネルギー分解解析法をFMO法と融合させ、IFIEの直感的成分解析を可能とするプログラムの開発を行い、インシリコ創薬におけるその適用可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Fragment molecular orbital (FMO) method is one of the computational methods that can efficiently perform highly accurate quantum chemistry calculations on biomacromolecules. Interfragment interaction energy (IFIE) is frequently used in FMO analysis as an index of local-interaction stability inside a large molecule. In this study, I developed a program that enables intuitive component analysis of IFIE by fusing FMO method and natural energy decomposition analysis capable of decomposing interaction energy into its electronic mechanism components, and showed the applicability of this methodology for in silico drug discovery.

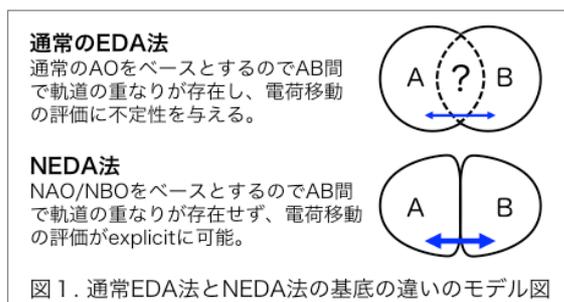
研究分野：計算化学

キーワード：フラグメント分子軌道法 相互作用エネルギー エネルギー成分分解 電子的メカニズム インシリコ創薬

1. 研究開始当初の背景

近年、インシリコ創薬分野において注目を集めているフラグメント分子軌道法 (FMO法) は、タンパク質のような大規模分子を細かい部分系 (フラグメント) に分割することで、分子全体の電子特性を高速かつ高精度に計算可能な量子化学計算手法である。特に、フラグメント間の相互作用エネルギー (IFIE) は大規模分子内での局所的な相互作用安定性を評価できるため、低分子リガンドやアミノ酸残基を単位としたフラグメントベース親和性予測が可能な解析ツールとしてこれまで頻繁に利用されてきた。さらに、IFIEを静電 (ES)・分極 (POL)・交換 (EX)・電荷移動 (CT)・分散力 (DI) などの電子的メカニズムにもとづいたエネルギー成分に分割する PIEDA 法 [Fedorov *et al.* 2007] が考案され、結合メカニズムの直感的理解を可能にする手法として、フラグメント間相互作用解析におけるデファクト・スタンダードとなつつある。

このような相互作用エネルギーの成分分解手法 (EDA 法) の基礎理論は、1970 年代から低分子を対象とした分子軌道法 (MO 法) の枠組みで複数提唱されており、その中でも先駆的な北浦・諸熊による EDA 法 [Kitaura *et al.* 1976] が PIEDA 法のベースになっている。しかし、北浦・諸熊法をはじめとした通常の EDA 法では、相互作用エネルギーを分割したい原子間で軌道の重なりが存在し、その重なり分の不定性が、特に電子的効果として象徴的な電荷移動エネルギーの定性的・定量的議論を困難にしていた (図 1)。このことは相互作用メカニズムの解釈に、却って誤った判

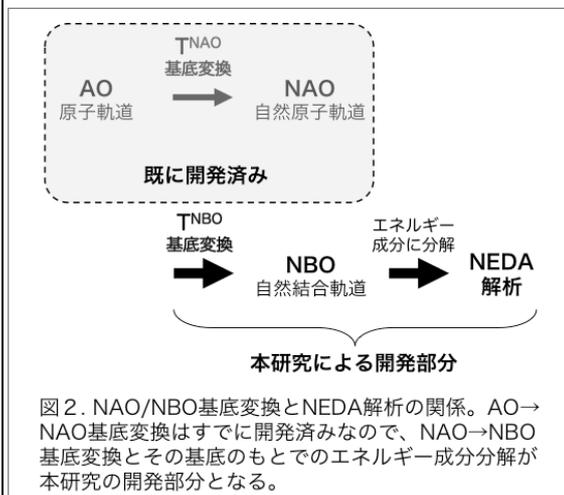


断を与えてしまう。

2. 研究の目的

そこで本研究では、EDA 法の一つである自然エネルギー分割解析法 (NEDA 法 [Glendening *et al.* 1994, 1996, Schenter *et al.* 1996]) にもとづいたエネルギー分割解析を FMO 法に融合させた相互作用解析手法を開発する。NEDA 法は自然原子軌道 (NAO) / 自然結合軌道 (NBO) ベースの直交化基底を用いた EDA 法であり、軌道の重なりによる不定性を排除できる数少ない手法である (図 1)。実際に NAO 基底にもとづいた自然密度

解析は化学的描像にすぐれ、すでに我々の先行研究によって FMO 法でもその有用性が示されている [Fujiwara *et al.* 2010]。本研究では、このような NAO/NBO 基底の優れた特徴を活かした NEDA 法を用いて IFIE を成分分解し、より化学的直感に沿った相互作用解析を可能にする計算プログラムの開発を行う。



大規模分子系に対する NEDA 法への適用に関しては研究例がなく、もちろん FMO 法の枠組みでは初めての解析手法である。本研究では、大規模分子内の相互作用エネルギーに関して、次のようなブレークダウンによって詳細な解析を可能とし、これを相互作用エネルギー空間の高解像度化と呼ぶ。

- (1) FMO 法によってフラグメントレベルでの相互作用 (IFIE) に分解。
- (2) EDA 法によって IFIE を電子的メカニズムごとのエネルギー成分に分解。
- (3) EDA 法として NEDA 法を採用することで、化学的描像にすぐれた評価 (特に電荷移動に関して不定性のない explicit な評価) が可能に。

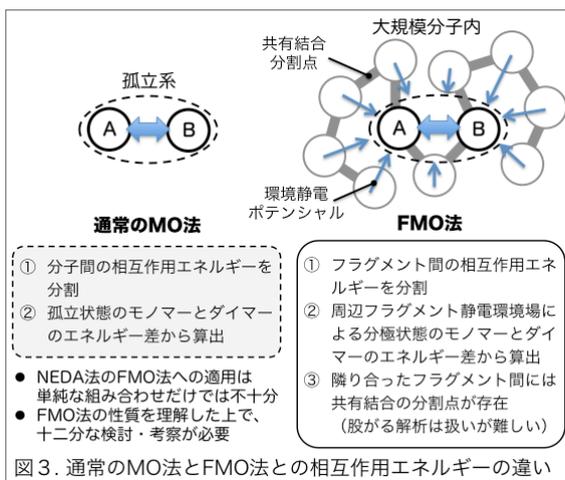
こうした相互作用の高解像度化によって、特にインシリコ創薬分野に新しい視点を与えると期待される。

3. 研究の方法

本研究では、MO 法の枠組みで定式化された NEDA 法を FMO 法に組み込み、さらに IFIE をエネルギー成分に分割する必要があるため、次のように研究を進める。

- (1) 既開発済みの NAO 基底変換モジュールをベースに、通常の MO 法の枠組みで NBO 基底変換/NEDA 法の開発・実装を行う。この時オリジナルの NEDA 法ともクロスチェックを行い、低分子系での動作検証を実施する。
- (2) その後 FMO 法の枠組みに発展させる。FMO 法では通常の MO 法と異なり、環境静電ポテンシャルの影響や共有結合切断点に注意を要する (図 3)。IFIE の成分分解のうち分極効果の取り扱いや基底関数重ね合わせ誤差 (BSSE) に関する検討

を要するため、複数案を含めた定式化および実装を行う。



- (3) いくつかの検証系を用いて FMO/NEDA 解析の妥当性を検討する。
- (4) プログラム開発ならびに実装は、FMO 計算プログラム ABINIT-MP をベースとする。

4. 研究成果

本研究で得られた成果について以下に述べる。ここでは水分子システムを例に取り、計算レベルはすべて HF/4-31G を用いた。

まず、通常の MO 法の枠組みで NBO 基底変換/NEDA 法の開発・実装を行った。NEDA 法では相互作用エネルギーに関する電子的成分を ES, POL, EX, CT 項に加え、軌道の変形に伴う DEF 項の 5 成分に分解することができるため、

$$\Delta E = ES + POL + EX + CT + DEF$$

と表記できる。また同時に、自己エネルギーとして定義される SE 項を考慮し、

$$\Delta E = CORE + EL + CT$$

というように 3 成分への分解も可能である。このとき、

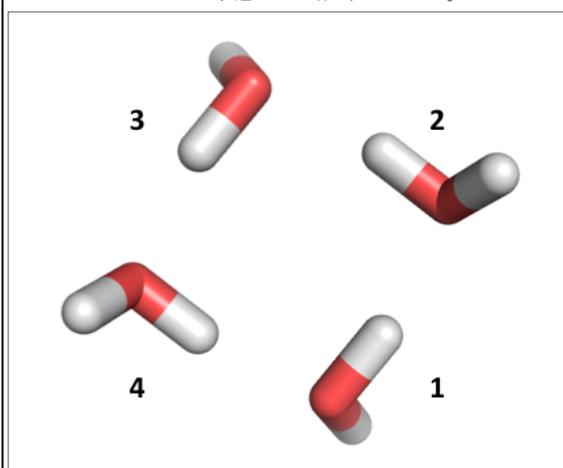
$$EL = ES + POL + SE$$

$$CORE = EX + DEF - SE$$

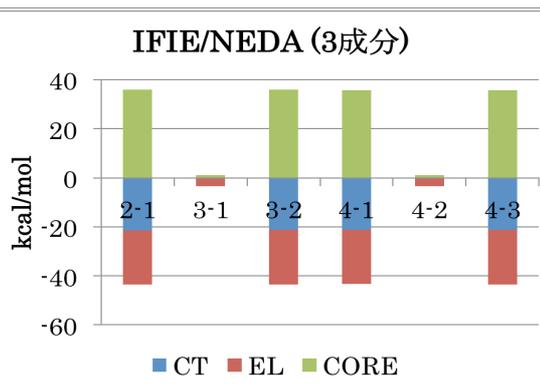
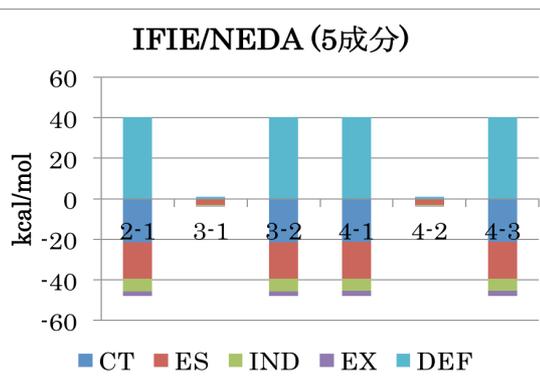
である。参照値となる水二量体の相互作用エネルギー (-6.2 kcal/mol) に対して、これら成分値はそれぞれ、CT = -13.2 kcal/mol、ES = -12.2 kcal/mol、POL = -3.7 kcal/mol、EX = -1.6 kcal/mol、DEF = 24.5 kcal/mol、また EL = -14.1 kcal/mol、CORE = 21.2 kcal/mol を与える。

次に、このように構築された NEDA 解析を FMO 法と融合させ、フラグメント間の相互作用エネルギーである IFIE の分解を試みた。FMO 法では、全フラグメント間でお互いの環境静電ポテンシャルのもと、電子密度を自己無撞着に解いたフラグメントモノマー間の相互作用が IFIE である点が通常の MO 法の相互作用エネルギーと異なる。フラグメントはすでに分極状態にあるため、NEDA 成分の一つである POL 項をより高次の誘起分極相互作用と考えて IND と表記する。

以下に、水四量体に対する FMO 計算の結果を示す。オリジナルの NEDA 解析と同様、ここでは BSSE を考慮した結果である。



周囲の水分子からのポテンシャルの影響を受け、全体としてどの成分も真空中の二量体計算の値と比べ絶対値が強調される傾向にある。このことは、タンパク質をはじめとする生体高分子中でも同様に、適切な環境場の取り込みが重要であることを表している。



また、オリジナルの NEDA 法同様、CT 項が強調された形で分解されるのも本解析手法の特徴になっていることがわかる。

このような FMO/NEDA 法による相互作用エネルギー空間の高解像度化は、古典的には記述不可能な電子的メカニズム (特に電荷移動) を高精度に抽出することで、

- (1) これまで捉えきれなかったリガンド結合メカニズムの解明
- (2) データ解析へ新たな記述子の提供
- (3) 分子力場ベーススコア改良のための雛形の提示

を可能とし、今後様々な応用が期待される。
このことは、次世代インシリコ創薬に向けた重要な基盤技術となるとともに、創薬分野全体に対しても大きなインパクトを持つと考える。

5. 主な発表論文等
なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖山 佳生 (OKIYAMA, Yoshio)

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学
部・研究助手

研究者番号：80536384