

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590051

研究課題名(和文)自由エネルギー変化の線形表現による薬物・タンパク質相互作用エネルギーの超精密予測

研究課題名(英文)HIGH ACCURACY PREDICTION OF DRUG-PROTEIN INTERACTION; LINEAR EXPRESSION BY REPRESENTATIVE ENERGY TERMS

研究代表者

中馬 寛(CHUMAN, Hiroshi)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20304545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：非経験的フラグメント分子軌道法を含む分子科学計算・シミュレーションを用いる自由エネルギー変化の加成性と線形関係に基づく新しいカテゴリーの定量的構造相関解析法Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)の構築・検証と拡張を行った。分散力相互作用、水和エネルギー、エントロピー等の新規の評価法をLERE法に組み込んだ。LEREを幾つかの阻害剤・タンパク質系へ適用し、有用性の検証を順次行い、その結果LEREによる構造活性相関解析が他の方法では得られない電子・原子レベルの情報を与えることを確認した。

研究成果の概要(英文)：We have proposed a novel procedure called the Linear Expression by Representative Energy terms (LERE), and further developed LERE by modifying the dispersion, hydration, entropic energy, and other terms. We applied a novel quantitative structure activity relationship combined with the LERE procedure to several cases of ligands-protein interaction system in order to demonstrate the validity of the LERE procedure. As a result, we confirmed that the procedure provides valuable information which cannot be obtained with any other methods and approaches.

研究分野：医歯薬学

キーワード：創薬理論計算化学

1. 研究開始当初の背景

タンパク質のような生体巨大高分子の機能・活性発現のメカニズム解明は、生物学や化学の基礎科学分野のみならず、生命を対象とする医学、薬学等の応用科学分野で要求されている。ゲノム技術の進展により多くの重要なタンパク質の存在が明らかにされ、それらの立体構造も明らかにされている。立体構造に基づいた創薬のコンピュータ・スクリーニングも行われているが、これらの多くの技術は物理化学的意味が不明確な経験的方法に基づき、創薬等での革新的技術となっていないことが指摘されていた。

2. 研究の目的

セリン(チオール)プロテアーゼ・阻害剤、インフルエンザ・ノイラミニダーゼおよびマトリックスメタロプロテアーゼ・阻害剤、炭酸脱水素酵素・阻害剤等の亜鉛含有タンパク質・阻害剤、グリコーゲンシンセターゼキナーゼ・阻害剤等の系に対して、結合エネルギー、水和エネルギー項等の代表エネルギー項から薬物・タンパク質間の結合全自由エネルギーを求める(Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)) 新規の定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)) 解析法を適用し、電子・原子レベルでの薬物・タンパク質間の相互作用の物理化学的内容を明確にする。

以上の解析 (LERE-QSAR)において従来の非経験的分子軌道法計算と拡張 Born法に基づく水和エネルギー解析では分散相互作用、水和相互作用エネルギー等の評価に解決すべき種々の問題があり、エントロピー項の定量的評価はかなりの困難が伴う問題がある。そこでエントロピー項の評価については熱エンタルピーとエントロピーの間の線形関係(エンタルピー・エントロピー補償則)による簡易的評価を行ってきたが、これに加えた新規の評価方法が必要となる。上記のエネルギー

項の新規の評価法を組み込んだ拡張 LERE-QSAR解析法を幾つかの薬物・タンパク質系に適用し新規 LERE-QSAR解析法および各エネルギー項の妥当性の評価を行う。

3. 研究の方法

阻害剤 - タンパク質間の電子効果が顕著に現れる系に重点を置き、我々が提案している LERE-QSAR 式の構築・改良を行ってきた。方法論の改良として分散相互作用エネルギーの簡易かつ精密評価(新規)、水和相互作用エネルギーの階層の評価(新規)および分子動力学法によるエントロピー評価(Schlitter の準調和近似の導入)などを LERE-QSAR 解析に組み込む。また、従来の LERE-QSAR 解析では主に阻害剤とタンパク質との結合過程(平衡過程)に着目してきたが、反応速度に關与する速度論的過程への拡張を行う。また古典的 QSAR 解析結果と比較から得られる阻害メカニズムの物理化学的解釈を重視した検証を行いつつ、LERE-QSAR 解析法のさらなる適用範囲の拡大を目指す。また LERE と同様に近年提案されている薬物 - タンパク質間の結合全自由エネルギーの精密評価法を検討し、LERE との比較やそれらの一部の手法の LERE-QSAR 解析法への組み込みを検討する。

4. 研究成果

水和エネルギーについては系全体を従来の拡張 Born 法による計算により、阻害剤および阻害剤と近接する部分には非経験的分子軌道法による SCRF (Self-Consistent Reaction Field)法を適用する方法(classical and quantum mechanical hybrid estimation)で従来に比較して信頼できる値が得られることを小分子、阻害剤・タンパク質のモデル系について確認した。分散相互作用エネルギーについては、比較的小分子の超高精度の非経験的分子軌道法によるエネルギーを参照値と

して、それを再現できるdouble sigmoid 型の実効的な分散相互作用エネルギー関数を取り込んだ非経験的分子軌道法 [HF-D_{iq} (Dispersion correction developed by Tokushima-QSAR group)法]を提案した。エントロピー項については長時間の分子動力学計算 (Langevin MD) で得られる原子位置のゆらぎ (分散・共分散行列) に準調和近似を適用することで、阻害剤・タンパク質複合体形成に伴うエントロピー変化をSchlitterの理論式に基づき算出し、抗インフルエンザ剤・ノイラミニダーゼ系等についてエントロピーの計算値が妥当であることを確認した。

上記の方法をセリン (チオール) プロテアーゼ・プロテアーゼ、インフルエンザ・ノイラミニダーゼおよびマトリックスメタロプロテアーゼ・阻害剤、炭酸脱水素酵素・阻害剤等の亜鉛含有タンパク質・阻害剤、グリコーゲンシンセターゼキナーゼ・阻害剤等の系に適用し、その結果、新規 LERE-QSAR解析は統計的精度の向上のみではなく、従来の古典QSAR解析結果との対応したときの物理化学的意味および酵素阻害反応メカニズムからの解釈の妥当性を確認した。

また近年提案されている古典分子動力学法に基づく統計力学的方法、Bennett's acceptance ratio・二重消去法やその簡易法と位置づけられる LIE(Linear Interaction Energy)法を薬物・タンパク質系に適用したとき、それらの結果の妥当性についても検討を行った。本研究終了後に残っている課題は非経験的分子軌道法を薬物・タンパク質系へ適用したときの基底関数の重ね合わせ誤差の新たな評価法の開発等とその妥当性の検証となる。

以上、上記の一連の研究結果を、分散・水和相互作用エネルギー、エントロピー項等の新規評価法を組み込んだ新

規 LERE-QSAR 解析法の構築とその幾つかの興味ある薬物・タンパク質系への応用例を発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

1. Seiji Hitaoka, Hiroshi Chuman, Kazunari Yoshizawa, "QSAR Study on the Inhibition Mechanism of Matrix Metalloproteinase-12 by Arylsulfone Analogues Based on Molecular Orbital Calculations", *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol.13, 2015, pp.793-806. DOI: 10.1039/C4OB01843E
2. Akira Mashima, Masahiro Kurahashi, Katsunori Sasahara, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, "Connecting Classical QSAR and LERE Analyses Using Modern Molecular Calculations, LERE-QSAR (VI): Hydrolysis of Substituted Hippuric Acid Phenyl Esters by Trypsin", *Mol. Info.*, 査読有, Vol.33, 2014, pp.802-814. DOI: 10.1002/minf.201400099
3. Kunihiro Kitamura, Yunoshin Tamura, Tomokazu Ueki, Koji Ogata, Shigeho Noda, Ryutaro Himeno, Hiroshi Chuman, "Binding Free-Energy Calculation is a Powerful Tool for Drug Optimization: Calculation and Measurement of Binding Free Energy for 7-Azaindole Derivatives to Glycogen Synthase Kinase-3 β ", *J. Chem. Inf. Model.*, 査読有, Vol.54, 2014, pp.1653-1660. DOI: 10.1021/ci400719v
4. Tatsusada Yoshida, Akira Mashima, Katsunori Sasahara, Hiroshi Chuman, "A simple and efficient dispersion correction to the Hartree-Fock theory", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol.24, 2014, pp.1037-1042. DOI:10.1016/j.bmcl.2014.01.020

5. Seiji Hitaoka, Hiroshi Chuman, “Revisiting the Hansch-Fujita Approach and Development of a Fundamental QSAR”, *J. Pesticide Sci.*, 査読有, Vol.38, 2013, pp.60-67. DOI:10.1584/jpestics.D12-082
 6. Seiji Hitaoka, Yuto Shibata, Hiroshi Matoba, Akihiro Kawano, Masataka Harada, M Motiur Rahman, Daisuke Tsuji, Takatsugu Hirokawa, Kohji Itoh, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Modeling of Human Neuraminidase-1 and Its Validation by LERE-Correlation Analysis”, *Chem-Bio Informatics Journal*, 査読有, Vol.13, 2013, pp.30-44. DOI:10.1273/cbij.13.30
 7. Tatsusada Yoshida, Seiji Hitaoka, Akira Mashima, Takuya Sugimoto, Hiroshi Matoba, Hiroshi Chuman, “Combined QM/MM(ONIOM) and QSAR Approach to the Study of Complex Formation of Matrix Metalloproteinase-9 with a Series of Biphenylsulfonamides - LERE-QSAR Analysis (V)”, *J. Phys. Chem. B*, 査読有, Vol.116, 2012, pp.10283-10289. DOI: 10.1021/jp305476x
 8. Tatsusada Yoshida, Miho Shimizu, Masataka Harada Seiji Hitaoka, Hiroshi Chuman, “Reassessment of Hammett σ as an effective parameter representing intermolecular interaction energy- links between traditional and modern QSAR approaches”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol.22, 2012, pp.124-128. DOI:10.1016/j.bmcl.2011.11.047
- 〔学会発表〕(計 37 件、うち 13 件の国際学会・招待講演のみ記載)
1. Hiroshi Chuman, “A New Era for Drug Discover: Revisiting Classical QSAR and Seeking New Ones”, Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium 2014 (AHeDD’2014), Conference Hall of Angel Hotel (Chengdu, China), Nov., 11, 2014.
 2. Tatsusada Yoshida, Akira Mashima, Katsunori Sasahara, Hiroshi Chuman, “Estimation of Non-covalent Interactions with a New Efficient Dispersion Corrected HF Approach”, 5th French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, University of Strasbourg (Strasbourg, France), Jun., 30, 2014.
 3. Hiroshi Chuman, “High Precision Prediction of Protein-Ligand Binding Free-Energy Change: Linear Expression by Representative Energy Terms”, 5th French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, University of Strasbourg (Strasbourg, France), Jun., 30, 2014.
 4. 中馬寛, “生体分子科学計算と定量的構造活性相関”, 第 41 回生体分子討論会, 九州大学西新プラザ (福岡県福岡市), 6 月 6 日, 2014.
 5. Hiroshi Chuman, “Linear Expression by Representative Energy Terms: a Novel QSAR Procedure Using Theoretical Computations on Protein-Ligand Complexes”, International Symposium on Compound Design Technology, 英国総領事館 (大阪府大阪市), 3 月 21 日, 2014.
 6. Hiroshi Chuman, “Linear Expression by Representative Energy Terms: a Novel QSAR Procedure Using Theoretical Computations on Protein-Ligand Complexes”, International Symposium on Compound Design Technology, 英国大使館 (東京都千代田区), 3 月 20 日, 2014.
 7. Tatsusada Yoshida, Akira Mashima, Katsunori Sasahara, Yuto Shibata, Masahiro Eguchi, Seiji Hitaoka, and Hiroshi Chuman, “Estimation of Non-covalent Interactions with a New Efficient Dispersion Corrected

- HF Approach”, CMTPI2013 (the 7th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources), Grand Hilton Hotel (Seoul, Korea), Oct., 10, 2013.
8. Hiroshi Chuman, “Linear Expression by Representative Energy Terms: A Novel QSAR Procedure Using Theoretical Computations on Protein-Ligand Complexes”, CMTPI2013 (the 7th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources), Grand Hilton Hotel (Seoul, Korea), Oct., 9, 2013.
9. 中馬寛, “大規模分子科学計算を用いる定量的構造活性相関；自由エネルギー変化の線形表現に基づくリガンドータンパク質結合自由エネルギー変化の超精密予測”, 新学術領域研究天然ケミカルバイオロジー地区ミニシンポジウム, 千葉大学薬学部 120 周年記念講堂 (千葉県千葉市), 9 月 10 日, 2013.
10. 中馬寛, “自由エネルギー変化の線形表現に基づくリガンドータンパク質結合自由エネルギー変化の超精密予測”, 構造活性相関フォーラム 2013, 理化学研究所横浜研究所交流棟ホール (神奈川県横浜市), 7 月 28 日, 2013.
11. 中馬寛, “自由エネルギー変化の代表エネルギー項による線形表現を用いた定量的構造活性相関解析の構築とその応用表現”, 構造生物応用研究会, アークホテル仙台通り (宮城県仙台市), 5 月 17 日, 2013.
12. 中馬寛, “New Starting Points toward Construction of Fundamental QSAR : Wonderful Gifts from Hansch and Fujita”, Hansch—藤田法 50 周年記念シンポジウム, 京都大学芝蘭会館稲盛ホール (京都

府京都市), 8 月 25 日, 2012.

13. 比多岡清司, 吉田達貞, 中馬寛, “ノイラミニダーゼ・阻害剤の結合相互作用エネルギーの非経験的分子軌道法による定量構想活性相関解析 (LERE-QSAR)”, エミール研究会, コーピン京都 (京都府京都市), 6 月 8 日, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中馬 寛 (CHUMAN, Hiroshi)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・教授
研究者番号：20304545

(3) 連携研究者

吉田 達貞 (YOSHIDA, Tatsusada)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・助教
研究者番号：80527557