

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06615

研究課題名(和文) エントロピー変化に依存しない新規自由エネルギー変化予測手法の開発

研究課題名(英文) Development of novel free energy change prediction method independent of entropy change

研究代表者

川下 理日人 (Kawashita, Norihito)

近畿大学・理工学部・准教授

研究者番号：00423111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：薬の開発には膨大な費用と期間が必要であり、その効率化が強く求められている。本研究では、その効率化を目指して、コンピュータを利用した化合物の自由エネルギー変化(どの程度強く標的と相互作用するか)の指標の1つの予測手法を考案し、その適用範囲の検証を行った。本研究では、HIVプロテアーゼなどについて検討した。まず、コンピュータにより得られた計算値と既知の実験値とを比較し、この予測手法が適用できるかを検討した。その結果、化合物を適切な基準で分類することで、適用可能性が示された。次に、計算結果から予測式を構築したところ、まずまずの誤差範囲で自由エネルギー変化の予測を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化合物がどの程度強く薬の標的と相互作用するか)の指標の1つである自由エネルギー変化の予測は非常に困難であることがわかっている。本手法は、これまでの手法とは異なり、計算が困難な情報を計算することなく自由エネルギー変化を予測できることが特徴である。さらなる利点として、一度良い予測式が得られれば、大幅な実験データの増加が得られない限り、同じ系においてはこれを引き続き使用して予測できることにある。それゆえ、本手法は非常に強力な阻害剤探索ツールとなる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：The development of drugs requires an enormous amount of cost and time, and there is a strong need to improve the efficiency of drug development. In this study, we devised a computer-based method for predicting the free energy change of a compound (one of the indicators of how strongly it interacts with its target) and verified its applicability in order to improve its efficiency. In this study, HIV protease and other complexes were examined. First, we compared the calculated values obtained by computer with known experimental values to examine the applicability of this prediction method. The results showed the applicability of the method by classifying compounds according to appropriate criteria. Next, we constructed a prediction equation from the calculation results, and were able to predict the free energy change within a reasonable error range.

研究分野：計算化学、分子設計学

キーワード：分子設計 エントロピー 自由エネルギー フラグメント分子軌道法 ドッキングシミュレーション
機械学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生命活動において、蛋白質間相互作用 (Protein-protein Interaction: PPI) はシグナル伝達や免疫応答などに関与する重要な役割を果たしており、この相互作用の進展・破たんにより、癌をはじめとした種々の疾病が発症する。よって、この相互作用を阻害することができれば、有用な薬剤を見出すことが可能となるが、標的となる莫大な相互作用と比較して、それらに対する低分子阻害剤の例は現在でも多いとはいえ、低分子阻害剤による PPI 阻害剤の開発は魅力的な創薬標的となっている。

低分子による PPI 阻害剤の探索には、蛋白質間の相互作用を解析して相互作用に重要な残基 (ホットスポット) を同定し、その部位を中心に分子を設計する必要がある。ところが、酵素阻害剤などの通常の低分子創薬とは異なり、蛋白質間相互作用はその範囲や様式が系により様々であることが困難な創薬標的たる問題の一つとなっている。

蛋白質の阻害薬探索においては、コンピュータ上でタンパク質に対して種々の配座のリガンドを結合させるドッキングシミュレーションが頻用されている。しかしながら、ドッキングシミュレーションで予測される結合自由エネルギーは主として静的な相互作用を評価しているため、エントロピーが考慮されておらず、強力な活性を有する阻害剤の結合自由エネルギーを確度高く予測することは困難であった。特に、相互作用面が広い系では、エントロピーの効果が非常に大きくなるため、結合自由エネルギーの予測がさらに困難であった。

最近、申請者らは分子をアミノ酸ごとのフラグメントに分割して分子軌道計算を行う、フラグメント分子軌道 (FMO: Fragment Molecular Orbital) 法を用いて得られたフラグメント間相互作用エネルギー (Inter-fragment Interaction Energy: IFIE) を利用して、エントロピー変化 ($T\Delta S$) を考慮しない結合自由エネルギー変化 (ΔG) の予測法を考案した。本法を FimH 阻害剤の系に適用したところ、予備検討の 7 化合物について、予測誤差が 0.44 kcal/mol と、良い予測を示すことができた。

フラグメント分子軌道法において得られる IFIE は、蛋白質とリガンドの親和性を静的な状態で計算するため、理想的にはエンタルピー変化 (ΔH) との相関が高いと考えられる。また、 ΔH と $T\Delta S$ についてはエンタルピー-エントロピー補償則が成り立ち、高い相関を有することが以前より知られていることから、 ΔH を高精度で予測することができれば、補償則と組み合わせることにより、FMO による IFIE のみを利用して ΔG の予測も可能になり、従来とは異なる角度からの ΔG 予測手法になり得ると考えた。

これまで、 ΔG の予測を行う研究については多く行われてきているが、 ΔG を計算するには、 $T\Delta S$ を考慮することが必須であるため、主に MP-CAFEE 法など、分子動力学法を利用した計算が良く利用されている。MP-CAFEE 法では一部の系について高い予測精度を示すものの、系によっては相関が得られない系も存在する。よって、本研究が首尾よく成功すれば、これらの手法を補完にもなると考えている。

本手法は、これまで ΔG 予測に重要な位置を占める $T\Delta S$ を補償則により ΔH として表現することで、 $T\Delta S$ の情報を直接用いずに ΔG の予測をすることが特徴である。また、さらなる利点として、定量的構造活性相関における予測式と同様に、一度良い相関式が得られれば、大幅な実験データの増加が得られない限り、これを引き続き使用して予測できることにある。それゆえ、本手法が適用可能な系においては、非常に強力な阻害剤探索ツールとなる可能性を秘めている。さらに、本法は IFIE と ΔH との相関が高いという条件を必要とするが、各複合体における $T\Delta S$ によらず予測できることから、一部の蛋白質間相互作用系のように、 $T\Delta S$ の寄与が非常に大きく、これまで化合物の探索が困難であった系についても、予測が可能になると考えている。

2. 研究の目的

本研究では先述の ΔG 予測手法の適用範囲を拡大し、最終的には $T\Delta S$ の寄与が大きく、阻害剤の活性予測が困難な系においても適用可能かどうかを検証する。これにより、これまで探索困難であった蛋白質間相互作用系における効率的な阻害剤探索に貢献することが目的となる。

これを達成するため、まずは FMO 計算により得られる IFIE を利用して、本法による ΔG (または関連するパラメータ) 予測がどの程度予測可能かを検討する。検討を重ねることで、本手法がどのような系で適用可能か、どのような系では適用が困難であるのか、問題点を明らかにする。その後、種々の系に本手法を適用し、どの程度の精度で予測可能かを検討する。

本研究が首尾良く達成できれば、低分子による PPI 阻害剤探索に有用な情報を与えるだけでなく、トレーニングデータさえあれば PPI 解析にも利用可能である。これが実現すればより精度の良い PPI 阻害剤の予測が可能となるため、より広範な PPI 阻害薬開発への寄与だけでなく、疾患や副作用の発生機序が未解明であった PPI の発見ならびに未知の蛋白質間相互作用がもたらす生命現象の解明などにも利用可能となろう。

3. 研究の方法

本研究の目的は、FMO 計算により得られる IFIE と、エントロピー-エンタルピー補償則を利用することで、 $T\Delta S$ を用いることなく阻害剤と蛋白質間の ΔG を予測する手法の開発である。その前段階として、FMO 計算による IFIE と ΔH との間に高い相関関係を有する必要があることから、種々の阻害剤-蛋白質間複合体系における阻害剤の ΔH と IFIE との間にどの程度の相関があるかを検証する必要がある。本研究では、1) および 2) にて、本法の適用範囲の検証を行うとともに、その展開も見据えて 3) および 4) の検討も合わせて行った。

(1) HIV プロテアーゼ系での検討

蛋白質構造データベース (PDB) から、文献に報告されている HIV プロテアーゼとその阻害剤複合体の構造を 23 個取得し、DiscoveryStudio Viewer、MOE を用いて構造修正を行った。複合体にはアンブレナビル、ネルフィナビル、ダルナビル、サキナビルが含まれており、構造最適化の分子力場として CHARMM を用いた。計算機はスーパーコンピュータ「京」を、ソフトウェアに ABINIT-MP を使い、MP2/6-31G 並びに MP2/6-31G* の計算レベルの下、計算を実施した。計算によって得られた蛋白質-阻害剤間の IFIE の和である IFIE-sum と文献中の ΔH との相関を求め、これらの間にどの程度の相関関係が成立しているかを検討した。さらに、ここから IFIE-sum と ΔG の関係式を構築し、計算値と実験値との相関および実験値との誤差について検証した。

(2) ヒト炭酸アンヒドラーゼ系での検討

次なる検討として、PDB から、ヒト炭酸アンヒドラーゼ-阻害剤複合体 25 構造 (Isoform II : 12 構造、VII : 8 構造、VIII : 5 構造) をダウンロードし、MOE による構造修正と構造最適化を行った。計算機はスーパーコンピュータ「京」(理研)、FX100 (名大)、Oakforest-PACS (東大) を、ソフトウェアに ABINIT-MP (Openver.1 Rev.15) を使い、MP2/6-31G 並びに MP2/6-31G* の計算レベルの下、計算を実施した。得られた蛋白質-阻害剤間の IFIE-sum と文献中の実験値 (ΔH) との相関を計算した。さらに、ここから IFIE-sum と ΔG の関係式を構築し、計算値と実験値との相関および実験値との誤差について検証した。

(3) アルデヒド還元酵素系での検討

アルデヒド還元酵素 (AKR) の 1 つである AKR1B10 および AKR1C3 に着目した。AKR1B10 は AKR1B1 と 71% の相同性を持つことから、活性の強いものは AKR1B10 に対する選択性が低く、選択性の高い阻害剤は阻害活性が低い。また、AKR1C3 についても AKR1C1, C2, C4 と 84% 以上の高い相同性を持っており、交差阻害による副作用が起こる可能性がある。そこで、AKR1B10 と AKR1C3 の強力な選択性のある阻害剤の探索を目的に、スーパーコンピュータ「富岳」を用いて、AKR1B10、AKR1B1、AKR1C3、AKR1C2 阻害剤複合体の FMO 計算と分子動力学 (MD) シミュレーションを行った。

PDB から AKR1B10 阻害剤複合体を 12 種類、AKR1B1 阻害剤複合体を 3 種類、AKR1C3 阻害剤複合体を 13 種類、AKR1C2 阻害剤複合体を 4 種類ダウンロードし、MOE により構造修正、最適化を行った。また、MOE Dock を用いて PDB に登録のない AKR1B1 阻害剤複合体および AKR1C2 阻害剤複合体の構造を作成した。

これらの構造について GROMACS を用いて平衡化後に 100 ns の MD シミュレーションを実行した。そこから、10 ns ごとに 1 個ずつ計 10 個の構造を各複合体で取得し、その全てに対し FMO 計算を行った。FMO 計算には理化学研究所の「富岳」を、ソフトウェアは ABINIT-MP open rev22 を使い、MP2/6-31G* の計算レベルで計算を実施した。

AKR1B10 と AKR1B1、AKR1C3 と AKR1C2 の実験値 (IC_{50}) が文献に記載されている構造について、FMO 計算によって得られた各残基と阻害剤の IFIE と PIEDA (Pair Interaction Energy Decomposition Analysis) から、阻害剤に応じた選択性について解析を行った。

(4) 機械学習による IFIE を用いた活性予測

FMO 法は、構造のわずかなずれに伴い、静電相互作用などの相互作用エネルギーが大きく変化する。よって、X 線結晶構造などの静的な構造を用いた際は、側鎖の配座や水素原子の向きなどにより、計算値と実験値との相関に大きく影響することがわかっている。そこで、その影響を解消可能な検討の 1 つとして、機械学習による MAPK14 阻害剤複合体の PIEDA により得られた各成分分解値から阻害活性値 IC_{50} の予測モデル構築を行った。

FMO 法により得られた計算結果のデータベースである FMO DB から MAPK14 阻害剤複合体の PIEDA の成分値 (DI : 分散相互作用エネルギー、ES : 静電相互作用エネルギー、CT+mix : 電荷移動相互作用エネルギー、EX : 交換反発相互作用エネルギー) および MAPK14 に対する阻害活性値 IC_{50} を取得した。PIEDA の成分分解値を説明変数、 pIC_{50} を目的変数として、XGBoost を用いて阻害活性値の予測モデルを構築した。構築したモデルの評価指標にはモデルの精度を示す決定係数 (R^2) と予測誤差を示す RMSE を用いた。

4. 研究成果

(1) HIV プロテアーゼ系での検討結果

ΔG 予測を行う前段階として、HIV プロテアーゼ阻害剤の系を用いて、阻害剤と蛋白質との相互作用エネルギーの和である IFIE-sum と ΔH との間の相関を計算した。その結果、両者の間に $R^2=0.5326$ という相関が得られた。結果を詳細に確認したところ、各阻害剤の電荷によって IFIE-sum の結果が大きく変化した。そこで、阻害剤の電荷が 0 のものと +1 のものとに分類し、再度相関を確認すると、+1 の電荷を有する阻害剤複合体で $R^2=0.8071$ というさらに良好な相関が得られた。すなわち、阻害剤分子全体の電荷はフラグメント間相互作用エネルギーに大きな影響を与えることがわかった。よって、電荷の異なる阻害剤複合体の系においては、電荷ごとに阻害剤を分類することで、より良好な相関が得られると考えられる。

この結果をもとに、電荷が 0 である HIV プロテアーゼ阻害剤複合体 12 個に関する IFIE-sum と ΔH 間との相関式を構築した。さらにそこから ΔG の予測式を作成し、実験値との相関およびその誤差に関して検討した。まず、全体をまとめて計算したところ、計算によって得られた蛋白質-阻害剤間の IFIE-sum と文献中の ΔH の相関係数は全体で $R^2=0.53$ と中程度の相関であった。そこで、阻害剤をアンプレナビル、ネルフィナビル、ダルナビルからなる group 1 とアタザナビル、サキナビルの group 2 の 2 つに分割して相関を再計算したところ、group 1 の相関は $R^2=0.86$ 、group 2 の相関は $R^2=0.96$ となった。これらの関係を用いて、 ΔH を IFIE-sum の関数とする予測式を作成した。また、 ΔH と $T\Delta S$ との相関係数は $R^2=0.98$ であったため、 $T\Delta S$ を ΔH の関数として予測式を作成した。これらより、 ΔG を IFIE-sum により予測する式を作成、評価した。

阻害剤全体での予測結果は、実験値と予測値との相関係数が $R^2=0.30$ 、予測値と実験値との 2 乗平均誤差 (RMSE) が 1.39 であった。Group 1 については、実験値と予測値との相関係数が $R^2=0.77$ 、予測値と実験値との RMSE が 1.18 kcal/mol であった。Group 2 については、実験値と予測値との相関係数が $R^2=0.88$ 、予測値と実験値との平均 RMSE が 1.12 kcal/mol であった。この結果より、Group 1, 2 のように相関の強い阻害剤ごとに適切に分類し、実験値との相関を高くすることで、IFIE-sum による ΔG の予測可能性を示すことができた。

(2) ヒト炭酸アンヒドラーゼ系での検討結果

先述の ΔG 予測法をさらに展開すべく、ヒト炭酸アンヒドラーゼ阻害剤系における、IFIE と ΔH との相関から予測式構築を行った。

FMO 計算で得られた IFIE-sum と ΔH との相関を計算したところ、全複合体との相関は $R^2=0.0036$ 、アイソフォーム毎の相関はそれぞれ Isoform II で $R^2=0.0061$ 、Isoform VII で $R^2=0.0137$ 、Isoform VIII で $R^2=0.0002$ であった。そこで、残基毎の IFIE を用いて ΔH との相関を計算した。その結果、Isoform II では $R^2=0.473$ (Phe131)、Isoform VII では $R^2=0.564$ (Leu197)、Isoform VIII では $R^2=0.7256$ (Val202) であった。この結果を用いてそれぞれのアイソフォーム毎での ΔH と $T\Delta S$ の回帰式を構築し、全通りの ΔG を予測すると、予測値と実験値との誤差が Isoform II では平均 3.36 kcal/mol、Isoform VII では平均 2.90 kcal/mol、Isoform VIII では平均 2.42 kcal/mol であった。よって、ヒト炭酸アンヒドラーゼ阻害剤系ではアイソフォーム毎に分類することで、 ΔG の予測が可能であることが分かった。

(3) アルデヒド還元酵素系での検討結果

計算の結果、AKR1B10 では Trp21 と阻害剤間の π - π 相互作用、Val48 と阻害剤間の CH- π 相互作用、Tyr49 と阻害剤間の π - π 相互作用が選択性に参与していると示唆された。さらに、His111 と阻害剤間の水素結合も選択性に参与していると示唆された。そのため、Trp21, Val48, Tyr49 の 3 残基との分散相互作用および His111 との水素結合を形成するような構造を導入することで、選択性の高い新規阻害剤を作成できると考えられる。

AKR1C3 では Phe306 と阻害剤間の π - π 相互作用、Phe311 と阻害剤間の π - π 相互作用が選択性に参与していると示唆された。そのため、Phe306, Phe311 と分散相互作用をするような芳香環などを導入することで選択性の高い新規阻害剤の探索につながるものと期待できる。

(4) 機械学習による IFIE を用いた活性予測の結果

XGBoost を用いた学習の結果、訓練データで $R^2=0.87$ 、RMSE=0.35、検証データで $R^2=0.84$ 、RMSE=0.35 という良好な予測を示した。さらに、テストデータに対しても、 $R^2=0.85$ 、RMSE=0.39 と良好な予測を示した。予測モデルで特徴量の重要度を算出した結果、予測において重要な特徴量は分散相互作用エネルギーであった。よって、本系ではこれらの残基の分散相互作用エネルギーを最適化することにより、活性予測に適用できるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takaba Kenichiro, Watanabe Chiduru, Tokuhisa Atsushi, Akinaga Yoshinobu, Ma Biao, Kanada Ryo, Araki Mitsugu, Okuno Yasushi, Kawashima Yusuke, Moriwaki Hiroto, Kawashita Norihito, Honma Teruki, Fukuzawa Kaori, Tanaka Shigenori	4. 巻 43
2. 論文標題 Protein-ligand binding affinity prediction of cyclin dependent kinase 2 inhibitors by dynamically averaged fragment molecular orbital based interaction energy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 1362 ~ 1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Kazuki, Watanabe Chiduru, Honma Teruki, Tian Yu-Shi, Kawashima Yusuke, Kawashita Norihito, Fukuzawa Kaori, Takagi Tatsuya	4. 巻 94
2. 論文標題 Computational <i>ab initio</i> interaction analyses between neutralizing antibody and SARS-CoV-2 variant spike proteins using the fragment molecular orbital method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1794 ~ 1798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Kazuki, Watanabe Chiduru, Honma Teruki, Tian Yu-Shi, Kawashima Yusuke, Kawashita Norihito, Takagi Tatsuya, Fukuzawa Kaori	4. 巻 12
2. 論文標題 Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 4059 ~ 4066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c00663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takaya Daisuke, Watanabe Chiduru, Nagase Shunpei, Kamisaka Kikuko, Okiyama Yoshio, Moriwaki Hiroto, Yuki Hitomi, Sato Tomohiro, Kurita Noriyuki, Yagi Yoichiro, Takagi Tatsuya, Kawashita Norihito, Takaba Kenichiro, Ozawa Tomonaga, Takimoto-Kamimura Midori, Tanaka Shigenori, Fukuzawa Kaori, Honma Teruki	4. 巻 61
2. 論文標題 FMODB: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 777 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c01062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 瀬川颯、川下理日人
2. 発表標題 機械学習を用いたp38MAPキナーゼの阻害活性予測
3. 学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田一真、板垣あい、川下理日人
2. 発表標題 計算科学によるSMAD4バリエーションに対する相互作用エネルギーの解析
3. 学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮嶋起徳、上村みどり、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いた安定化剤導入時の14-3-3とパートナータンパク質の相互作用解析
3. 学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡山友樹、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いたBACE1と阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊丹すず、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いたIL-6と抗体間の相互作用解析
3. 学会等名 第50回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuuki Okayama, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Comparison of conformer models in PDB structure using Fragment Molecular Orbital Method
3. 学会等名 CBI学会 2022大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuma Harada, Ai Itagaki, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Analysis of interaction energies for SMAD4 variants by computational science
3. 学会等名 CBI学会 2022大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsunori Miyajima, Midori Takimoto-Kamimura, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction analysis of 14-3-3 and p53 using fragment molecular orbital method
3. 学会等名 CBI学会 2022大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikari Yoshimoto, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction analysis of AKR1C3-inhibitor complexes using fragment molecular orbital method and molecular dynamics simulation
3. 学会等名 CBI学会 2021大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉本耀、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法および分子動力学シミュレーションによる AKR1B10複合体の相互作用解析
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西條航、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いた SARS-CoV Mproと阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相坂奈々美、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いた SARS-CoV-2と抗体の相互作用解析
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 時松和佳菜、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いた Menin-阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第49回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Okayama, Atsushi Matsuura, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction Analysis between HIV gp120 and the Antibodies by Fragment Molecular Orbital Method
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsunori Miyajima, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction Analysis between Hel and HyHel10 by fragment molecular orbital method
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuma Harada, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction analysis of Ebola Virus VP35 with inhibitors using Fragment Molecular Orbital Method
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikari Yoshimoto, Norihito Kawashita
2. 発表標題 Interaction analysis of AKR1B10-inhibitor complexes using fragment molecular orbital method
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norihito Kawashita, Yu-Shi Tian, Tatsuya Takagi
2. 発表標題 Correlation analysis of FimH complex calculation by FMO calculation and experimental results
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富士寛文、川下理日人
2. 発表標題 14-3-3と阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本耀、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法によるAKR1B10複合体の相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田一真、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法によるエボラウイルスVP35と阻害剤との相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室谷百香、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法によるXIAPと阻害剤の相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡山友樹、川下理日人
2. 発表標題 PLS回帰を用いたHIV-1 gp120と抗体17bの相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮嶋起徳、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いたHEL/HyHEL-10相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊一樹、川嶋裕介、福澤薫、渡邊千鶴、本間光貴、田雨時、川下理日人、高木達也
2. 発表標題 MO計算を用いたSARS-CoV-2のRBD-中和抗体間の相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 板東竜也、川下理日人
2. 発表標題 MDM2と阻害剤のフラグメント分子軌道法を用いた相互作用解析
3. 学会等名 第48回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富士寛文、川下理日人
2. 発表標題 Interaction analysis of HIV protease-inhibitor complex by fragment molecular orbital method
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富士寛文、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法を用いた HIVプロテアーゼ阻害剤複合体における結合自由エネルギーの予測
3. 学会等名 第47回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Fuji, Norihito Kawashita
2. 発表標題 PREDICTION OF FREE ENERGY BY DOCKING SIMULATION USING INTER-FRAGMENT INTERACTION ENERGIES.
3. 学会等名 BPS2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦敦、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法によるHIVと抗体との相互作用解析
3. 学会等名 第46回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富士寛文、川下理日人
2. 発表標題 フラグメント間相互作用エネルギーによる自由エネルギー変化予測の検証
3. 学会等名 第46回構造活性相関シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norihito Kawashita, Naoto Motoyama, Tian Yu-Shi, Hiroto Mori, Tatsuya Takagi
2. 発表標題 Interaction Analysis between MDM2 and Its Inhibitors by Fragment Molecular Orbital Method
3. 学会等名 5th International Symposium of Medicinal Sciences, 139th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (Editor) Yuji Mochizuki, Shigenori Tanaka, Kaori Fukuzawa	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 627
3. 書名 Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method: Enhanced Performance and Applicability	

〔産業財産権〕

〔その他〕

FMO創薬コンソーシアム https://fmodd.jp/ 近畿大学理工学部生命科学科 計算生命科学研究室 http://www.life.kindai.ac.jp/~nkawashita/ 近畿大学 教員・研究員紹介 川下理日人 https://www.kindai.ac.jp/science-engineering/education/teachers/detail/04_kawashita_norihito.html

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------