

機関番号:16101

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008~2010

課題番号:20590036

研究課題名(和文) 疎水相互作用を取り入れた薬物分子—タンパク質の相互作用の理論
・計算解析と応用研究課題名(英文) THEORETICAL AND COMPUTATIONAL ANALYSES OF DRUG-RECEPTOR
INTERACTION CONSIDERING HYDROPHOBIC INTERACTION

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

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てリガンド・タンパク質間相互作用エネルギーを算出し、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(QSAR)法 Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)の提案・構築・検証を行った。LERE を新規定量的構造活性相関解析(LERE-QSAR)法として幾つかの阻害剤・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-QSAR 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 Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) involving molecular calculations such as Fragment Molecular Orbital one, and applied this procedure (Linear Expression by Representative Energy terms; LERE) 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 can not be obtained with any other methods.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:物理系薬学

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

HIV-1-PR(プロテアーゼ)ー環状ウレア型阻害剤、炭酸脱水酵素等の亜鉛含有タンパク質ー阻害剤、ノイラミニダーゼー抗インフルエンザ剤の系に FMO 法を適用し、それらの相互作用エネルギーのフラグメント間相互作用エネルギー、電荷移動量および「疎水相互作用項」を用いた定量的構造活性相関 (QSAR)解析から、電子・原子レベルでの相互作用の物理化学的内容を明らかにする。

以上の解析において、分子軌道法計算は疎水相互作用を含めた相互作用自由エネルギーの絶対値は評価が困難であることの認識は重要であり、一連の構造類縁化合物についての相互作用エネルギー差として評価し、実測結合エネルギー値と疎水相互作用エネルギー以外の計算エネルギー(エンタルピー)値との比較から疎水相互作用エネルギー項の寄与を定量的に見積もる。

3. 研究の方法

研究期間中、リガンドとタンパク質間の疎水相互作用と電子効果が顕著に現れる金属含有タンパク質に焦点を置き、我々が提案した LERE-QSAR 式の構築・改良と対応する阻害剤・タンパク質系の適用・検証を互いにリンクさせて進める。研究期間の前半は構造多様性 (structural diversity)の比較的低い阻害剤セットについて古典的 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、後半は古典的 QSAR 解析が困難とな

る structural diversity が比較的高い阻害剤セットを解析対象とし、LERE-QSAR 式の適用範囲の拡大を目指す。

4. 研究成果

疎水相互作用の指標として用いられている化合物の分配係数 $\log P$ に関する理論計算結果に基づき、疎水相互作用を考慮した薬物ー受容体相互作用エネルギーを表す一般理論モデル式を構築した。HIV-1プロテアーゼ・阻害剤、炭酸脱水酵素・阻害剤、ノイラミニダーゼ・抗インフルエンザ剤間等の相互作用についての阻害活性値を一般Born式 / 接触表面積 (GB/SA)による疎水相互作用・水和エネルギー項とフラグメント型非経験的分子軌道法 (FMO) 計算による複合体の結合エネルギー項からなる線形式を構築し、従来の古典的定量的構造活性相関解析法に比較を行い、本方法の優位性を検証・確認した。

以上の結果から、阻害剤と標的酵素の特定アミノ酸残基との電子的相互作用および疎水相互作用エネルギーが全体の結合エネルギーを支配していること、両者がほぼ実測の結合自由エネルギー変化と線形であること、さらに阻害剤が同族体の場合においては配座エントロピー項などこれら以外のエネルギー項も疎水相互作用あるいは結合エネルギーと線形であること等を明らかにした。この他に、上記の方法と手順によって、ノイラミニダーゼとタミフル等の抗インフルエンザ剤の相互作用解析、フラボノイド等フェノール化合物のラジカル補足活性等の電子・原子レベルの定量的構造活性相関解析を行った。

上記の一連の研究結果を、疎水相互作用を取り込み、かつ非経験的分子軌道法計算に基づいた新しい定量的構造活性相

関法として発表した。

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 12 件)

- 1) Tatsusada Yoshida, Koji Hirozumi, Masataka Harada, Seiji Hitaoka, and Hiroshi Chuman, “Density Functional Theory Study of Hydrogen Atom Abstraction from a Series of *para*-Substituted Phenols: Why is the Hammett ρ^+ Constant Able to Represent Radical Reaction Rates?”, *J. Org. Chem.*, 査読有, in press, 2011.
- 2) Yohei Munei, Kazunori Shimamoto, Masataka Harada, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Correlation Analyses on Binding Affinity of Substituted Benzenesulfonamides with Carbonic Anhydrase Using Ab Initio MO Calculations on Their Complex Structures (II)”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有, Vol.21, No.1, 2011, pp.141-144.
- 3) Seiji Hitaoka, Masataka Harada, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Correlation Analyses on Binding Affinity of Sialic Acid Analogues with Influenza Virus Neuraminidase-1 Using ab Initio MO Calculations on Their Complex Structures”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 査読有, Vol.50, No.10, 2010, pp.1796-1805.
- 4) Tatsusada Yoshida, Yohei Munei, Seiji Hitaoka, Hiroshi Chuman, “Correlation Analyses on Binding Affinity of Substituted Benzenesulfonamides with Carbonic Anhydrase Using ab Initio MO Calculations on Their Complex Structures”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 査読有, Vol.50, No.5, 2010, pp.850-860.
- 5) Seiichiro Ten-no, Jaewoon Jung, Hiroshi Chuman, Yukio Kawashima, “Assessment of Free Energy Expression in RISM Integral Equation Theory: Theoretical Prediction of Partition Coefficients Revisited”, *Molecular Physics*, 査読有, Vol.108, 2010, pp.327-332.
- 6) Tatsusada Yoshida, Fujita, Toshio, Hiroshi Chuman, “Novel Quantitative Structure-Activity Studies of HIV-1 Protease Inhibitors of the Cyclic Urea Type Using Descriptors Derived from Molecular Dynamics and Molecular Orbital Calculations”, *Current Computer-Aided Drug Design*, 査読有, Vol.5, No.1, 2009, pp.38-55.
- 7) Tatsusada Yoshida, Yoshito Kadota, Seiji Hitaoka, Eri Kori, Hiroshi Chuman, “Expression and Molecular Dynamics Studies on Effect of Amino Acid Substitutions at Arg344 in Human Cathepsin A on the Protein Local Conformation”, *BBA-Proteins Proteomics*, 査読有, Vol.1794, 2009, pp.1693-1699.
- 8) Daisuke Itokawa, Aiko Yamauchi, Hiroshi Chuman, “Quantitative Structure-Activity Relationship for Inhibition of CYP2B6 and CYP3A4 by Azole Compounds - Comparison with Their Binding Affinity”, *QSAR Comb. Sci.*, 査読有, Vol.28, No.6-7, 2009, pp.629-639.
- 9) Hiroshi Chuman, “Toward basic understanding of the partition coefficient log P and its application in QSAR”, *SAR and QSAR in Environmental Research*, 査読有, Vol.19, 2008, pp.71-79.
- 10) Tatsusada Yoshida, Kenji Yamagishi, Hiroshi Chuman, “QSAR Study of Cyclic Urea Type

HIV-1 PR Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex with HIV-1 PR”, *QSAR & Combinatorial Science*, 査読有, Vol.27, No.6, 2008, pp.694-703.

- 11) Yuko Shiba, Takashi Kinoshita, Hiroshi Chuman, Yutaka Taketani, Eiji Takeda, Yoji Kato, Michitaka Naito, Kyuichi Kawabata, Akari Ishisaka, Junji Terao, Yoshichika Kawai, “Flavonoids as Substrates and Inhibitors of Myeloperoxidase : Molecular Actions of Aglycone and Metabolites”, *Chemical Research in Toxicology*, 査読有, Vol.21, No.8, 2008, pp.1600-1609.
- 12) Noriaki Okazaki, Ryoji Asano, Takashi Kinoshita, Hiroshi Chuman, “Simple computational models of type I / type II cells in Fas signaling-induced apoptosis”, *Journal of Theoretical Biology*, 査読有, Vol.250, No.4, 2008, pp.621-633.

[学会発表] (計 37 件、うち 13 件の国際学会のみ記載)

- 1) Yohei Munei, Seiji Hitaoka, Kazunori Shimamoto, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “A Novel QSAR Procedure Using Full Ab Initio MO Calculations on Ligand-Protein Complexes: Carbonic Anhydrase with Substituted Benzenesulfonamides”, The Second Decennial Meeting between Seoul National University and the University of Tokushima, Awaji, Dec. 23, 2010.
- 2) Seiji Hitaoka, Hiroshi Matoba, Eri Kori, Masataka Harada, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Correlation Analyses on Binding Affinity of Sialic Acid Analogues with Influenza Virus Neuraminidase-1 Using Ab Initio MO Calculations on Their Complex Structures”, Asia Hub for e-Drug

Discovery Symposium(AHeDD) 2010, Seoul, Korea, Dec. 18, 2010.

- 3) Seiji Hitaoka, Masataka Harada, Eri Kori, Hiroshi Matoba, Satoshi Kitao, Motiur Md. Rahman, Tatsusada Yoshida, Daisuke Tsuji, Takatsugu Hirokawa, Kouji Itou, Hiroshi Chuman, “Molecular Modeling of Human Neuraminidase-1: Structure-Activity Relation of Sialic Acid Analogs against Neuraminidases as Validation of Modeling”, Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium (AHeDD)2010, Seoul, Korea, Dec. 18, 2010.
- 4) Hiroshi Chuman, “Toward a New Age of Quantitative Structure-Activity Relationship: Linear Expression by Representative Energy terms”, Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium (AHeDD)2010, Seoul, Korea, Dec. 18, 2010.
- 5) Seiji Hitaoka, Eri Kori, Masataka Harada, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Ab initio Fragment MO Study of Complexes between Influenza Neuraminidase-1 and Various Type of Sialic Acid Analogues”, The Second French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry 2009, Nishinomiya, Nov. 28, 2009.
- 6) Seiji Hitaoka, Eri Kori, Masataka Harada, Yoshito Kadota, Yasushi Horikawa, Tatsusada Yoshida, Kouji Itou, Hiroshi Chuman, “Expression and Molecular Dynamics Studies on Effect of Amino Acid Substitutions at Arg344 in Human Cathepsin A”, The Second French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry 2009, Nishinomiya, Nov. 28, 2009.
- 7) Hiroshi Chuman, Toshio Fujita, Seiji Hitaoka, Eri Kori, Tatsusada Yoshida, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease

- Inhibitors Using Ab Initio Fragment MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease”, CMTPI 2009 (Fifth International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Reseour), Istanbul, Turkey, Jul. 5, 2009.
- 8) Tatsusada Yoshida, Yohei Munei, Koji Hirozumi, Hiroshi Chuman, “Comparative QSAR Analysis of a Series of Benzene Sulfonamide Inhibitors Using Ab Initio Fragment MO Calculation of Their Complex Structures with Carbonic Anhydrase”, CMTPI 2009 (Fifth International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Reseour), Istanbul, Turkey, Jul. 5, 2009.
- 9) Noriaki Okazaki, Hiroshi Chuman, “Positive Feedback of Caspase Activation as a Possible Mechanism of Life-Death Decision in Fas Signaling-Induced Apoptosis”, The 2008 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi2008), Osaka, Dec. 15, 2008.
- 10) Tatsusada Yoshida, Kazuya Nagaoka, Toshio Fujita, Hiroshi Chuman, “Reprofiling the HanschFujita Type of Classical QSAR Using Modern Molecular Calculations” The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, Nov. 3, 2008.
- 11) Hiroshi Chuman, “Links between QSAR and Molecular Simulation”, The Annual Meeting 2008 of Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology, Cheong-joo, Korea, Nov. 13, 2008.
- 12) Kazuya Nagaoka, Miku Oonishi, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman, “Theoretical Consideration on Enzymatic QSAR; Energy Decomposition Analysis of the Hammett Constant and QSAR of MMP-9 Inhibitors Using Ab Initio MO Calculations”, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, Nov. 6, 2008.
- 13) Hiroshi Chuman, Tatsusada Yoshida, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease”, French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, Strasbourg, ULP, Jun. 26, 2008.

[図書] (計 2 件)

- ① 中馬 寛、吉田 達貞、株式会社メディカルドゥ、次世代創薬テクノロジー/実践: インシリコ創薬の最前線; QSAR 研究の最前、NO.14、2009、pp.112-116.
- ② 中馬 寛、他、株式会社廣川書店、薬学領域の機器分析学、2008 年、pp.77-99.

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

(2)研究分担者 なし