

京都大学	博士（薬科学）	氏名	浅田直也
論文題目	量子化学計算を基礎としたドラッグデザイン手法の開発		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>従来、タンパク質-リガンド複合体の構造やリガンドの活性（結合自由エネルギー）の計算予測は、古典的力場（MM）などの経験的なエネルギー関数を用いて行われてきたが、汎用性と信頼性が不十分なために限定的な利用に留まってきた。最近、フラグメント分子軌道（FMO）法などタンパク質全体を量子論（QM）で計算できる方法が発展し、これにより巨大分子の構造とエネルギーを高精度で求めることが可能になってきた。著者は、FMO法を基礎とした実用的なドラッグデザイン手法を開発し、その有用性を検証した。</p> <p>第1章 FMO/MM法の開発とタンパク質-リガンド複合体の構造最適化計算</p> <p>QM計算ではプロパティの計算値は、用いた分子構造に大きく影響される。したがって、標的タンパク質に対する一連のリガンドの相対的な活性を比較するためには、全リガンドについてタンパク質との複合体の構造データのクオリティをそろえることが重要である。著者は、複合体の結合領域のみをFMO法で、その他の部分をMM法で計算する量子論と古典的力場の融合法（FMO/MM法）を開発し、実用的な計算時間でQM相当の精度を持つ複合体構造を求めることを可能にした。本方法の検証のために、プロテインキナーゼCK2の性質の異なる3個のリガンドについて計算を行い、計算構造と実験構造の原子座標の平均二乗偏差が0.65Å以内となったことから、十分満足できる精度を持つことを示した。</p> <p>第2章 FMO/PCM法によるタンパク質-リガンド複合体の結合自由エネルギー計算</p> <p>活性が異なる7個のCK2リガンドについて、第1章で述べた手法により複合体の構造最適化を行い、これらの構造を用いて結合自由エネルギー計算を行った。水溶液中でのタンパク質-リガンド複合体形成では、結合領域の水が排除されることによるペナルティ（脱水和ペナルティ）が大きく、この効果を考慮することが不可欠である。著者は溶媒の連続誘電体モデルであるPCM法とFMO法を組み合わせた方法（FMO/PCM法）により、水溶液中でのタンパク質-リガンドの分子間相互作用エネルギーと脱水和ペナルティを評価した（計算レベルはFMO-MP2/PCM/6-31G*を用いた）。さらに、分子動力学シミュレーションを行って、複合体形成に伴うエントロピーの変化を準調和振動子近似で求めた。本方法で計算した結合自由エネルギーと実験値との相関は非常に高く（相関係数R=0.94）、本方法はドラッグデザインにおける有用な活性予測法となることが示唆された。</p> <p>第3章 巨大分子の効率的な高精度分子間相互作用エネルギー計算法の開発</p> <p>第2章では、分子間相互作用の計算にMP2/6-31G*を用いたが、より正確な分子</p>			

間相互作用エネルギーを求めるためには大きな基底関数を用いた高精度理論計算を行う必要がある。著者は、ONIOMスキームで高精度理論計算とFMO法を融合した計算法を開発し、これにより巨大分子系について実用的な計算時間で高精度理論計算とほぼ同等の精度で分子間相互作用エネルギーを求めることを可能にした。本方法でinsulin4量体と4'-hydroxyacetanilide複合体の計算を行い、MP2/6-31Gで相互作用エネルギーが-17.16kcal/molとなるのに対し、MP2/CBS(完全基底)では-33.98kcal/molとなることから、前者では大きな誤差があることを明らかにした。本方法で求めた正確な分子間相互作用エネルギーを用いることにより、第2章で述べた結合自由エネルギー計算の精度がよりいっそう向上するものと期待される。

以上、著者は量子論に基づくドラッグデザイン手法として、1)構造計算のためのFMO/MM法、2)FMO/PCM法による水溶液中の結合自由エネルギーの計算法、および、3)効率的な高精度分子間相互作用エネルギー計算法を開発し、これらがタンパク質-リガンド複合体の計算において実用的かつ十分な精度を持つことを検証した。これらの手法は、今後、創薬研究のツールとして広く活用されることが期待される。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、CADD(computer-associated drug design)における化合物最適化プロセスの効率化に向けて、QM(quantum mechanics)法を基礎としたドラッグデザイン法の確立を行った。すなわち、タンパク質ーリガンド複合体の立体構造を最適化するため、FMO(fragment molecular orbital)法と QM/MM(molecular mechanics)法を組み合わせた FMO/MM 法を開発し CK2 α ーリガンド複合体へと適用した。また、これらの方法により最適化された構造を用いて、FMO/PCM(polarizable continuum model)法によるタンパク質ーリガンド複合体の結合自由エネルギー計算を行い、実験値との相関性が高いことを示した。さらに、より高度な QM 理論をタンパク質ーリガンド間結合エネルギー計算に適用できる効率的な計算法として OMC-ONIOM-MI 法(overlapping multicenter ONIOM for molecular interaction, ONIOM; our own n-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics)の開発を行いモデル系に適応し検証した。これらの手法は、様々なタンパク質ーリガンド複合体へ適用可能な方法であり、今後、創薬研究のツールとして広く活用されることが期待される。

よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成24年2月27日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降