

## 論文審査の結果の要旨

氏名：森 上 賢 治

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：計算化学的手法を用いた分子の物性予測：

(1) 蛋白質結晶中のカウンターイオンの位置特性

(2) 7員環構造を持つ低分子医薬の軸不斉

審査委員：(主査) 教授 飯 島 洋

(副査) 教授 四 宮 一 総 教授 宮 入 伸 一

教授 本 橋 重 康

本論文は、分子・分子集団の物性を計算によってシミュレートし予測する方法論の構築に関するものである。申請者は自ら開発した計算化学的手法を、(1)蛋白質結晶中のカウンターイオンの位置と挙動の予測と(2) 7員環構造を持つ低分子医薬分子における軸不斉発生の予測の二つの事例を題材として、その実証を行った。

申請者は、分子の運動をシミュレートする分子動力学(Molecular Dynamics: MD)、構造のポテンシャルエネルギーを算出する分子力学法(Molecular Mechanics: MM)、分子の構造(配座)を統計力学的に変化させるモンテカルロ法(Monte Carlo: MC)、分子の電子状態と構造のポテンシャルエネルギーを算出する分子軌道法 (Molecular Orbital: MO) を組み合わせ、分子構造の時間的変化、活性化エネルギー、特定の配座にある分子のポテンシャルエネルギー(PE)を精度高く見積もる方法を開発した。

(1) 蛋白質結晶中のカウンターイオン位置と挙動特性予測への応用：まず、結晶化溶媒中のイオンを置換してカウンターイオンが異なる複数のリゾチーム結晶を作製し、それらの X 線結晶解析を行って実験的にイオンの位置を決定した。次いで、複数の立体構造を初期構造とする MD 計算を、新たに開発した静電相互作用近似法と組み合わせて実行し、実験結果と計算結果が一致することを示して、開発した方法がこれらのイオンの位置を精度良く予測できることを証明した。また、イオンはリゾチームとの静電相互作用が有利な位置に存在し、周囲との相互作用によって運動が束縛されているという特性があることを明らかにした。本法はイオンとの相互作用を含めた蛋白質の構造決定などに有用であると期待できる。

(2) 7員環構造を持つ低分子医薬の軸不斉への応用：チエノトリアゾロジアゼピン化合物は7員環構造を有し、その環構造には軸不斉が起こる可能性がある。チエノトリアゾロジアゼピン化合物が軸不斉となるのは、不斉な二つの立体配座の配座変換が容易に起こらない場合である。すなわち、二つの配座間の遷移状態のエネルギーが高い場合である。申請者は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の配座変換におけるエネルギー障壁を計算により予測することを試みた。申請者は、複数の遷移状態、すなわち遷移状態の多様性も考慮する方法論を展開した。その方法論の特徴は、配座エネルギーを MO 法で精密に事前に計算し PE 曲面を定めておく点と MC 法により網羅的な遷移経路の探索を行う点である。配座エネルギー計算と経路探索過程を分離するという工夫により、長い時間スケールで起こる軸不斉体間の構造遷移を、実現可能な計算量で、精度よく観測することが可能になった。また、従来の配座解析方法では一つの遷移構造しか想定していないという人為的な仮定があるが、申請者の方法ではこの点でも、より現実の分子の挙動に近いシミュレーションになっている。実際に二つのチエノトリアゾロジアゼピン化合物について、軸不斉の指標になる7員環のメチレン水素の NMR ケミカルシフトの温度依存性変化を測定し、遷移エネルギー障壁値を 60 kcal/mol と 80 kcal/mol 以上(実験限界)と見積った。一方、申請者の方法で予測した障壁値は 63 kcal/mol と 89 kcal/mol であり、実験値と予測値はよく一致した。本手法が7員環構造に由来する軸不斉の有無の予測に有効なものであることが示された。医薬品の開発候補化合物の合成的探索研究において、化合物を合成する前に分子の軸不斉を予測できれば、開発を困難にする軸不斉を持たない候補化合物に合理的に到達する可能性を高めると期待できる。なお、本研究で使用した PRESTO は申請者も一員として開発に関わったソフトウェアで、高速計算 MD プログラムとして国際的に高く評価されている。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 26 年 10 月 16 日