

博士論文要旨

論文題名：自由エネルギー変分原理に基づくタンパク質-リガンドの相対的な結合自由エネルギーの予測

アシダ タケシ

芦田 剛士

新薬の開発は数万～数十万の候補化合物から物性・薬物動態・安全性・製剤などの様々な試験をクリアした化合物のみが上市される。これらの膨大な化合物候補から、いかに早く各試験をクリアできる化合物を探し出せるかが新薬開発では重要になる。従来、各試験は *in vitro*, *in vivo* で行われてきたが、コストと時間が掛かるので、近年ではスクリーニングのために *in silico* の手法が用いられるようになってきた。薬として機能するかはターゲットとする受容体と候補化合物の相互作用を見る見必要があり、*in silico* での代表的な手法としては自由エネルギー摂動法 (FEP 法)、MM-PB(GB)/SA 法、LIE 法などがある。ただ、これらの手法は計算コストが掛かったり、経験的なパラメータ調整が必要であったりと、複数の受容体や化合物をスクリーニングするには課題があった。これらの課題を解決するために、自由エネルギー変分原理 (FEVP 法) を使った方法が提案されたが、実験値と計算値の相関は良いものの、誤差が大きいなどの問題があった。本研究では自由エネルギー変分原理に基づく相対的な結合自由エネルギーの計算方法を改良し、FKBP 阻害剤と Pim キナーゼ阻害剤に適用した。また、従来の代表的な手法である FEP 法、MM-PB/SA 法、LIE 法との結果を比較し、その有用性を検証した。

相対的な結合自由エネルギーの計算方法の改良は 2 つのステップで行い、1 ステップ目の改良は FKBP (FK506 結合タンパク質) に、2 ステップ目の改良は Pim キナーゼに適用した。1 ステップ目の改良では FEVP 法の結果 (相関係数 $r^2 = 0.80$, 誤差平均 0.70 kcal/mol) は MM-PB(GB)/SA 法の結果 (相関係数 $r^2 = 0.81$, 誤差平均 3.89 kcal/mol)、LIE 法結果 (相関係数 $r^2 = 0.81$, 誤差平均 0.44 kcal/mol) とほぼ同程度の結果を得ることが出来た。2 ステップ目の改良では FEVP 法の結果は (相関係数 $r^2 = 0.74$, 誤差平均 0.95 kcal/mol)、LIE 法の結果 (相関係数 $r^2 = 0.74$, 誤差平均 0.63 kcal/mol) と同等、MM-PB/SA 法の結果 (相関係数 $r^2 = 0.32$, 誤差平均 1.93 kcal/mol) より優れた結果を得ることができた。計算コストは LIE 法と比較すると 7.5%程度大きいのが、MM-PB/SA より 27%減らすことができた。摂動の範囲を定義する必要はあるが、MM-PB(GB)/SA 法より計算コストは少なく、LIE 法のように経験的なパラメータ調整をせずに良い結果を得られることが分かった。

Abstract of Doctoral Dissertation

Title: Prediction of Relative Binding Free Energy for Protein-Ligand Systems Based on a Free Energy Variational Principle

アシダ タケシ

ASHIDA Takeshi

The new drug discovery process roughly comprises checking the toxicity, pharmacokinetics, chemical properties, drug formulation, and so on. A new drug is typically developed from around ten-hundred candidate compounds. The various processes in these phases have traditionally been based on *in vivo* and *in vitro* techniques. However, these traditional processes are both costly and time-consuming, and thus *in silico* techniques are applied nowadays, with computers contributing to the development in these phases. Estimating the binding free energy of a ligand to a protein is a very significant step in structure-based drug design and structure-based virtual screening. A well-known technique for this is the free energy perturbation (FEP), MM-PB(GB)/SA and LIE method. These techniques require the large computational costs and tuning of empirical parameters. To solve these problems, a technique based on the free energy variational principle, and good correlation between experimental and calculated values but large absolute errors were obtained. The present study tried to improve calculation technique of relative binding free energy based on FEVP and applied to FKBP inhibitors and Pim kinase inhibitors. The present study also compares the present results with those from the previous study and from the FEP, MM-PB/SA and LIE methods.

The improvements of the method of relative binding free energies were performed through the following two steps; the improvement of the first step was applied to FKBP(FK506 binding protein) and the improvement of the second step was applied to Pim kinase. The results of the first step improvement of FEVP technique were better than those by MM-GB/SA method and comparable to those by LIE method. The results of the second step improvement of FEVP technique shows again better results by MM-GB/SA method and comparable to those by LIE method. The respect to the computational cost, FEVP requires around 7.5% large computational time compared to LIE, but FEVP can reduce it by 27% compared to MM-PB/SA. Although FEVP needs to define the range of perturbation, it requires smaller amount of computational cost than MM-PB(GB)/SA and obtain better results than LIE without tuning of parameters.