

酵素阻害能の統計科学的予測

(岡山大院・医歯薬)○真銅 隆至, 玉懸 敬悦, 永松 朝文

【序】酵素阻害能の予測は新薬の開発を目指す医学・薬学に於いて重要なだけでなく、低分子-生体高分子の結合力の起源を明らかにすると云う観点で分子科学に於いても重要な問題である。今回この問題に我々は統計科学的アプローチを行った。統計科学的手法を用いると酵素阻害活性データが必要になるが、代わりに標的受容体の構造が未知の場合でも予測できる大きな利点がある。

結合能には低分子-生体高分子間の形状及び電荷の相補性が影響を与えている—即ち生体高分子の結合部位に形が”ぴったり”はまり、電荷も互いに引合う様になっているときに結合力が高まる—と考えられるが、今回我々は第一近似として低分子の”形の違い”のみを考えた。

全体的な構想として「形状が似ている化合物は活性も近い」と「化合物間の相互関係が(3次元上の)抽象的な”地図”上に乗る」の2つを仮定した解析を目指した。やや具体的に言うと”形の違い”を定量化し、その情報から構造が似ている/似ていないを適切に表現する”地図”を描き、その地図上で”活性が高い化合物が集中する位置”や”その線に沿って活性が単調に変化していく線”を観察し、高活性を示すにはどのような構造が必要か、どの”方向”に合成展開していけば高活性な化合物へ変化していくかを検討した。

【理論】今回我々は非常にシンプルなモデルとして化合物*i*と化合物*j*の”距離”(=非類似度)を、母核の重ね合せを最大にしたときに化合物*i*が化合物*j*からはみ出る体積と、化合物*j*が化合物*i*からはみ出る体積の和で定義した。このとき各原子は適当に定めた半径を持つ剛体球として取扱った。化合物*i*がはみ出ると化合物*j*がはみ出るのを別に考え解析する事も考えられるが、今回我々は両者を区別しなかった。

重ね合せてもはみ出る体積で非類似度を定義した場合、体積が単調に増加していく独立な”領域”(≡置換基変換によって体積が増減する部分)の数だけの次元を持った Euclid 空間内に布置され、距離は市街地距離で測られる事になる。次元数が大きくなると可視化出来なくなる為に何らかの形で次元を圧縮する事が必要になる。

要素間の非類似度が与えられたとき、それを元に各要素の Euclid 空間上の座標を再現する手法として多次元尺度構成法(Multidimensional Scaling, MDS)がある。我々は抽象的な”距離”を元に解析する事を考えているので MDS を利用するのが自然である。「入力した非類似度と出力された座標について計算した要素間の L2 距離が厳密に一致するのは、非類似度がどのような条件を満たしたとき?」か、また「必要な次元は幾らか?」については Young と Householder に依って完全な解答が 1938 年に与えられており[1]、厳密な解が存在する場合の具体的な座標の生成法は Torgerson に依って与えられている[2]。しかし実際には可視化できる 3 次元以内に要素間の非類似度と L2 距離が一致する座標が存在するケースは非常に稀であるので有効な近似法が必要となり、この近似法が次元の圧縮に用いられる事がある。従って次元の圧縮と云う観点でも MDS の利用は自然である。我々は Gower により開発された主座標分析法(Principal Coordinate Analysis, PCA)[3]を用いて計算された”3次元空間内に距離を L2 距離でとった場合の座標”を初期座標とし最適な解を探索した。

【計算】低分子の構造は Discovery Studio Visualizer[4]の簡便な構造最適化機能を用い最適化した。その他の計算は統計解析プログラム パッケージ R version 2.8.1[5]を用いて行った。また低分子の表示は Discovery Studio Visualizer を用い, "地図"の可視化には当グループで開発された分子描画プログラム CChem CG[6]を用いた。

【化合物系】当研究室で合成された, 痛風治療の標的受容体として知られる Xanthine Oxidase (XO)の阻害活性を示す化合物のデータ[7][8]を元に解析を行った。

【参考文献】

- [1] Young, G., Householder, A. S. *Psychometrika*, **3**, 19-22 (1938).
- [2] Torgerson, W. S. *Psychometrika* **17** 401-419 (1952).
- [3] Gower, J. C. *Biometrika* **53** 325-328 (1966)
- [4] Accelrys Software Inc. Accelrys DS Visualizer v2.0.1.7347 (2005-07)
- [5] R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- [6] 玉懸敬悦 CChem CG 岡山大学薬学部
- [7] Nagamatsu, T., Fujita, T., Endo, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 33-42
- [8] 藤田貴之 私信