

4C05

アリールスルホン誘導体によるマトリックスメタロプロテアーゼ-12の
阻害メカニズムに関する定量的構造活性相関(九大先導研¹, 徳島大院・薬²) ○比多岡 清司¹, 中馬 寛², 吉澤 一成¹QSAR study on the inhibition mechanism of
matrix metalloproteinase-12 by arylsulfone analogues(IMCE, Kyushu Univ.¹, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Univ. of Tokushima²)○Seiji Hitaoka¹, Hiroshi Chuman², Kazunari Yoshizawa¹

【序論】

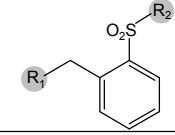
近年、主に喫煙などが原因で発症する慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)による死亡者数が増加している。また、中国で深刻化しているPM2.5がCOPDに与える影響も少なくない。そのため、世界保健機関は2030年までにはCOPDが世界の死亡原因の第3位になると推定している。すなわち、COPDの治療薬開発に対する社会的ニーズは極めて高いと考えられる。このような状況の中、COPD患者由来の肺組織において、亜鉛含有のエンドペプチダーゼであるマトリックスメタロプロテアーゼ-12 (matrix metalloproteinase-12: MMP-12)が過剰に発現している実験事実 [1]は注目に値する。このことは、MMP-12がCOPDにおける重要な標的分子の一つであり、MMP-12に対する阻害剤開発がCOPDの根本的な治療につながる可能性を示唆している。















本研究では、MMP-12とその阻害剤であるarylsulfone誘導体の複合体について、定量的構造活性相関 (quantitative structure-activity relationship: QSAR)と分子科学計算をリンクさせた自由エネルギー変化の線形表現 (linear expression by representative energy terms: LERE-QSAR)などの理論解析から、阻害剤によるMMP-12の阻害メカニズムを原子・電子レベルで定量的に明らかにすることを目的とした。

【方法】

本解析では2種類の亜鉛結合基 (R₁: carboxylic acid (type I), hydroxamic acid (type II))と4種類のaryl基 (R₂)を有する合計8個のarylsulfone誘導体 [2]を使用した。そのMMP-12に対する阻害活性強度 (IC₅₀)より求まる実測の全自由エネルギー変化 (ΔG_{obs})の特徴として、2種類の亜鉛結合基の活性差および4種類のaryl基の活性変動が挙げられるが (表1)、これらは自明ではない。そこで、docking計算 (CDOCKER)とQM/MM (ONIOM)計算によりMMP-12-arylsulfone誘導体の複合体構造を構築し、LERE-QSAR解析を行い、阻害剤の作用メカニズムの定量的理解を試みた。LERE-QSAR解析では、MMP-12とarylsulfone誘導体の複合体形成に伴う実測の ΔG_{obs} は、代表的な相互作用自由エネルギー変化の加成性と線形表現、entropy-enthalpy補償則に基づく式 ($\Delta G_{\text{obs}} = \gamma (\Delta E_{\text{bind}} + E_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{sol}}) + \text{const}$)を用いて表される。なお、基本式の定式化については文献 [3]を参照されたい。ここで、 ΔE_{bind} , E_{disp} および ΔG_{sol} は、結合相互作用エネルギー、分散相互作用エネルギーおよび水和自由エネルギー変化をそれぞれ表す。 ΔE_{bind} はONIOM法 (HF/6-31G(d):Amber)を、 E_{disp} はGrimmeの分散力補正D3を、 ΔG_{sol} は一般化ボルン法を用いてそれぞれ算出した。

表1. MMP-12の阻害活性データ



compound no.	type	R ₁	R ₂	ΔG_{obs}^*
1	I			-5.75
2	I			-9.11
3	I			-8.26
4	I			-9.72
5	II			-10.6
6	II			-13.8
7	II			-11.8
8	II			-11.7

* $\Delta G_{\text{obs}} = RT \ln IC_{50}$ (T = 310 K).

【結果および考察】

疎水性パラメータ (Clog *P*)が MMP 阻害剤の活性予測に有用であることが既に報告されているため [4], まず, Clog *P*を用いた古典 QSAR 解析により実測の ΔG_{obs} の予測を行った. 図 1a に示すように, types **I**, **II** 化合物のそれぞれの系列内では疎水性の増大に伴い ΔG_{obs} が線形に増大することが確認できるが, 2 系列の化合物間の活性差, すなわち, hydroxamic acid (type **II**)のほうが carboxylic acid (type **I**)に比べて高活性であることを説明できていない. また, docking 計算により見出した最安定配座における結合エネルギー (docking energy)を用いて予測した場合も, 古典 QSAR 解析と同様の結果である (図 1b). このことは, Clog *P*や docking energy が標的受容体である MMP-12 の構造情報を含んでいないあるいは十分に評価できていないことに起因している. 一方で, LERE-QSAR 解析の結果, ΔG_{obs} の変動を定量的に説明可能な相関式 ($\Delta G_{\text{obs}} = 0.226 (\Delta E_{\text{bind}} + E_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{sol}}) + 16.9$; $n = 8$, $r = 0.968$, $s = 0.670$, $F = 88.5$)を得ることができた. 古典 QSAR 解析や docking 計算 (図 1a, b)とは異なり, 実測値と計算値 (ΔG_{obs} と ΔG_{calc})との間には良好な線形関係があることを確認できる (図 1c).

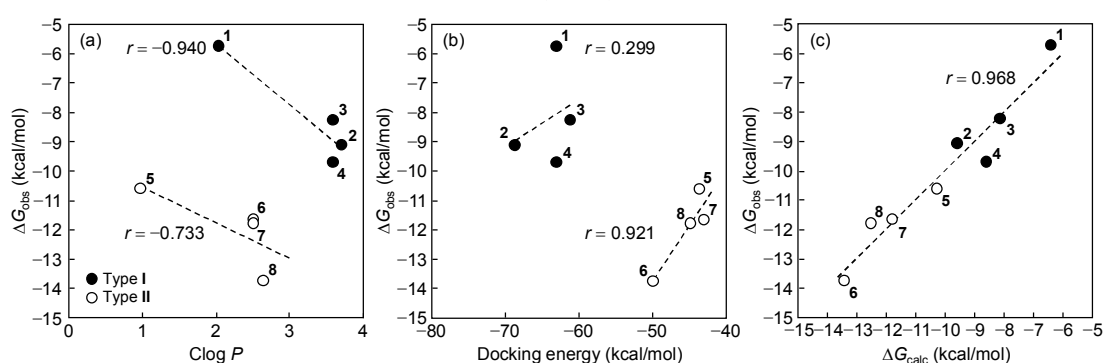


図 1. ΔG_{obs} と(a) Clog *P* (古典 QSAR 解析), (b) Docking energy (docking 計算), (c) ΔG_{calc} (LERE-QSAR 解析)のプロット

LERE-QSAR 解析により得られた各エネルギー項の寄与を図 2 に示す. ΔE_{bind} と ΔG_{sol} の変動は大きい, 両者の間には良好な逆相関関係が成立している ($\Delta G_{\text{sol}} = -0.585 \Delta E_{\text{bind}} + 89.8$; $r = -0.971$). すなわち, 結合相互作用による安定化は, 脱水和による不安定化により減弱される. しかしながら, ΔE_{bind} の寄与が ΔG_{sol} の寄与よりも相対的に大きい. その結果, 両者の和である静電相互作用エネルギー ($\Delta E_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}}$)の 2 系列の化合物間の差が, carboxylic acid (type **I**)と hydroxamic acid (type **II**)の活性差に対応することになる. 一方で, E_{disp} の変動は, 4 種類の aryl 基の活性変動と良好に相関している ($r = 0.954$ (type **I**), 0.946 (type **II**)). 以上より, MMP-12 と一連の arylsulfone 誘導体の複合体形成に伴う実測の ΔG_{obs} の変動に対して, 両分子間における分散力も含めた結合相互作用 ($\Delta E_{\text{bind}} + E_{\text{disp}}$)が最も支配的な役割を果たしていると結論づけられる.

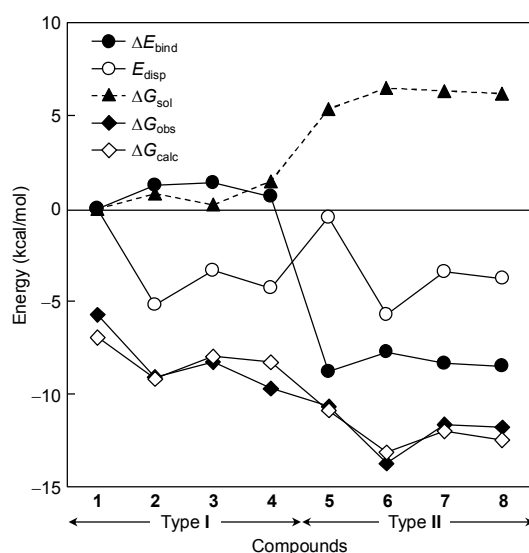


図 2. MMP-12 と arylsulfone 誘導体の複合体形成に伴う各エネルギー項の変動 (compound **1** を基準として表す)

- [1] Molet, S. *et al.*, *Inflamm. Res.* **2005**, *54*, 31–36.
- [2] Nuti, E. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6347–6361.
- [3] Hitaoka, S. *et al.*, *J. Pestic. Sci.* **2013**, *38*, 60–67.
- [4] Verma, R. P. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2223–2268.