

高次元アルゴリズムによる抗不安薬の分子動力学的研究

(ATR適応研・NTT物性基礎研) ○大田原一成、下川信祐、寺前裕之*

【はじめに】

抗不安薬として良く知られたベンゾジアゼピン系誘導体は、ベンゼン環並びに窒素を含む7員環のジシクロ環骨格を持ち、チエノジアゼピン系誘導体は、ベンゼン環がチオフェン環に置き換わった骨格を持つ。この骨格に多様な置換基が付くことにより、多種の薬剤が合成されており、また置換基の違いにより薬効の違いがあることからドラッグデザインの対象として興味深いと考えられる。本研究では、非経験的な計算手法を用いたドラッグデザインを目指して、ベンゾジアゼピン(BZP)系およびチエノジアゼピン(TZP)系の抗不安薬について、分子動力学法として高次元アルゴリズムを用いた計算を行った。Ab initio分子軌道法の構造最適化手法に、高次元アルゴリズムを用いることで、コンフォーマーを探索できることは以前に報告した。本報告では、国内で市販されているベンゾジアゼピン系およびチエノジアゼピン系の抗不安薬のほぼ全てにあたる17種類を計算対象とし、薬効の目安である力価と電子状態との関係について考察した。

【計算方法】

高次元アルゴリズムによるダイナミクスは、次の手続きで行った。系のエネルギーは式(1)のハミルトニアンで与えた。ここで p_i, p_j は運動量、 a_{ij} は運動に混合性を導入する行列、 r_i は分子内の i 番目の原子の位置座標、 $V(r_i)$ は力学系のポテンシャルエネルギーで、ab initio 分子軌道計算で求めた分子のエネルギーを与える。ここで系の全エネルギーを保存しながら、式(2),(3)で与えられる運動方程式に従い、ヴェルレ法を用いて各原子の次ステップの位置座標を求めた。

$$H = \frac{1}{2} \sum a_{ij} p_i p_j + V(r_i), \quad (1)$$

$$\dot{r}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i} \sum_j a_{ij} p_j, \quad (2)$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial H}{\partial r_i}. \quad (3)$$

【結果と考察】

初期座標を与えた後、ab initio分子軌道法(3-21G基底)を用いて、分子ダイナミクス計算を1000回～3000回行った。最安定構造を探索するため、ダイナミクス100回毎に構造を取り出し、その構造について準Newton法を用いて局所安定構造を得た。図1に例としてクロチアゼパム分子についての繰り返し計算における全エネルギーをプロットした。尚、17種の抗不安薬についての非経験的分子軌道法によるダイナミクス計算は、非常に大規模であり、PCクラスターを用いて並列計算を行うことで初めて実現された。PCクラスターは、CPUにPentium4(2GHz)16CPU、

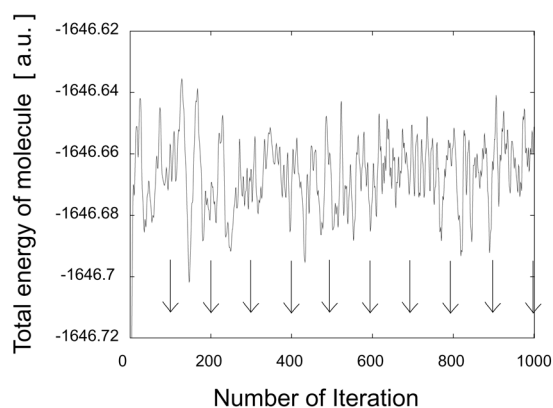


図1. 繰り返し計算での全エネルギー

各々のCPU基板にメモリーを1.5GB配し、OSはLinux Kernel 2.4を用いた。

計算対象としたのは、実際に市販されているBZP系およびTZP系の抗不安薬のほぼ全てにあたる17種類で、アルプラゾラム、ブロマゼパム、クロラゼプ酸2カリウム、クロチアゼパム、クロロジアゼポキジド、クロキサゾラム、ジアゼパム、エチルロフラゼパート、エチゾラム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ロラゼパム、メダゼパム、メキサゾラム、オキサゾラム、プラゼパムの各分子である。

計算したBZP系, TZP系抗不安薬分子の電子状態としてHOMO, LUMO付近のエネルギーレベルと、薬効の指標である抗不安薬の力価との関係を調べた結果、HOMO-1のエネルギーレベルが力価との相関が見られた。図2に各抗不安薬分子のHOMO-1エネルギーと力価の関係をプロットした。HOMO-1 エネルギーが低くなるにつれて力価が強くなる傾向がわかる。現在、HOMO-1 の性質を調べているが、このような傾向が見出されたことで、非経験的計算手法によって求める電子状態からの抗不安薬デザインの可能性がでてきたと思われる。

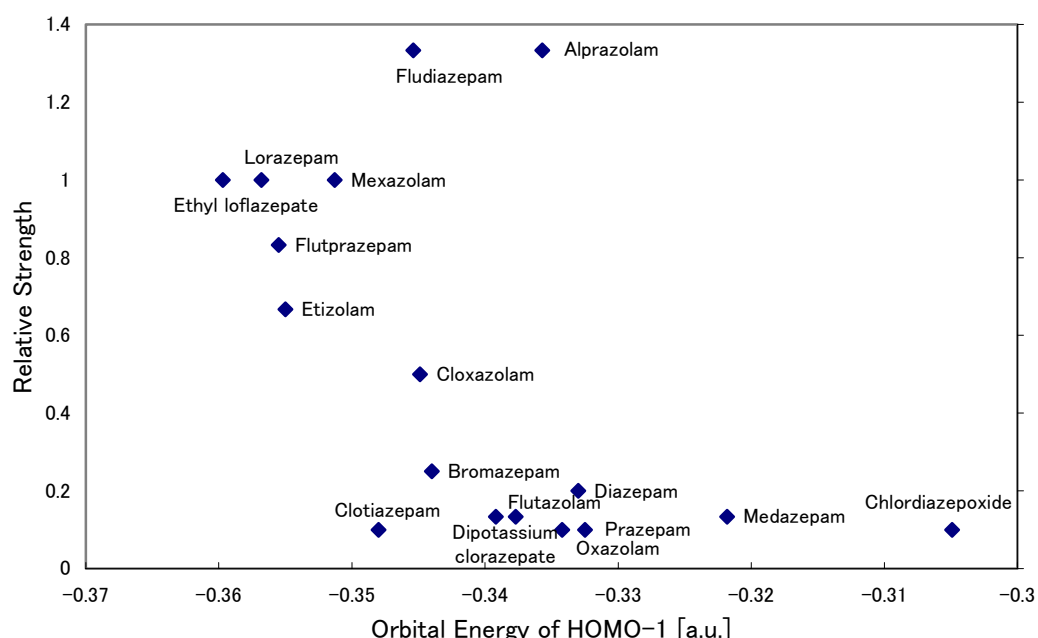


図2. BZP系およびTZP系抗不安薬の分子軌道エネルギーと力価の相関関係

謝辞

本研究の一部は、通信・放送機構の研究委託により実施したものである。

参考文献

- 1) 大田原一成, 下川信祐, 寺前裕之, “高次元アルゴリズムによるコンフォーマー探索”, 分子構造総合討論会2002, 1P130.
- 2) 新上和正, “高次元アルゴリズム —最適化問題を解く1つの方法—”, 日本ファジー学会誌, 11(3), 382(1999).
- 3) 寺前裕之, 大田原一成, “高次元アルゴリズムによる分子構造の最適化”, 分子構造総合討論会2001, 327(2001)
- 4) 大田原一成, 下川信祐, 寺前裕之, “分子構造最適化の並列処理”, 日本コンピュータ化学会2002春季年会, 2009(2002).
- 5) 融道男, “向精神薬マニュアル第2版”, pp. 188-198, 医学書院(東京), 2001.