

平成10年 2月 18日

機能材料工学専攻	学籍番号	913715
申請者氏名	木村 敏郎	

指導教官氏名	船津 公人 西山 久雄
--------	----------------

論文要旨

論文題目	非線形手法及び遺伝的アルゴリズムを用いた CoMFA 計算手法の 開発に関する研究
------	--

(要旨 1,200 字程度)

現在広く用いられている CoMFA 法による QSAR では、対象とする分子周辺の立体的・電子的相互作用を記述子としてモデリングが行われる。この手法は、分子の3次元形状を直接データに反映させる事が可能であり、機能性材料、特に医薬品・農薬などの薬物設計で広く利用されている手法である。しかし、(1) 記述子と活性値が常に線形の関係である事を仮定して計算が行われる、(2) 大量の記述子を同時に使用するためモデル式が不安定化する可能性がある、と言った問題点がある。本研究では、これらの問題を克服するために、(1) 非線形モデリング手法の適用、および(2) 記述子選択機構の CoMFA 計算への導入を試みた。

本論文、第2章では、非線形モデリング手法の一つである *Quadratic PLS(QPLS)* を CoMFA モデリングに適用した場合について考察を行った。この中では、ジヒドロ葉酸還元酵素 (*Dihydrofolate Reductase:DHFR*) 阻害剤12種に関する CoMFA データを取り扱った。この DHFR 阻害剤分子については、その電子的特性 ($^1\text{H-NMR}$) と阻害活性の間の非線形関係が知られているが、従来の CoMFA モデリングではこの特性を反映したモデルは得られなかった。本研究で QPLS と CoMFA を組合せてこのデータのモデリングを行ったところ、電子的特性と阻害活性の非線形関係を反映し、かつ従来よりも信頼性の高いモデルが得られた。また、係数を分子周辺に図示したところ、従来の研究で得られた傾向と合致する結果が得られ、阻害剤の特徴がモデルに反映されている事が示された。

第3章では、記述子選択手法を CoMFA モデリングに導入する場合についての考察を行った。本研究では、遺伝的アルゴリズム (*Genetic Algorithm:GA*) で記述子組合せの探索を行った。ここではまず、*Polychlorinated Dibenzofuran(PCDF)* に関する CoMFA データのモデリングを行った。このデータを記述子選択を行わないでモデリングした場合、特徴を明確に示すモデルは得られない。記述子選択と組み合わせてモデリングを行ったところ、特徴の明確な、且つ信頼性の高いモデルを得る事が可能であった。また、アセチルコリンエステラーゼ (*Acetylcholinesterase:AChE*) 阻害剤60種に関する CoMFA モデリングを行い、酵素構造との関係を観察したところ、酵素の活性中心付近の構造を反映したモデルが得られている事が確認され、領域選択手法の有効性、正当性が確認された。

第4章では、第2章・第3章の結果を踏まえた上で、今回提案した手法の利点と欠点を述べ、今後の研究の方向性を示した。