

Hopfield Neural Network を用いた

新しい分子構造重ね合わせ手法の 3D-QSAR への応用

論文要旨

現在化学の分野では、構造活性相関(QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship)に関する研究が数多く行われている。化学構造の特徴を表現するための構造記述子として、化合物の 3 次元情報を積極的に用いるものを 3D-QSAR と呼び、近年では QSAR の主流となりつつある。3D-QSAR 解析を行うにあたり、その対象となるすべての化合物を適切に重ね合わせることは、解析の成否を左右する重要な要因であり、これまで数多くの分子構造重ね合わせ手法が提案されている。

本研究では 3D-QSAR のための重ね合わせ手法として、新たに Hopfield Neural Network(HNN)を用いた分子構造重ね合わせ手法を提案する。重ね合わせを行う 2 つの分子構造上に疎水性 (Hydrophobic)、水素結合供与 (Hydrogen-bonding donor)、水素結合受容 (Hydrogen-bonding acceptor)、水素結合供与/受容 (Hydrogen-bonding donor/acceptor) の 4 種類のプロパティを定義し、HNN を用いてこれらの対応付けを行うことにより重ね合わせを実現する。レセプターとリガンドとの結合に重要な影響を与える水素結合および疎水性の情報を用いることにより、構造活性相関に適した重ね合わせが行われることが期待される。本論文ではこの手法の有効性を示すため、12 組の酵素阻害剤、human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)阻害剤、Cyclooxygenase-2 (COX-2)阻害剤の 3 つのデータセットを用いた重ね合わせおよび 3D-QSAR 解析の結果を示す。

はじめに PDB(Protein Data Bank)より引用した 12 組の酵素阻害剤について重ね合わせ実験を行った結果を示す。これらは X 線結晶構造解析によりその 3 次元構造が明らかとなっており、これをもとに推定した重ね合わせと、HNN による重ね合わせ結果とを比較することにより本手法の妥当性の検証を行った。その結果ほぼ全ての組み合わせにおいて良好な結果が得られた。

次に HNN を用いた分子構造重ね合わせ手法の 3D-QSAR 解析への応用として、HER2 阻害剤の CoMFA 解析へと適用した結果について示す。基本骨格の異なる 2 つの化合物シリーズからなる 27 の HER2 阻害剤について、HNN を用いた重ね合わせおよび活性配座の推定を行った後、CoMFA によるモデリングを行った結果、 $R^2=0.805$ 、 $Q^2=0.701$ の PLS モデルが得られた。そして、回帰係数の等高線図についての考察を行い、妥当なモデルであることを確認した。

さらに本手法の実用性、一般性を検証するため、COX-2 阻害剤の 3D-QSAR 解析へ適用した結果を報告する。基本骨格の異なる 3 つの化合物シリーズからなる COX-2 阻害剤 54 化合物について HNN を用いた重ね合わせを行った後、CoMFA によるモデリングを行った結果 $R^2=0.922$ 、 $Q^2=0.653$ の PLS モデルが得られた。そして、回帰係数の等高線図についての考察および X 線結晶構造との比較検討を行い、妥当なモデルであることを確認した。