

研究課題 (テーマ)	分子モデリング計算を基盤とした低分子有機化合物構造解析技術の実践的検証		
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	教授	五十嵐 康弘
	生物工学科	教授	占部 大介
	生物工学科	助教	春成 円十朗
	生物工学科	助教	深谷 圭介
研究結果の概要			
<p>薬物と標的分子（多くの場合、タンパク質）との相互作用を理解し、医薬分子の設計を行う上で、分子の立体構造や配座をより精度高く予測することが重要である。分子モデリング計算理論は、有機化合物の安定構造や反応遷移状態の理論的予測を可能にし、医薬品合成ルートの効率化や、薬物と標的分子との相互作用解析に有効な手段とされている。しかし、実際に取り扱う化合物の構造が多様であるため、計算パラメーター設定など、あらゆる分子に対して信頼度の高い結果を与えるための計算条件は未だ確立段階にある。本研究は、その理論的背景を理解するとともに、最適な計算化学手法の開発に学生が取り組むことにより、本学科での有機化学系教育レベルを向上させ、医薬開発研究者の育成に寄与することを目的として実施された。</p> <p>研究材料には、微生物から単離された、構造未知の新規天然有機化合物を選択した。それらの平面もしくは立体構造を決定するために、1) NMR スペクトルの解析による立体配置の推定および決定、2) 誘導体化による立体構造の決定、3) 分子モデリング計算による立体配置の推定、4) 化学合成による計算結果の検証を実施した。5個のアミノ酸から構成されるカビ由来環状ペプチド化合物には三つの可能な立体異性体が存在し、スペクトル解析のみではいずれが正しい構造か決定できなかった。そこで NMR 化学シフトの理論計算を行い、その類似性から正しい立体構造を推定し、全合成を行うことにより計算結果を検証した。この研究では、分子内の静電的相互作用が配座の安定化に極めて重要であり、その計算予測において密度汎関数のパラメーター設定が重要であることを明らかにした。また、放線菌由来トリペプチド、シキミ酸経路由来エナミン化合物、デカリン骨格を有するポリケチド、マクロライド配糖体についても、計算による配座解析、スペクトル予測を通じて、それぞれの立体構造を推定、もしくは決定するに至った。</p> <p>以上のように、計算化学的手法を確立するためには、単純なモデル化合物よりも複雑な構造の天然有機化合物を用いることで、個々の化合物の特長を考慮した実践的な検証が可能であることを明らかにした。さらに多様な分子構造に対して、実測データの取得・解析と計算データとの比較、照合を行い、計算条件の最適化を検討することにより、普遍的なワークフローの構築が可能になるものと期待される。</p>			
今後の展開			
<p>環状トリペプチドについては、計算予測された立体構造をもつ化合物の化学合成を通じて、分子モデリング理論の検証を行う。また、今回取り上げた化合物とは異なる官能基や骨格をもつ天然化合物について、計算化学的手法の実効性の検証を行い、事例蓄積を通じてこと、本手法を一般化できるようにしたい。</p>			