

平成21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590096
 研究課題名（和文） SBDDにおける薬物候補分子の活性（蛋白質結合親和力）予測法の開発
 研究課題名（英文） Development of the prediction method of ligand binding affinity in SBDD
 研究代表者
 仲西 功（NAKANISHI ISAO）
 近畿大学・薬学部・教授
 研究者番号：10362576

研究成果の概要：

フラグメント分子軌道（FMO）法による相互作用エネルギーを用いた薬物活性予測法の開発を行った。水和エネルギーにPCM法を用いたFMO/PCM法は、パラメータを用いない *ab initio* な活性（結合自由エネルギー）予測法にもかかわらず、実験値のオーダーの再現性には非常に優れていた。今後、分子運動やエントロピー等を考慮することにより、実用レベルでの予測精度を達成できるものと期待される。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,500,000	0	2,500,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	240,000	3,540,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬分子設計

1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム創薬では、構造生物学の大きな進展ともあいまって、薬物のターゲットとなるタンパク質の立体構造に基づく論理的な医薬品分子設計（Structure-Based Drug Design: SBDD と略）が日常的に利用されている。しかし現在の SBDD は、立体構造の定性的な解釈による化合物デザインにとどまることが多く、定量的なデザインは困難な状況にある。その原因は、設計したリガンド（薬物候補）分子とタンパク質との間のアフィニティー、すなわち結合親和力（多くの場合薬

理活性に相関する）を予測する方法論が不十分なためであり、精度の不足・汎用性の低さなどにより創薬の現場では十分に活用できない状況にある。そのため、アフィニティーを精度よく求める手法が渴望されており、世界中の研究者が様々な手法を考案しているが、未だによい方法が確立されていない。

2. 研究の目的

リガンド分子のタンパク質結合親和力（すなわち結合自由エネルギー変化： ΔG_{bind} ）の予測精度を上げる鍵は、タンパク質とリガンド

分子間の相互作用エネルギー、およびリガンド結合時の脱水和のエネルギーを精度よく計算することにある。しかし、分子間相互作用を高精度で計算できることが知られている *ab initio* 分子軌道 (MO) 法は、膨大な計算時間がかかるため、タンパク質のような巨大分子の計算は現実的に不可能であった。最近、研究分担者らが開発したフラグメント分子軌道 (FMO) 法により、巨大分子の *ab initio* MO 計算が可能になったことから、タンパク質とリガンド分子間の相互作用エネルギーを高精度で計算できる道が開けた。本研究では、この最新の FMO 法を用いてタンパク質とリガンド分子間の相互作用エネルギーを高精度で計算する事により、信頼性の高い結合自由エネルギー予測法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 薬物-タンパク質複合体の高精度相互作用エネルギー計算

薬物-タンパク質複合体の立体構造に基づき、リガンド分子の信頼性の高い結合自由エネルギー予測式を確立するためには、多くの(できれば 50~100 個の)多様性のある薬物-タンパク質複合体の結晶構造と解離定数 ($K_d \Rightarrow \Delta G_{\text{bind}}$ に変換される)の実験値が必要となる。複合体構造は、主にタンパク質結晶構造データベース (PDB) から得られるが、一般的に X線結晶構造解析はデータの分解能(通常 2~3 Å)と、最終の構造精密化計算に由来する原子座標の誤差を含んでいる。時には、分子間相互作用のインターフェイス部分に大きな構造的歪を有していることもあり、精密な相互作用エネルギーを求めるには大きな問題となる。従来の研究では、そのような歪んだ構造をそのまま用いて相互作用エネルギーを計算しており、それが結合自由エネルギー変化の予測精度の低下を増幅している要因のひとつとも考えられる。そこで、本研究では薬物-タンパク質間の相互作用計算を行うにあたり、FMO でさらに構造の最適化計算を行い、歪みの無い精密な構造での精度の高い相互作用エネルギーを算出することにした。

そのために、リガンド分子から約 5 Å の距離にあるタンパク質をアミノ酸単位で抽出し、この部分構造に対してリガンド分子の構造のみを FMO-HF/3-21G 基底関数系で、Maximum Gradient が 3×10^{-4} Hartree/Bohr 以下となるまで構造最適化した。最適化したリガンド構造を元の構造に埋め戻し、全系のエネルギーを FMO-MP2/6-31G*基底関数系で計算した。複合体、リガンドおよびタンパク質それぞれのエネルギーを計算し、相互作用エネルギーを算出した。なお、FMO 計算には Gamess を使用した。

(2) 水和エネルギー計算

これまで巨大分子系の水和エネルギー計算には、簡便さから Poisson-Boltzmann (PB) あるいは Generalized Born (GB) と分子表面積 (SA) を組み合わせた、PB/SA 法あるいは GB/SA 法がよく用いられてきた。しかし、これらの方法は、溶質の誘電率の設定に恣意性があり結合自由エネルギーの絶対値の予測には不向きである。そこで、今回 FMO 法に実装されたより高精度な水和エネルギー計算法である Polarizable Continuum Model (PCM) 法を用いて、水和エネルギーを計算することにした。計算に用いる複合体構造は、(1) で最適化した構造を用い、FMO-PCM-HF/6-31G*基底関数系で複合体、リガンドおよびタンパク質の水和エネルギー計算し、脱水和効果を含めた HF レベルでの結合自由エネルギー変化を計算した。

(3) 活性 (結合自由エネルギー) 予測

① FMO/PCM 法

(2) で計算される水中における結合自由エネルギー変化には、タンパク質-リガンド間の相互作用における電子相関エネルギーが含まれていない。そこで、(1) において真空中で計算した相互作用の電子相関エネルギーを加えることにより、FMO/PCM スキームによる結合自由エネルギーを計算した。

② FMO-COMBINE 法

薬物の活性データと FMO 計算で得られるリガンドとタンパク質中の各アミノ酸残基との相互作用エネルギー間の相関を Comparative Binding Energy (COMBINE) 法により解析した。

(4) 超高精度相互作用エネルギー計算

リガンドとタンパク質間には、クーロン力やファンデルワールス力、水素結合力などの canonical な相互作用のほかに、CH/π や π/π 相互作用などの特殊な弱い相互作用が働き、アフィニティーに重要な影響を与えていることが知られている。そこで、最近血液凝固因子 Xa (FXa) 複合体などで注目されている Cl-π 相互作用と amide-π 相互作用について、超高精度の相互作用エネルギー解析を実施した。その際、モデル分子系を用いて、基底関数極限での各相互作用エネルギーを計算した。

4. 研究成果

今回の一連の研究には、以下に示すタンパク質-リガンド複合体の結晶構造を初期構造として用いた (PDB より座標をダウンロードしたものはカッコ内にその ID を示す)。FK506 結合タンパク質 (FKBP : 1fkb, 1fkf, 1fkg, 1fki)、HIV-1 プロテアーゼ (1hvp, 1hsg, 1hxb, 1hwx, 1ohr)、カゼインキナーゼ 2:CK2、レクチン (2bt9)、ステロイド異性化酵素 (1w6y)、Human Multifunctional Enzyme Type

2 (MFE-2:1ikt)。

(1)薬物-タンパク質複合体の高精度相互作用エネルギー計算

①構造最適化条件の検討

複合体の構造最適化には、リガンド分子周辺のアミノ酸残基だけを抽出したモデル分子系(約600~1000原子)を用い、FMO法により構造最適化を実施した。FMO法は、非常に計算効率の高い方法であるが、それでも通常の構造最適化の収束条件である Maximum Gradient < 1×10^{-4} Hartree/Bohr を適用すると、200~300 iteration (2~3週間)を必要とする。しかし、図1に示すように、構造最適化過程における全系のエネルギーは、収束点付近ではほとんど変化しておらず、大半の複合体系においては、Maximum Gradient が 3×10^{-4} Hartree/Bohr を下回った時点において、最終エネルギーからの差が 1 kcal/mol 以下であった。したがって、構造最適化の収束判定条件は Maximum Gradient < 3×10^{-4} Hartree/Bohr とした。これにより、10~50%の計算時間の短縮が可能となる。

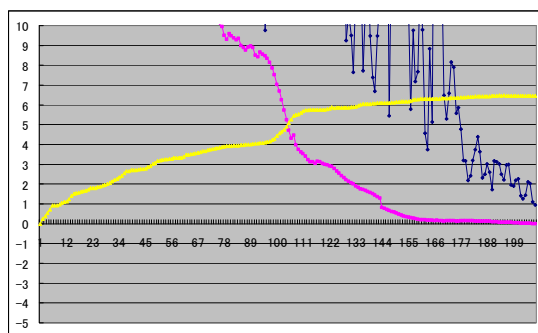


図1 HIV-1プロテアーゼ複合体系における構造最適化過程 横軸: iteration、黄:構造変位 (Å)、青:MaxGradient (Hartree/Bohr)、赤:全系エネルギー (kcal/mol)、

②薬物-タンパク質間の相互作用エネルギー

上記収束条件により最適化した複合体構造を用いて、薬物-タンパク質間の相互作用エネルギーを計算した。表1に示すように、いずれの複合体においても、全相互作用エネルギーに占めるMP2法による電子相関エネルギー(Corr:分散力に相当する)の寄与は40%以上となった。このことから、一般的に汎用されるHFレベルの計算では正しい相互作用エネルギーを評価するには不十分であり、電子相関エネルギーを考慮することが必須であることが明らかとなった。

③電子相関を考慮した構造最適化

今回の一連の複合体の構造最適化計算は、FMO-HF/3-21G基底関数系で行ったが、②の結果より、構造最適化時にも電子相関を考慮すべきであることが明らかとなった。研究開始当時のFMO法では、電子相関を考慮した構

表1 相互作用エネルギー (kcal/mol)

Complex	HF	Corr	Total	%Corr
1fkb	-21.9	-82.0	-103.9	78.9
1fkf	-33.0	-69.2	-102.2	67.7
1fkg	-12.4	-57.7	-70.1	82.3
1fki	-16.0	-55.3	-71.3	77.6
2bt9	-44.9	-43.3	-88.3	49.1
1w6y	-38.9	-44.2	-83.2	53.2
1ikt	-2.4	-67.3	-69.7	96.6
1hvp	-50.5	-82.1	-132.6	61.9
1hsg	-48.2	-106.2	-154.4	68.8
1hxb	-43.5	-107.6	-151.1	71.2
1hwx	-56.4	-102.2	-158.7	64.4
1ohr	-44.9	-93.7	-138.6	67.6
CK21	-104.0	-72.9	-176.9	41.2

造最適化を実行できなかったため、やむなくHFレベルの計算を行っていたが、H19年度よりその機能が実装されたので一部の複合体に関して、FMO-MP2/6-31G基底関数系での構造最適化計算を行い、HFレベルとの構造および相互作用エネルギーの比較を行った。

FKBP複合体の場合、見た目の構造の違いはあまりなかったが(図2)、詳細な相互作用エネルギーの比較をすると、リガンドと接触しているアミノ酸残基の電子相関エネルギーは大きく安定化していることが明らかとなった(図3)。

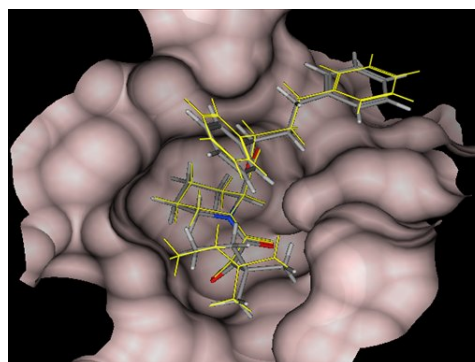


図2 FKBP複合体(PDBID:1FKG)の計算レベルの違いによる構造の比較

黄色: HFレベル、スティック: MP2レベル

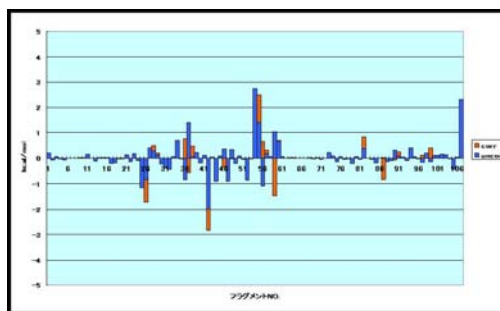


図3 FKBP複合体(PDBID:1FKG)の計算レベルの違いによる残基間相互作用エネルギーの比較 MP2レベルおよびHFレベルでの最適化構造におけるアミノ酸フラグメント毎の相互作用エネルギーの差を示す。オレンジ色:電子相関エネルギー、青色:HFエネルギー

一方、CK2 複合体系においては、リガンドの構造が、HF レベルの構造最適化では結晶構造から大きく逸脱したのに対し、MP2 レベルの計算ではほぼ結晶構造近辺のコンフォメーションに収束した(図 4)。これは、リガンドとタンパク質間の弱い相互作用(CH/ π など)が、HF レベルの計算では反発となるためと考えられる。FKBP 複合体もリガンド認識において CH/ π 相互作用が顕著であるにもかかわらず、うまく構造が再現できていたのは、ファンデルワールス力以外に 2~5 本の水素結合が強く作用し、結合構造を維持していたためと考えられる。

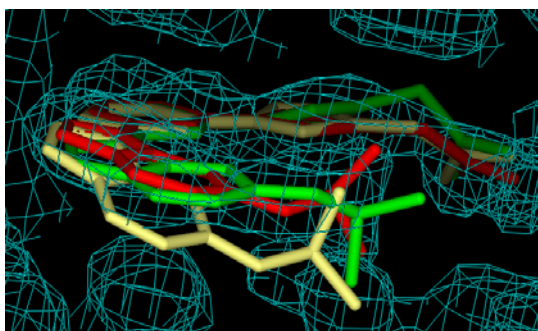


図 4 最適化構造の結晶構造からのずれ
赤：結晶構造、黄：HFopt、緑：MP2opt
青色の線は X 線結晶構造解析の電子密度図

(2) 水和エネルギー計算

①PCM 法における原子半径の設定

今回 FMO 計算プログラムに実装された PCM 法により水和エネルギーの計算を行ったが、PCM 法は計算に用いる原子半径の影響を大きく受けることが知られている。今回、FKBP と HIV-1 プロテアーゼの系において、一般的なファンデルワールス半径と united atom 半径 (SUAHF と UAHF の 2 種) を用いた場合における、複合体形成時の部分脱水和エネルギーの比較を行った。いずれの複合体においても、3 種の半径による計算値には 10~20 kcal/mol 程度の脱水和エネルギーのばらつきがあった。どの半径を用いるのが妥当であるかの判断の指標がないため、水分子を頭においた FKBP (1fki) 水溶液の分子動力学計算を行い、そのスナップショットを 10 個抽出し、リガンド結合部位の水分子とタンパク質の分散相互作用を FMO 法で計算し、PCM 法による部分脱水和エネルギー (Dispersion 成分) との比較を行った。その結果、3 種の半径による部分脱水和エネルギー (Dispersion 成分) 値は、いずれも 10 回の計算値のバラツキ内に入っており優劣を決めることはできなかった(表 2)。今後、タンパク質系における適正な原子半径の設定法に関して、より詳細な検討を実施する必要がある。

表 2 部分脱水和エネルギーの分散相互作用の比較 (kcal/mol)

ExplicitModel	VDW	UAHF	SUAHF
-56.3	-51.7	-53.9	-60.7
(-7.4)			

() は 10 回の標準偏差

②部分脱水和エネルギー

前述した各複合体分子において、今回はファンデルワールス半径を用いて部分脱水和エネルギーの計算を行った。FKBP と HIV-1 プロテアーゼ複合体における部分脱水和エネルギーの PCM 法と PBSA 法の結果を比較した(表 3)。水和エネルギーの静電項および非静電項は両計算法で大きく乖離していることが明らかとなった。これにはいくつかの原因が考えられるが、PB 計算時の溶質の誘電率の設定がその一つである。今回の場合誘電率を 1 として計算を行ったが、実際の溶質は、2~4 程度の誘電率をもつと考えられる(その場合 PCM 法の値に近づくことになる)。PCM 法の場合、溶質の分極が考慮されるため、このような傾向が得られたと考えられる。

表 3 PCM 法と PB 法の部分脱水和エネルギー (kcal/mol)

	1fkb	1fkf	1fkg	1fki
PCM 静電	31.6	37.9	22.8	20.1
PCM 非静電	52.3	53.6	44.4	40.4
PB 静電	97.0	81.2	69.9	61.5
PB 非静電	-7.3	-7.0	-6.1	-5.7

	1hqv	1hsg	1hxb	1hwx	1ohr
PCM 静電	53.7	61.3	55.3	57.2	55.9
PCM 非静電	54.3	62.5	58.4	67.0	58.1
PB 静電	100.8	72.0	96.5	86.3	82.8
PB 非静電	-6.9	-6.6	-5.1	-6.3	-5.7

(3) 活性 (結合自由エネルギー) 予測

①FMO/PCM 法

前述した方法を用いて計算した各複合体の結合自由エネルギーの予測値と実測値の比較を表 4 に示す。実測値との相関は得られなかったが、いずれの複合体においても、予測値は実測値のオーダーにあった(誤差: -20 ~ 5 kcal/mol)。誤差の原因として、分子運動やエントロピーを考慮していないことなどが考えられる。実際に、FKBP の系で振動自由エネルギー変化を考慮することで誤差が ± 5 kcal/mol 程度に抑えられることを確認している。一方、前述したように水和エネルギーは原子半径の影響を強く受けるため、更なる検討が必要となる。

②FMO-COMBINE 法

FMO 法は、タンパク質内の各アミノ酸フラグメントとリガンドとの相互作用エネルギーを効率的に計算できる手法であるため、COMBINE 法と組み合わせることにより力場エネルギーを用いるときよりも予測能の改善が期待される。今回、すでに力場ベースで

表4 FMO/PCM法による活性予測値
(kcal/mol)

Complex	予測値	実測値	誤差
1fkb	-15.8	-13.2	-2.6
1fkf	-27.6	-12.8	-14.8
1fkg	-22.6	-10.9	-11.7
1fki	-18.2	-9.5	-8.7
1w6y	-28.2	-7.3	-20.9
1ikt	-0.6	-4.7	4.1
1hpv	-23.8	-14.9	-8.9
1hsg	-34.6	-14.3	-20.3
1hxb	-30.1	-13.9	-16.2
1hwx	-32.5	-13.3	-19.2
1ohr	-29.9	-13.0	-16.9
CK2	-9.2	-11.8	2.6

COMBINE解析が行われている HIV-1 プロテアーゼ複合体系に関して、FMO エネルギーによる COMBINE 解析を実施した。力場法と同様、48 複合体中 15 複合体をトレーニングセットに、残りの複合体をテストセットとして解析した結果、トレーニングセットの予測能は $Q^2 = 0.4$ 程度で、テストセットの良好な予測能は得られなかった。この原因として 1) 構造最適化により水素結合が過大評価され、水素結合形成残基間の相互作用に予測式が影響を受けている、2) FMO 法のフラグメント間相互作用エネルギーには、複合体形成時の分極による不安定化エネルギーが足しこまれており、真の相互作用エネルギーとなっていない、3) 溶媒効果が考慮されていない、などが考えられる。これらの課題に対して、電子相関を含めた構造最適化、フラグメント間相互作用エネルギーの補正、PCM 法による溶媒効果の組み込みなどが考えられる。MO 法は力場法では困難な金属タンパク質や力場パラメータの存在しない系に対しても計算できるなどの優位性があるため、上記の課題を解決し、有用なツールとなるように改良する予定である。

(4) 超高精度相互作用エネルギー計算

C1- π および Amide- π 相互作用の高精度相互作用エネルギー解析の結果、それぞれ -2.01 kcal/mol および -2.08 (スタック型) ~ -3.75 (NH/ π 型) kcal/mol の安定化相互作用であることが明らかとなった。いずれの相互作用も水素結合ほど強くはないが、CH/ π 相互作用 (-1.454 kcal/mol) よりも強く、タンパク質-リガンド間の相互作用解析および活性値予測には重要な因子になると考えられる。また、ともに HF レベルでは反発相互作用であるが、電子相関を含めることにより安定化エネルギーとして得られるため、このような弱い相互作用には電子相関を含めた構造解析およびエネルギー解析が必須である。

まとめ

FMO 法による相互作用エネルギーを用いた薬物活性予測法の開発を試みた。6 種のタンパク質系の 61 個の複合体に構造最適化を含めた FMO 計算を実施した。PCM 法による水素エネルギー評価をメインとする FMO/PCM 法は、パラメータを用いない *ab initio* な方法にもかかわらず、実験値のオーダーでの結合自由エネルギーの再現性は非常に優れていた。分子運動やエントロピーを考慮することにより、更に予測精度が向上すると期待される。一方、相互作用エネルギーをアミノ酸単位に分割して評価する FMO-COMBINE 法は、エネルギーの過大評価などの問題により予測能を有するモデルを構築することができなかった。これには構造最適化法を含め更なる改良が必要である。最後に、タンパク質とリガンド間によく見出される C1- π や amide- π 相互作用のような non-canonical な弱い相互作用について、詳細な相互作用エネルギーの解析を行った結果、これらは既知の CH/ π 相互作用などと同様に HF レベルでは反発であり、電子相関項 (分散力) を含めることにより -2~-4 kcal/mol 程度の安定化の相互作用として評価されることが明らかとなった。

論文投稿した際、reviewer から MO 法を用いて結合自由エネルギーを算出するのは現時点では too ambitious というコメントがあった。しかし、FMO 法のような効率的な計算法と超並列計算機の利用環境が整備されつつあるため、今回の成果をもとに近い将来高い信頼性を持った活性予測法が提起されるものと確信する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

① Imai N-Y, Inoue Y, Isao Nakanishi, and Kazuo Kitaura. Amide- π interactions between formamide and benzene. *J. Comp. Chem.* in press. (査読有)

② Takahiro Kosugi, Isao Nakanishi, and Kazuo Kitaura. Binding free energy calculations of adenosine deaminase inhibitor and the effect of methyl substitution in inhibitors. *J. Chem. Inf. Model.*, **2009**, 49, 618-622. (査読有)

③ Dmitri G Fedorov, Jensen JH, Deka RC, and Kazuo Kitaura. Covalent Bond fragmentation suitable to describe solids in the fragment molecular orbital method. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 11808-11816. (査読有)

④ T Harada, K Yamagishi, T Nakano, Kazuo Kitaura, and H Tokiwa. Ab initio fragment molecular orbital study of ligand binding to human progesterone receptor ligand-binding domain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch*

- Pharmacol.*, **2008**, 377, 607–615. (査読有)
- ⑤ M Chiba, DG Fedorov, and Kazuo Kitaura. Polarizable continuum model with the fragment molecular orbital based time-dependent density functional theory. *J. Comp. Chem.*, **2008**, 29, 2667-2676. (査読有)
- ⑥ Imai N-Y, Inoue Y, Isao Nakanishi, and Kazuo Kitaura. Cl- π interactions in protein-ligand complexes. *Protein Science*, **2008**, 17, 1129-1137. (査読有)
- ⑦ D. G. Fedorov, T. Ishida, M. Uebayasi, and Kazuo Kitaura. The fragment molecular orbital method for geometry optimizations of polypeptides and proteins. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 2722-2732. (査読有)
- ⑧ Y. Komeiji, T. Ishida, D. G. Fedorov, and Kazuo Kitaura. Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin. *J. Comp. Chem.*, **2007**, 28, 1759-1762. (査読有)
- ⑨ D. G. Fedorov, K. Ishimura, T. Ishida, Kazuo Kitaura, P. Pulay, and S. Nagase, Accuracy of the three-body fragment molecular orbital method (FMO) applied to Møller-Plesset perturbation theory. *J. Comp. Chem.*, **2007**, 28, 1476-1484. (査読有)
- ⑩ D. G. Fedorov and Kazuo Kitaura. Pair interaction energy decomposition analysis. *J. Comp. Chem.*, **2007**, 28, 222-237. (査読有)
- ⑪ Isao Nakanishi, D. G. Fedorov and Kazuo Kitaura. Molecular recognition mechanism of FK506 binding protein: An all-electron fragment molecular orbital study. *Proteins*, **2007**, 68, 145-158. (査読有)
- ⑫ Kaori Fukuzawa, Kazuo Kitaura, et al., Molecular interactions between estrogen receptor and its ligand studied by ab initio fragment molecular orbital method. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 16102-16110. (査読有)
- ⑬ Dmitri G. Fedorov, Kazuo Kitaura, et al., The polarizable continuum model (PCM) interfaced with the fragment molecular orbital method (FMO). *J. Comp. Chem.*, **2006**, 27, 976-985. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

- ① 中村 真也、フラグメント MO 法による構造最適化に対する電子相関の影響、日本薬学会第 129 年会、Mar. 26-28, 2009、京都。
- ② 浅田 直也、FMO 法によるカゼインキナーゼ 2 の分子認識機構解析、日本薬学会第 129 年会、Mar. 26-28, 2009、京都。
- ③ 北浦 和夫、フラグメント分子軌道法の開発と応用、第 3 回次世代ナノ統合ソフト公開シンポジウム、Mar. 3-4, 2009、岡崎。
- ④ Kitaura Kazuo, Development and applications

of the fragment molecular orbital method. 50th Sanibel Symposium, Feb. 28, 2009, St. Simons, Island.

- ⑤ Asada Naoya, Theoretical study of geometry and molecular recognition mechanism of Casein Kinase 2 α (CK2 α) with the FMO-MP2 method. 第 38 回構造活性相関シンポジウム、Nov. 3, 2008, 神戸。
- ⑥ Kitaura Kazuo, Electronic structure calculations of proteins using fragment molecular orbital method. Telluride Workshop on Many Body Interactions: From Quantum Mechanics to Force Field, July 7-11, 2008, Telluride, USA.
- ⑦ Kitaura Kazuo, Quantum Chemical Calculations of Protein-ligand Interactions with Fragment Molecular Orbital Method. World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sep. 14-19, 2008, Sydney, Australia.
- ⑧ Imai Nakamura-Yumi, Cl- π interactions in protein-ligand complexes. XVIIth European symposium on QSARs and Molecular Modeling, Sep. 21-26, 2008, Uppsara, Sweden.
- ⑨ Asada Naoya, Analysis of interactions between Casein Kinase 2 α (CK2 α) and its ligand using Fragment Molecular Orbital method. XVIIIth European symposium on QSARs and Molecular Modeling, Sep. 21-26, 2008, Uppsara, Sweden.
- ⑩ Nakanishi Isao, Quantum chemical calculation of protein-ligand interaction. XXth International Symposium of Medicinal Chemistry, Aug. 31-Sep. 5, 2008, Vienna, Austria.
- ⑪ 浅田 直也、フラグメント分子軌道法を用いた casein kinase 2 α と阻害剤の相互作用解析、第 35 回構造活性相関シンポジウム、Nov. 15, 2007、京都。
- ⑫ 浅田 直也、フラグメント分子軌道法によるポリアラニン配座異性体の相対安定性の解析、第 1 回分子科学討論会、Sep. 18, 2007, 仙台。
- ⑬ 仲西 功、フラグメント分子軌道法による蛋白質-リガンド複合体の分極エネルギーの解析、日本薬学会第 127 年会、Mar. 2007, 富山。
- ⑭ 中村 真也、Fragment MO 法を用いた HIV プロテアーゼ阻害剤の活性評価、日本薬学会第 126 回年会、Mar. 2006, 仙台。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仲西 功 (NAKANISHI ISAO)
近畿大学・薬学部・教授
研究者番号：10362576

(2) 研究分担者

北浦 和夫 (KITAURA KAZUO)
京都大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：30132723