

Title	シクロデキストリンへの複合体包接における分子間相互作用
Author(s)	Srihakulung, Ornin
Citation	
Issue Date	2018-09
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/15527">http://hdl.handle.net/10119/15527</a>
Rights	
Description	Supervisor:前園 涼, 情報科学研究科, 博士

氏名	SRIHAKULUNG, Ornin		
学位の種類	博士(情報科学)		
学位記番号	博情第 395 号		
学位授与年月日	平成 30 年 9 月 21 日		
論文題目	Molecular interactions in inclusion complexes with cyclodextrins		
論文審査委員	主査	前園 涼	北陸先端科学技術大学院大学 教授
		東条 敏	同 教授
		ダム・ヒョウ・チ	同 准教授
		本郷研太	同 准教授
		小口多美夫	大阪大学産業科学研究所 教授

### 論文の内容の要旨

Most case studies of Thai traditional drugs (herbal products) have shown a similar problem of the substance degradation that can cause the instability in the active compounds, including Plumbagin. Basically, encapsulation technique is adopted to address this problem and widely employed to improve the stability of numerous compounds in diverse industries. Binding energy is an important value in the inter-molecular interaction between host and guest molecules, that can directly affect the drug efficiency from the release of active compound to the target cell. *Ab initio* investigation of the binding energy is an important tool to provide useful theoretical predictions. Density Functional Theory (DFT) is most suited to do this. However, its dependence on the exchange-correlation (XC) functionals means that it is necessary to assess the strengths and weaknesses of these functionals for the relevant system. This is the main objective of this study.

To consider the molecular and organic system, B3LYP functional is generally viewed as the most suitable XC functional. However, it is unable to properly account for inter-molecular interaction, of which dispersion forces (and therefore, dispersion-corrected functionals) is a vital part. A total of five dispersion-corrected functionals were assessed in this study: CAM-B3LYP, B3LYP-GD3, CAM-B3LYP-GD3, M06-2X, and M06-2X-GD3. The conventional hybrid DFT (B3LYP) provides positive binding energy, which means it cannot capture the dispersion force from an inter-molecular interaction. Dispersion correction functionals, meanwhile, give negative values of binding energy, with DFT-GD3 providing the precise and lowest binding energies. These *ab initio* results are compared also with those of semi-empirical methods. Of these, the PM7 method presents the lowest binding energy, though we observe significant overestimations.

Keywords: Cyclodextrins, Encapsulation, Inclusion complex, DFT, Dispersion functional

### 論文審査の結果の要旨

カゴ状分子に「ターゲット分子」を包含・吸着させ、ナノスケールでカプセル化して移送

するといった着想に基づくナノテクノロジー技術が精力的に研究されている。有機合成化学を駆使した「ホスト・ゲスト化学」と呼ばれる分野では、シクロデキストリンを中心としたカゴ状分子を包接化合物(ホスト)として、これに薬理分子(ゲスト)を結合させ移送する「ドラッグ・デリバリー」を見据えた研究が進められている。「所与のゲスト分子に対し、どのようなホスト分子が好ましい結合力レンジで、ゲストを捕捉するか」を知る事は、応用上の重要な問いとなるが、ホスト、ゲスト分子とも分子サイズが大きく、異方性が高いため、包接パターンとして膨大な組合せを扱わなければならない。このような問題に対して、古典分子動力学と遺伝的アルゴリズムを組合せた「ドッキング・シミュレーション」がパッケージとして開発され、広く利用されつつある。ホスト・ゲスト間を繋ぎ止める結合力は、分子間結合力であり、ドッキング・シミュレーションで利用されている従前の経験的力場は基より、第一原理計算による取扱いに置き換えても、予見性を保証する信頼性を確保する事は難しいことがよく知られている。呼応してドッキング・シミュレーションにおける経験的力場にも継続的な改良(PM3→PM6→PM7)が進められているが、本研究でも示されるように、改良バージョン毎に予見が定性的に著しく変わってしまい、第一原理手法を注意深く適用した「本格的な較正」が所望される問題となっている。本研究では、まず、この較正問題を展開するための舞台を、ドッキング・シミュレーションによって注意深く準備し、結合力予見における差異を、「予見ジオメトリ起因の差異」と「評価法起因の差異」に切り分ける検証法を計画した。次いで、分子間結合力記述として開発されている CAM 補正、D3 補正といった第一原理の各種補正法を適用して、予見の相互比較から幾つかの新しい知見を引き出した。どのような交換相関汎関数から出発しても、D3 補正を適用すると、結合力予見と傾向は、ほぼ同じものに収束するという顕著な知見を見出した。ここで予見される「収束した結合エネルギー値」は「信頼性の高い基準値」として最も説得力のあるものである。これを基準として、従前の経験的力場 PM7 が、どの程度の過大評価を与えるかを行った定量的な知見を開拓した。本研究で相互比較に持ち出された交換相関汎関数の選定は、予めよく練られたもので、相互の比較から、量子多体系の主要効果である交換効果と相関効果の寄与を切り分けて、考察を展開する事にも成功している。本論文に関わる研究成果の一部は既に、申請者を主著者とする査読付原著論文成果[Sci. Pharm. 86, 20:1-11 (2018/IF = 1.64)]に発表されており、当該コミュニティにおいて一定の評価を獲得している。

以上、本論文は、ホストゲスト化学を応用した革新的な医薬応用展開に資するシミュレーション科学基礎分野での重要な課題の 1 つを洗い出し、大規模シミュレーションを駆使した系統的な研究調査により新たな知見を提供した業績として、学術的に貢献するところを認め、よって博士(情報科学)の学位論文として十分価値あるものと判断した。