

分子軌道計算と機械学習によるフェルラ酸の抗酸化作用の研究

寺前裕之^{a*}, 玄美燕^b, 山下司^b, 高山淳^b, 岡崎真理^b, 坂本武史^b^a城西大学理学部化学科, 〒350-0295 坂戸市けやき台 1-1^b城西大学薬学部薬学科, 〒350-0295 坂戸市けやき台 1-1

teramae@gmail.com

Ferulic acid is known to have strong antioxidant properties. In the present study, we investigate the electronic structures of ferulic acid and its radical species extracting the hydrogen atom from its phenolic hydroxyl group. The relation of the results by several machine learning models using R/caret package, such as partial least squares, random forest, radial basis function kernel regularized least squares, and bayesian regularized neural network, with the radical scavenging activity with the DPPH reagent, IC₅₀, measured by Sakamoto et al. is discussed. We found all four methods gave reasonable correlation coefficients which means the possible prediction of the IC₅₀ values with the results of the molecular orbital calculations only.

Keywords: Ferulic acid, radical scavenging activity, Hamiltonian algorithm, molecular orbital method, machine learning, random forest model

1. はじめに

酸化ストレスは、神経変性疾患や虚血性脳障害の発症・進展に深く関与していることが知られており[1,2]、抗酸化物質による酸化ストレスの軽減が近年注目を集めてきている。

フェルラ酸(FA)はケイ皮酸誘導体の一つであり比較的強い抗酸化作用を示す[3,4]。FAの抗酸化作用はフェノール性水酸基によってフリーラジカルに水素を供与することでもたらされていると考えられている。

友野ら[5]はFAよりも高い効果を示しかつ毒性の低いFA誘導体の探索を目的として種々の置換基を導入したFA誘導体を合成し、フリーラジカル消去能の測定を行い、消去能は置換基に大きく依存することを見いだしたが、そのメカニズムは不明であった。我々はDPPHフリーラジカル消去濃度(IC₅₀)とフェノール性水酸基から水素を取ったFAラジカルの電子状態とIC₅₀との関連性を考察してきた。特に最近の研究ではラジカル種とニュートラル種の各軌道エネルギー値とIC₅₀との関係をrandom forestモデルにより機械学習を試みた

ところ、 α SOMO-1が6%、 α SOMOが24%、 α LUMOが45%の寄与があると計算された[6]。本研究ではR言語により多くの回帰法が実装されている caret パッケージ[7]を用いて、さらなる機械学習を試みたので報告する。

2. 計算方法

分子軌道計算プログラム Gaussian16 を使用し[8]、FAとその誘導体を RHF/6-31G**レベルで、FAとその誘導体のフェノール性水酸基から水素を取り去ったFAラジカルを UHF/6-31G**レベルで構造最適化を行った。最適化された構造に対して振動数計算を行い、安定構造であることを確認した。ただし、本研究ではコンフォメーション探索は行っていないためエネルギー最小値であることは確かめていない。将来的には GAMESS プログラム[9]に組み込んだ高次元アルゴリズム[10]によるコンフォメーション検索を行う予定にしている。

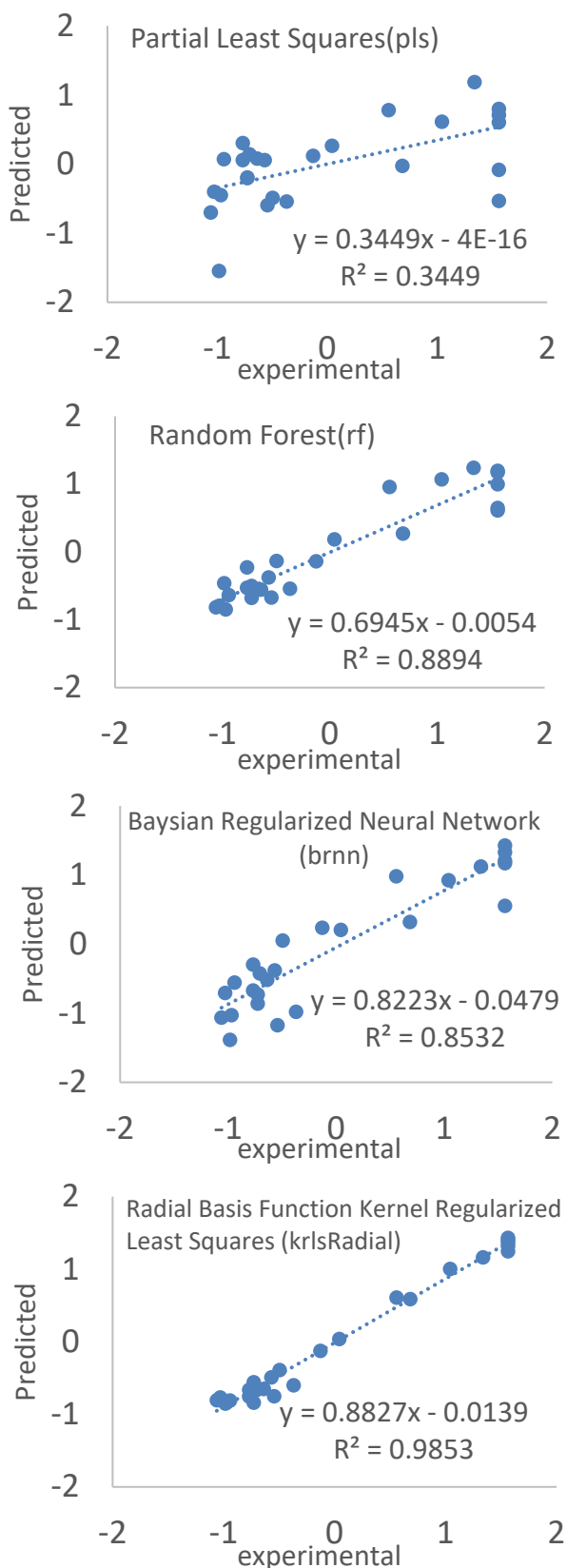


Fig.1 Plots of Predicted IC_{50} values versus Experimental IC_{50} values

3. 結果と考察

最初に FA のラジカル消去能に関しては、個々の FA のラジカルへの変化しやすさが関係しているのではないかと考えて、元の FA 類と OH 基から H ラジカルを取り去ったラジカル種とのエネルギー差について計算した。比較対象として抗酸化物質であるコーヒー酸(CA)、アスコルビン酸(VC)、トロロックス(Trolox)の3つの化合物の計算も同様に行った。化合物は合計 26 種類となった。結果としてあまり大きな相関は見られなかったが、説明変数として量子化学計算から得られる計算値を加えることで、より良い相関関係が得られるのではと考える教師付機械学習を試みた。

ラジカル種の α SOMO, α SOMO-1, β SOMO, α LUMO, β LUMO, ニュートラル種の HOMO-1, HOMO, LUMO, LUMO+1 の各軌道エネルギー値を説明変数として $\log IC_{50}$ との関係を各種モデルにより機械学習を行った。

各説明変数間の相関係数を計算をしてみると各軌道エネルギー間には相関が高い変数があることがわかる。このような場合に線形重回帰(LM)は適しておらず部分最小自乗法(PLS)を用いるべきだと言われているため、本研究では PLS, Random Forest(RF), Radial Basis Function Kernel Regularized Least Squares (krlsRadial), ニューラルネット法の一つである Bayesian Regularized Neural Network (brnn)の4種類の回帰法を用いた。

Fig.1 には IC_{50} 値の実験値とこれらの回帰法を用いて教師付の学習を行って得られた予測値を示した。いずれの方法によっても相関関係があることがわかる。なお計算に先立ってデータ値の平準化を行っている。Fig.1 ではデータ値が-2から2の間になっているのはこのためである。

おそらくは過学習された結果とは思われるが、random forest および brnn の R^2 値が 0.8 以上で krlsRadial の結果では R^2 値はほぼ 1 となっている。このことから分子軌道計算によるエネルギーや軌道エネルギーを説明変数として使うことで IC_{50} 値の予想が行える可能性が高いことがわかり、ドラッグデザイン分野に応用できる可能性があると考えられる。

5. 結論

フェルラ酸の抗酸化作用をあらわす IC_{50} 値について分子軌道計算から得られるラジカル体とニュートラル体のエネルギー差および得られた分子軌道エネルギーを説明変数として教師付機械学習を試みた。

4 種類の回帰法を使用した。いずれの方法で

もある程度の相関が得られることがわかり、この分子軌道計算と機械学習は強力なツールとなり、ドラッグデザインへの応用が期待できることがわかった。今後は他の誘導体への適用や、より単純な分子物性への適用を予定している。

参考文献

- [1] H. Yaribeygi et al., *CNS Neuro. Disord. Drug Targets*, **17**, 207 (2018).
- [2] B. K. Siesjö et al., *J. Neurotrauma*, **12**, 943 (1995).
- [3] K. H. Chang et al., *Cin. Chim. Acta*, 485, 79 (2018).
- [4] M. Xuan et al., *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, Vol. 2015, Article ID 865986 (2015).
- [5] K. Tomono, M. Xuan, K. Hayashi, M. Kamekawa, D. Kani, H. Matuzaki, J. Takayama, T. Sakamoto, M. Okazaki, The 132th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, March, 2014, Kumamoto, Japan.
- [6] H. Teramae, M. Xuan, T. Yamashita, J. Takayama, M. Okazaki, T. Sakamoto, *J. Comp. Chem. Jpn.*, **17**(3), 150-152 (2018).
- [7]<https://cran.r-project.org/web/packages/caret/caret.pdf>
- [8] Gaussian 16, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [9] M. W. Schmidt et al., *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).
- [10] K. Ohtawara, H. Teramae, *Chem. Phys. Lett.*, **390**, 84 (2004).

Theoretical Study on Antioxidant Properties of Ferulic Acid

Hiroyuki Teramae^{*a}, Meiyuan Xuan^b, Tsukasa Yamashita^b, Jun Takayama^b, Mari Okazaki^b, Takeshi Sakamoto^b

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Josai University

1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

^bFaculty of Pharmaceutical Science, Josai University,

1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

