

課題名(タイトル):

代謝混合物の NMR シグナルの *in silico* 同定法の高度化

利用者氏名:

○伊藤 研悟*

近山 英輔*

坪井 裕理*

理研における所属研究室名:

*環境資源科学研究センター 環境代謝分析研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

核磁気共鳴法(NMR)は、環境試料などの複雑な混合物中の化合物の組成分析に有用であり、また、食品および材料の開発・評価で用いられる磁気緩和時間や自己拡散係数といった化合物の物性情報の非侵襲的な取得が可能である。NMR により検出された混合物中の化合物由来のシグナルについて、一般的に、実測データベースを参照して成分同定を行うが、現状として、地球上に存在する全ての化合物を実測データベースに登録することは不可能であることから、NMR を用いた混合物解析において、多くの未同定シグナルの存在が問題となっている。また、NMR により得られる混合物中の化合物の物性評価・予測法が確立されていないといった問題もある。

そこで我々は、これらの問題を解決するにあたり、機械学習や量子化学計算、分子動力学計算といった計算科学的アプローチに着目してきた。今年度は、これらのアプローチを援用し、混合物中の化合物の磁気緩和時間およびスピン結合定数の評価・予測法の構築を目指した。

2. 具体的な利用内容、計算方法

混合物中の化合物の磁気緩和時間の評価・予測法の構築において、複雑な環境試料の例としてエビを用い、試料中に含まれる水溶性成分を網羅的に抽出し、NMR 実験に供試した。REST1 法により、3 種のアミノ酸の化学シフトと縦磁気緩和時間(T_1)の実験値を取得した。これらのアミノ酸に関して、立体構造を PubChem ウェブサイトから収集し、Gromacs 5.0.4 を用いて分子動力学計算を行った

後、水溶液中における回転相関時間を算出した。算出した回転相関時間、ラーモア周波数、温度、立体構造等をパラメータとし、Bloch-Redfield-Wangsness (BRW) 理論により、各アミノ酸のメチル基の T_1 の理論値を算出した。

混合物中の化合物のスピン結合定数の評価・予測法の構築において、機械学習による予測モデルを構築するため、まず、PubChem ウェブサイトから 509 分子の立体構造情報を取得し、Gaussian16 プログラムを用いて構造最適化し、化学シフトとスピン結合定数の理論値を算出した。計算レベルは、B3LYP/6-31G*を選択し、NMR パラメータの算出には GIAO 法を用いた。また、分極性連続体モデル (PCM) 法を用いて、溶質に対する溶媒効果を考慮した。各分子の化学シフトおよびスピン結合定数の実測値は、当研究室で開発された InterSpin 用のアーカイブに登録されている NMR スペクトルから収集した。得られた実測値と理論値間の誤差を目的変数、200 を超える分子記述子を説明変数とし、RF や XGB などの機械学習を行い、理論スピン結合定数補正モデルを作成し、理論スピン結合定数補正因子を算出した。補正された理論スピン結合定数は、実測スピン結合定数と比較し、決定係数および平均平方二乗誤差 (RMSD) によって評価した。また、テストサンプルとして、2 種類の混合物試料を用いて、作成した予測モデルの汎用性を評価した。

3. 結果

BRW 理論により算出した各アミノ酸のメチル基の T_1 の理論値は、1.28~1.44 秒であった。また、これらの T_1 の実験値は 0.87~1.15 秒であり、理論値と

近い結果となった。

スピン結合定数の予測モデルを5分割交差検証で評価した結果、RMSDは1.21 Hzであり、決定係数は0.80となった。従来のスピン結合定数の予測法である量子化学計算では、RMSDは3.52 Hzであり、決定係数は0.32となったことから、機械学習を組み合わせることで、スピン結合定数の予測性能が大幅に向上することが分かった。また、テストサンプル中の直鎖分子のカップリングツリーを予測し、スペクトルを生成した結果、予測値は実測値と良く近似していた。

4. まとめ

機械学習や量子化学計算、分子動力学計算といった計算科学的アプローチを組み合わせることで、磁気緩和時間やスピン結合定数といった、NMRにより得られる化合物の性質を精度よく予測することが可能であり、混合物中の未知化合物の同定や物性評価が可能となると考えられた。

5. 今後の計画・展望

化学構造と化学的・物理的特性をも補正できるようになれば、企業では分子構造解析や材料開発の時間とコストを最小限にするマテリアルズインフォマティクスへと展開することができると予想された。

2020 年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

・Kengo Ito, Yuuri Tsuboi, and Jun Kikuchi, “Spatial molecular-dynamically ordered NMR spectroscopy of intact bodies and heterogeneous systems” *Communications Chemistry* **3**, 1–8 (2020).

【口頭発表】

伊藤研悟, “機械学習とシミュレーションの融合による海洋複雑系の予測科学” 理研 CSRS インフォマティクス・データ科学推進プログラム成果報告会, Web, 2021 年 3 月 8 日.