



構造活性相関部会・ニュースレター <1 April, 2008>

SAR News No.14

「目次」

//// Perspective/Retrospective ////

ケミカルゲノミクス情報を用いた新規リガンド探索手法

藪内 弘昭、奥野 恭史 … 2

//// Cutting Edge ////

分子シミュレーションによる高活性リガンド探索の試み

温品 由美 … 7

セフェム系抗生物質のラット脳脊髄腔液移行性に関する QSAR 解析

吉田 麻衣、坂和 園子、阿部 覚、木原 勝、内藤 真策、山内 あい子 … 12

//// Activities ////

<報告>

第 35 回構造活性相関シンポジウム報告

赤松 美紀 … 16

5th International symposium Causalities explored by indirect observation 参加報告

錦織 理華 … 17

<会告>

構造活性フォーラム 2008 「標的蛋白質志向のケミカルバイオロジーと構造活性相関」

… 20

第 36 回構造活性相関シンポジウム

… 21

第 8 回薬物の分子設計と開発に関する日中合同シンポジウム

… 22

2008 年度構造活性相関部会 SAR Promotion Award 受賞候補者募集

… 23

////// Perspective/Retrospective ////

ケミカルゲノミクス情報を用いた新規リガンド探索手法

京都大学薬学研究科 藪内 弘昭、奥野 恭史

1. はじめに

生体内には様々な分子が存在しているが、タンパク質は特定の分子を認識してその機能を発揮する。基礎生命科学から医薬品開発にわたる多くの分野では、この分子認識機構を利用して目的のタンパク質に結合して機能を制御するリガンド化合物の開発が長年進められてきた。しかし、化合物の化学構造は非常に多様性に富んでいる (10^{60} 種類以上と推定されている¹⁾) ため、片っ端から合成、生物実験を行うことにも限界がある。

活性化化合物を効率よく迅速に探し出すために、計算機を用いた候補化合物の絞り込み手法「ヴァーチャル・スクリーニング (VS)」が開発されてきた。現在よく用いられている VS として、既知リガンドとの構造類似性に基づく「Ligand-based virtual screening (LBVS)」と標的タンパク質の立体構造に基づく「Structure-based virtual screening (SBVS)」がある^{2,3)}。この二つの手法は、近年の情報技術の進歩と相まって、この 10-20 年で著しい発展を遂げ、ゆるぎない地位を確立した。しかしながら現在、VS のヒット確率は 1 % - 10% もあれば良しとされており (例えば、LBVS では、既知活性化化合物の骨格構造に強く影響される嫌いがあるし、SBVS では、パラメータの恣意性、予測的中率の低さなどが指摘されている)、さらなる技術的な改良や革新的技術の開発が切望されていることは間違いない。

ここでは、LBVS や SBVS とは概念の異なる第三の VS として、著者らが開発している「ケミカルゲノミクスに基づく VS 手法 (Chemical Genomics-based virtual screening: CGBVS)」を紹介したい。

2. ケミカルゲノミクス

「ケミカルゲノミクス (Chemical Genomics)」とは、興味を持つ化合物が生物に与える影響についてゲノム規模で研究する学問である^{4,5)}。この研究分野は、マイクロアレイやハイスループットスクリーニングなどの同時大量解析技術の革新に後押しされ、近年、注目を浴び始めている。それに伴い、化合物と遺伝子の関連性について、膨大な実験データが蓄積されている。そこで我々は、情報科学技術の一つであるパターン認識技術を用いて、タンパク質と化合物との結合情報 (ケミカルゲノミクス情報) から抽出したタンパク質のリガンド認識パターンに基づいて活性化化合物を効率的に発見する新たな VS、「CGBVS」を開発している。

3. ケミカルゲノミクス情報の収集・整備

CGBVS を実行するには、多くの「化合物-タンパク質間相互作用データ」が必要である。しかし残念ながら、それらのデータは基本的に製薬企業や各研究室の極秘資料となっている。そこで、我々はまず、文献などから利用可能な化合物-タンパク質相互作用データを収集、整備することからスタートした。データ収集の対象とするタンパク質としては、創薬標的として最も注目されている遺伝子ファミリーのひとつ、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に的を絞った。

収集したデータは、公共データベース GLIDA (GPCR-Ligand DAtabase)^{6,7)} として現在 WEB で公開している (URL: <http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/services/glida/>)。GLIDA の面白い特徴は、相互作用データを可視化するために、化合物、タンパク質それぞれの類似性を反映させた 2 次元カラーマップを用いている点である。マッピングされた相互作用において近傍に位置するタンパク質や化合物は、化学者にとっても生物学者にとっても、新たな研究対象として興味深いところである。

なお、現在利用可能なケミカルゲノミクス情報の公共データベースとして、ほかに DrugBank⁸ がある。このデータベースは、米国食品医薬品局（FDA）で承認された薬物とその標的遺伝子に関する情報を提供している。

4. CGBVS のためのアルゴリズム： サポートベクターマシンを用いた相互作用学習モデル

相互作用パターンの抽出、そしてリガンド予測の手段として、学習アルゴリズムであるサポートベクターマシン（SVM）⁹ が利用可能である。SVM は、2クラス分類器の一種であり、与えられた2つのグループに属する特徴ベクトルを最大マージンで分離するような超平面を構築する。ここで、最大マージンとは、分離した超平面から各サンプル間までの最短距離を指す。

我々は、この SVM を用いて、化合物-タンパク質相互作用の有／無を判別する手法を開発した。その手法の流れを図1に示す。まず、収集した相互作用をベクトルとして表現するために、各化合物の化学構造、各タンパク質のアミノ酸配列について、様々な属性（記述子と呼ぶ）を計算する。次に、正例（相互作用する化合物-タンパク質ペア）および負例（相互作用しない化合物-タンパク質ペア）に対応する記述子をそれぞれ組み合わせて特徴ベクトルを構成し、SVM を用いて学習モデルを構築する。このモデルが得られると、（未知の化合物-タンパク質ペアに相当する）新しいベクトルが相互作用 有／無 のどちらのクラスに属するか、を予測することができる。

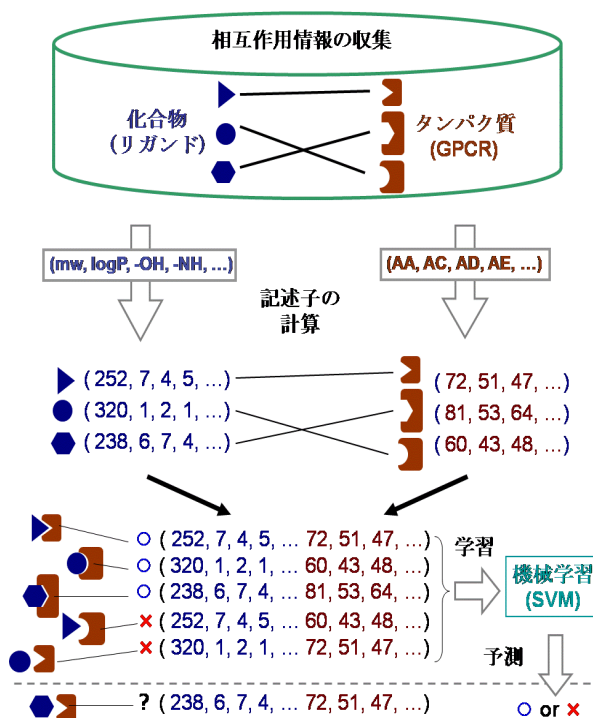


図1 CGBVS の流れ

5. 交差検定法によるモデルの評価

既存の VS 手法との比較検討を行うため、今回開発した CGBVS と LBVS との予測性能を比較した。収集した化合物-GPCR 相互作用を用いて、負例を交換しながら 5 分割交差検定法（fivefold cross-validation）を試行した。ただし、負例については、データが入手できなかったため、ここでは化合物-タンパク質ペアをランダムに組み合わせて生成した。交差検定の結果、最近傍法を用いた LBVS では $84.4 \pm 0.3\%$ 、CGBVS では $91.6 \pm 0.2\%$ の相互作用を正しく予測した。また、ROC 曲線からも、CGBVS の予測性能の高さが確認された（図2）。したがって、ケミカルゲノミクス情報の活用がリガンド予測性能の向上につながったといえる。なお、予測に要する計算的負荷が一般的な LBVS によるものとほとんど変わらないことから、CGBVS は大規模スクリーニングに十分適用可能と考えられる。

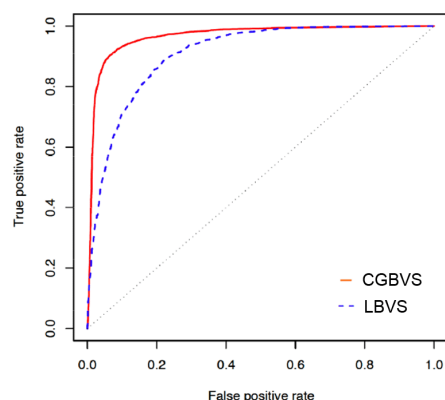


図2 ROC 曲線による相互作用予測性能の比較。赤い実線が CGBVS、青い破線が最近傍法を用いた LBVS を示す。

6. ヒト β_2 アドレナリン受容体リガンド予測への適用

我々が収集した化合物-GPCR 相互作用情報は、今までの研究により「強く結合する」と知られているもののみであり、その他の大部分の化合物-GPCR ペア間の相互作用の有無は不明である。我々の疑問は、CGBVS が期待に反して相互作用すると予測したペアは本当に相互作用しないのか、ということである。そこで、*in vitro* での実験により、予測された相互作用スコアと実際の相互作用の有無との関連性を確認した。

まず、ヒト β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) を標的 GPCR とし、構築した学習モデルを用いてリガンド予測を行った。リガンド予測の対象化合物は、他 GPCR のリガンドとして知られている 826 化合物とした。そして、CGBVS により予測された β_2 AR リガンド候補上位 50 の化合物のうち、文献・特許調査により 14 種の化合物について β_2 AR との相互作用に関する報告を確認した(図 3A 左)。さらに、残りの相互作用不明な化合物のうち、入手可能な 21 種類について *in vitro* 結合阻害実験を行ったところ、17 種類の化合物が相互作用 ($10^{-5}\text{M} < \text{IC}_{50} < 10^{-3}\text{M}$) を示した (図 3A 右)。結合阻害実験のヒット率は 81% (17/21) にのぼり、ここにおいても高い予測的中率が示された。

一方、下位 50 化合物については、 β_2 AR リガンドとして報告されているものは文献および特許調査では確認されなかった (図 3B 左)。さらに、入手可能な 9 化合物についても結合阻害実験を行ったが、2 個の化合物が同程度の強さの相互作用を示したものの、残りの 7 化合物は相互作用を示さなかった (図 3B 右)。

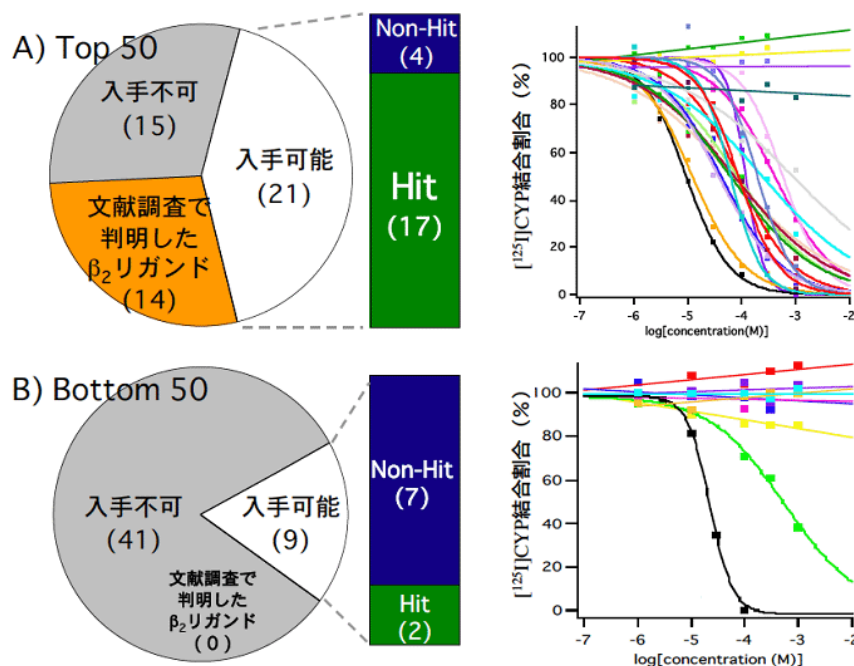


図3 β_2 AR リガンド予測結果の検証
予測スコア上位 50 (A) と下位 50 (B) の化合物に対する調査・実験結果を示す。

左：文献調査および実験検証で判明した化合物の内訳。

右： $[^{125}\text{I}]\text{-シアノピンドロール}$ に対する結合阻害曲線。縦軸が阻害の割合、横軸が各化合物の濃度を示す。

これらの予測結果を LBVS によるものと比較したのが図 4 である。結合阻害実験で相互作用を確認した化合物の半数近くは、LBVS ではスコアが低かった。実際に、これらの化合物は、典型的な β_2 AR 作動薬の構造 (カテコラミン骨格、イソプレナリン誘導体) および β_2 AR 拮抗薬の構造 (アリルアルキルアミン誘導体) とは異なる多様な骨格を持っており、化合物の構造類似性に基づく従来の方法では発見が困難なリガンド群である。また、これらの化合物の中には、ニューロペプチド受容体アンタゴニストなど、従来はペプチド受容体に作用する化合物として知られていたものも含まれており、遠縁にあたる β_2 AR とも相互作用することが今回の結合阻害実験により確認

された。以上から、ケミカルゲノミクス情報が、リガンド予測精度の向上のみならず、新規骨格を持つリガンドの検出にも有用であることが示唆された。

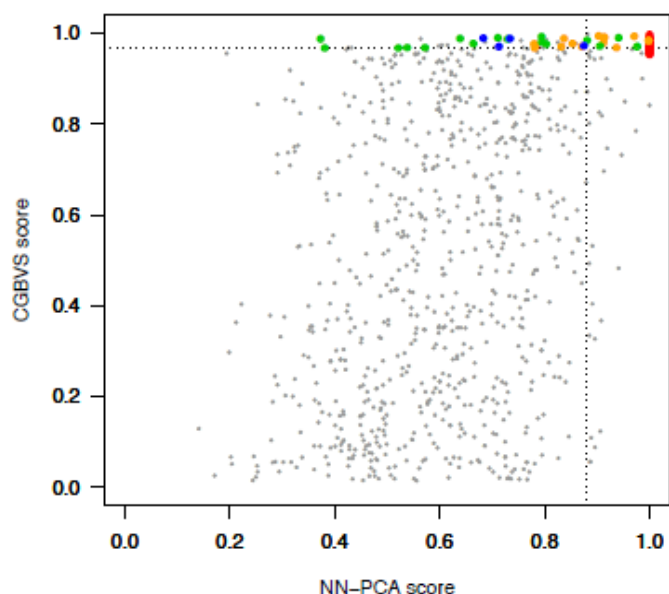


図4 CGBVS と LBVS による β_2 AR リガンド予測結果の比較

各点が化合物であり、縦軸はCGBVS、横軸はLBVS（主成分空間における最近傍法）による相互作用予測スコアを示している。文献調査および結合阻害実験の結果を以下の色分けにて表示した。

- 既知 β_2 AR リガンド
- 文献調査 β_2 AR リガンド
- 相互作用あり（結合阻害実験）
- 相互作用なし（結合阻害実験）

なお、図中の点線は、各手法において上位 50 位のスコアを示す。

7. おわりに

従来、生物活性を示す化合物の探索には、化合物の構造類似性がその指標とされてきた。しかし、化合物の構造類似性だけでタンパク質との多種多様な相互作用を見いだすには限界があり、新しい探索手法の開発が望まれていた。

我々は、「ケミカルゲノミクス情報の中から相互作用パターンを抽出する」という新しいアプローチを試み、(1) 化合物-GPCR 質間相互作用データベース GLIDA を開発し、(2) 学習アルゴリズムを用いた予測モデルにより、GPCR リガンドを精度よく予測できることを実証した。

なお、 β_2 AR の立体構造が昨年決定された¹⁰ ことを受けて、我々は SBVS との予測性能比較も行っており、その結果、CGBVS が SBVS よりも高精度で β_2 AR リガンドを予測することを確認している。

我々が開発している CGBVS は、標的タンパク質のリガンド情報が無いケースにも適用可能であり、実際に現在、オーファン GPCR を標的としたリガンド予測を行っている。タンパク質の立体構造情報を必要としない点は、詳細な 3D 構造が不明な GPCR にとって、魅力的なリガンド予測手法といえる。将来的には、結合阻害定数 (K_i 値) など定量的な活性データから回帰分析を行うことにより、相互作用の強さを反映させたリガンド予測手法への拡張を行う予定である。

最後に、ケミカルゲノミクス情報を利用するという新規なアプローチは、GPCR に限らずすべてのタンパク質に適用可能であり、化合物-タンパク質相互作用の理解、ひいては創薬プロセスの効率化に繋がることが期待される。

8. 参考文献

1. Dobson, C. M. Chemical space and biology. *Nature* **432**, 824–828 (2004).
2. Muegge, I. & Oloff, S. Advances in virtual screening. *Drug Discov. Today Technol.* **3**, 405–411 (2006).
3. Oprea, T. I. & Matter, H. Integrating virtual screening in lead discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **8**, 49–58 (2004).

4. MacBeath, G. Chemical genomics: what will it take and who gets to play? *Genome Biol.* **2**, COMMENT2005 (2001).
5. Salemme, F. R. Chemical genomics as an emerging paradigm for postgenomic drug discovery. *Pharmacogenomics* **3**, 257–267 (2003).
6. Okuno, Y., Yang, J., Taneishi, K., Yabuuchi, H. & Tsujimoto, G. GLIDA: GPCR-ligand database for chemical genomic drug discovery. *Nucleic Acids Res.* **34**, D673–D677 (2006).
7. Okuno, Y. *et al.* GLIDA: GPCR--ligand database for chemical genomics drug discovery--database and tools update. *Nucleic Acids Res.* **36**, D907–D912 (2008).
8. Wishart, D. S. *et al.* DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* **34**, D668–D672 (2006).
9. Vapnik, V. N. *The Nature of Statistical Learning Theory* (Springer, New York, 1995).
10. Cerezov, V. *et al.* High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science* **318**, 1258–1265 (2007).

//// Cutting Edge ////

分子シミュレーションによる高活性リガンド探索の試み

京都大学大学院薬学研究科 医薬品理論設計学講座 温品 由美

1. はじめに

医薬品設計において、既存の活性化合物にメチル基を導入したり、複素環のヘテロ原子位置を変えたりする極微小な構造変化により、アフィニティが 10 倍以上向上する事例がしばしば観察される。このような構造改変は、分子量や分子の物性を大きく変えることなくアフィニティ向上を達成できる可能性が高いと考えられる。従って、この活性変化を精度良く予測することができればリード化合物探索又は最適化段階において極めて有用な知見となる。

薬物標的タンパク質の立体構造に基づいた効率的な医薬品設計が可能とされる Structure-based drug design においても、このような微小な構造変化による大きなアフィニティ向上を予測する事は非常に難しいと考えられる。そのため、近い 2 つの状態間の自由エネルギー差を精度よく算出できる手法として古くから知られている Thermodynamic integration(TI) 法を用いて、上記の変化を計算することにした。この手法は低分子の溶媒和自由エネルギー差計算などでよく使われているが、創薬現場で活用されているという報告は少ない。この手法で精度良く結合自由エネルギー差(アフィニティ差)を予測することができれば、合成可能な化合物を網羅的に計算することにより、新規活性化合物の探索に活用できると期待される。

本研究では 3 種の異なるタンパク質において、TI 計算を適用し、既知化合物の活性差をどれくらいの精度で予測できるかを、計算条件を変えながら比較した。このような手法の現状における可能性、問題点、課題について議論する。

2. 理論

TI 法は構造が微小に異なる化合物間(ここでは化合物 A 及び B とする)の自由エネルギー差を求める計算手法で、結合パラメータ λ を導入して、ポテンシャルエネルギー V を徐々に化合物 A のものから化合物 B のものに変換する(式(1))。

$$V(\lambda_i) = (1 - \lambda_i)V_A + \lambda_i V_B \\ 0 \leq \lambda_i \leq 1 \quad (i=1, 2, \dots, N) \quad \cdots (1)$$

ここで、Nは化合物AからBに変換する際のステップの数である。式(1)の経路に沿って $\partial V(\lambda)/\partial \lambda$ の平均値を計算して、 λ について積分することにより自由エネルギー差(ΔG_{AB})を求める(式(2))。

$$\Delta G_{AB} = G(\lambda_B) - G(\lambda_A) = \int_{\lambda_A}^{\lambda_B} \frac{\partial G(\lambda)}{\partial \lambda} d\lambda = \int_{\lambda_A}^{\lambda_B} \left\langle \frac{\partial V(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad \cdots (2)$$

ここで $V(\lambda)$ は状態 λ でのポテンシャルエネルギーを示し、 $\langle \rangle_{\lambda}$ は状態 λ でのアンサンブル

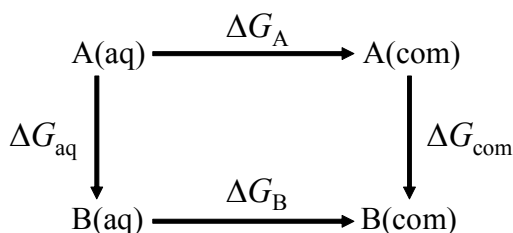


図 1 化合物 A と B の結合自由エネルギー差を求める熱力学サイクル

ΔG_A ; 化合物Aの結合自由エネルギー, ΔG_B ; 化合物Bの結合自由エネルギー,
aq; 水中の状態, com; 複合体中の状態

平均を示す。

このTI法を用いて、図 1 の熱力学サイクルで示した化合物AとBの水中及びタンパク質複合体中の自由エネルギー差(ΔG_{aq} 及び ΔG_{com})から、結合自由エネルギー差($\Delta\Delta G_{bind}$)を算出することができる(式(3))。

$$\begin{aligned}\Delta\Delta G_{bind} &= \Delta G_B - \Delta G_A \\ &= \Delta G_{com} - \Delta G_{aq}\end{aligned}\quad \cdots (3)$$

3. 計算方法

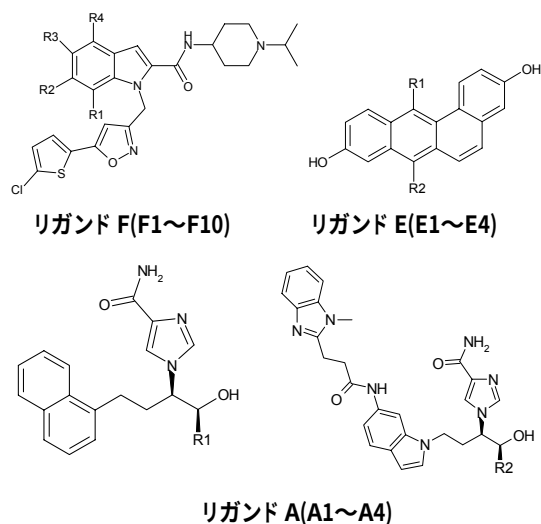
本研究ではリガンド結合部位の性質及び結合モードが異なる 3 つのタンパク質、活性化血液凝固因子 Xa (FXa)、アデノシンデアミナーゼ(ADA)、エストロゲン受容体 (ER)を対象とした。各タンパク質のリガンド構造とそのアフィニティは表 1 に示した。

FXa: 今回計算対象とした FXa リガンドはいずれもタンパク質との水素結合を形成していないことが特徴である。無置換リガンド F1(PDBID:2BOH の構造を利用)を基準にして、メチル基を導入したリガンドと、メチル基と大きさは近いが、静電的な性質が異なる塩素原子を導入したリガンドを選択し、TI 計算によりアフィニティ差の再現を試みた[1]。シミュレーションは、リガンド周りに球状の水分子を配置する孤立系条件下で行い、分子動力学(MD)計算や TI 計算は CHARMM を用いた。また、平衡化時間、構造の摂動方法などの諸条件を変化させた。

ER: 今回用いた 4 つの ER リガンドは、いずれも ER との複合体構造が未知であり、リガンドのアフィニティは羊の細胞系でのデータであった。羊 ER の立体構造が未知であるため、ヒト ER の立体構造(1SJ0)から羊 ER の構造をホモロジーモデリングにより構築した(アミノ酸相同性 98.4%)。また、リガンド E1 の結合モードは既存のリガンドの結合モードを参照し、両端の 2 つの水酸基による 2 つの水素結合を仮定しモデリングした。MD 計算と TI 計算に Amber8 を使い、水の配置には球状の孤立系と直方体の周期境界条件系を設定し計算を行った。また、平衡化やサンプリングの条件を変化させてその影響を検討した。

表 1 リガンドの構造とアフィニティ (ΔG_{bind})

リガンド	R1	R2	R3	R4	ΔG_{bind}^a
F1	H	H	H	H	-11.6
F2	Me	H	H	H	-13.1
F3	Cl	H	H	H	-12.5
F4	H	Me	H	H	-10.6
F5	H	Cl	H	H	-11.1
F6	H	H	H	Me	-11.6
F7	H	H	H	Cl	-11.1
F8	H	H	Me	H	-11.0
F9	H	H	Cl	H	-11.3
F10	Me	H	H	Me	-12.3
E1	H	H	-	-	-9.2
E2	H	Me	-	-	-11.6
E3	Me	H	-	-	-9.4
E4	Me	Me	-	-	-8.8
A1	H	-	-	-	-8.5
A2	Me	-	-	-	-10.9
A3	-	H	-	-	-11.1
A4	-	Me	-	-	N.D.

^a IC_{50} 及び K_i 値を ΔG_{bind} (kcal/mol)に換算

ADA: リガンド A1, A2, A3 は ADA と直接あるいは水を介した数本の水素結合を形成して結合しており、またナフチル基やベンズイミダゾール基が疎水性の高い空間に結合していることが報告されている[2]。ADA は亜鉛イオン含有タンパク質であるが、上記のリガンド分子は亜鉛と配位結合は形成していない。A2 は A1 の水酸基の α 位にメチル基を導入することにより 10 倍以上のアフィニティ向上があり、同様のアフィニティ傾向を示すのであれば A4(アフィニティ値はこれまで報告されていない)はサブ nM オーダーのアフィニティを持つと考えられる。このことを検証するために、A1 及び A3 にメチル基を導入する TI 計算を行った。MD 計算と TI 計算に Amber8 を使い、Linear interaction energy 法でのシミュレーション条件[3]を参考に周期境界条件系を設定した。この系では精度を追求するため、摂動段階での平衡化とサンプリングを他のタンパク質より長め(各 100ps)に設定した。

全てのシミュレーションで水分子に TIP3P を用いた。リガンドの力場パラメータは、Amber のシミュレーションでは general AMBER force field (GAFF)を適用し、原子部分電荷は HF/6-31G(d)基底関数系で最適化した構造に RESP 電荷を割り当てた。CHARMm のシミュレーションは、InsightII を用いて charmm.cfr のパラメータ及び電荷を割り当てた[4]。

4. 結果と考察

上記の計算結果を表 2 に示した。以下にタンパク質ごとに考察する。

FXa: 計算により得られたアフィニティ差は、おおむね実験値の 1 kcal/mol 以内の誤差で予測できており、メチル基への変換の場合、アフィニティの順番も再現していた(図 2)。

表 2 各リガンドの結合自由エネルギー差(kcal/mol)

構造変化	実験値 ^a	計算値 ^b	
		同時に 変化	vdW と電荷 を分割
F2-F1	-1.5	-0.6±0.4	-1.1±0.4
F3-F1	-0.9	-0.3±0.3	-0.4±0.5
F4-F1	1.1	0.3±0.1	0.3±0.4
F5-F1	0.5	0.9±0.2	0.3±0.2
F6-F1	0.0	-0.5±0.2	-0.4±0.2
F7-F1	0.5	-0.3±0.3	-0.9±0.2
F8-F1	0.7	-0.0±0.2	0.4±0.4
F9-F1	0.3	0.1±0.0	0.2±0.3
F10-F1	-0.7	-0.7±0.7	-0.6±0.7
F10-F6	-0.7	-1.7±0.1	-0.5±0.5
F10-F2	0.8	-0.0±0.1	0.1±0.2
E1-E2	2.4	2.0±0.6	2.0±1.6
E1-E3	0.2	1.9±1.5	1.7±2.3
E2-E4	-2.8	-1.7±1.6	-0.5±3.1
E3-E4	-0.5	0.2±0.2	0.3±2.8
A2-A1	-2.4	-2.4±0.3	-
A4-A3	-	-1.3	-

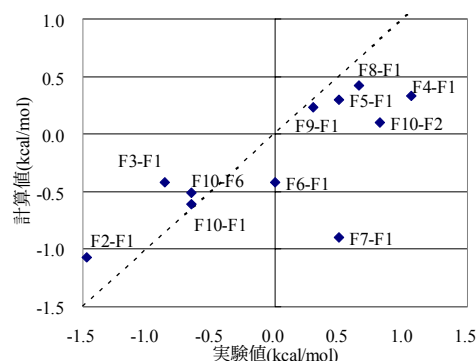
^a表 1 の実験値の差より求めた^b±は計算誤差を示す。誤差は原子の発生と消滅の 2 種のシミュレーションによって求めた

図 2 Fx の実験値と計算値の相関

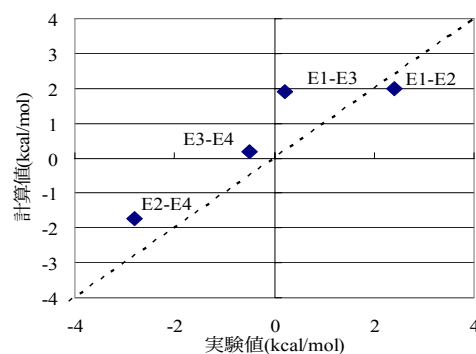


図 3 ER の実験値と計算値の相関

一方、塩素置換の場合は、アフィニティ順の再現ができず、特に F7-F1 間の変換の計算では実験値との乖離が大きかった。この変換では、変化する置換基部分が溶媒側に面していることから、塩素置換による水和の評価が上手くできていなかったと考えられた。そこで、塩素置換の水和の評価を検討するため、同条件でベンゼン⇄塩化ベンゼンの水中での摂動計算を行なったが、実験値を再現することができなかった。この結果より、水分子と塩素原子の相互作用パラメータの改良、あるいは水分子を十分に配向緩和させるためにもっと長いシミュレーションが必要であると考えられる。

今回構造摂動時に、ファンデルワールス(vdW)と電荷パラメータを同時に変化させる方法と、最初に電荷を変化させた後 vdW パラメータを変化させる二つの条件を試みたが、メチル基、塩素置換どちらにおいても同等、もしくは後者のほうが実験値に近い値が得られた(表 2)。

ER：孤立系で行った計算では想定した ER とリガンド間の水素結合がくずれ、また実験値も再現できなかった。これは、リガンド結合部位周囲の水の影響が十分考慮できないために、リガンドやリガンド周辺のアミノ酸残基が異常な動きをしたためと考えられる。周期境界条件系では、メチル置換することによる活性の増減に関しては正しくその傾向を予測できており、E1-E3 を除いて約 1 kcal/mol の誤差で実験値の再現ができた(図 3)。

当初ポテンシャルのカップリングは式(1)を用いて評価を行ったが、E3-E4 の予測が正しくできていなかった。これは原子の発生、又は消滅する瞬間に起こる急激なエネルギー

一変化が原因と考え、この急激な変化を緩和させるパラメータ k を導入したカップリング式(4)を使用した。

$$V(\lambda) = (1-\lambda)^k V_A + [1-(1-\lambda)^k] V_B \quad \cdots (4)$$

$k=1$ の時に式(1)となるが、 $k=6$ を設定することにより今回の結果を得た。このことより新たな原子を発生又は消滅させるようなシミュレーションを行う際には k の値を 1 よりも大きい値にする必要があると考えられる。

ADA：この系もポテンシャルのカップリングに式(4)を用いた。A2-A1 の実験値はよい精度で再現することができた。また、この条件により評価された A4 分子のアフィニティは A3 分子よりも 10 倍活性が向上すると評価された。

性質の異なる 3 つの系に TI 法を適応したところ、いずれの系においても、妥当な誤差範囲で実験値が再現できた。これは本手法を活性化化合物の探索に活用できる可能性を示すものである。しかし塩素置換のようにまだ解決しなければならない問題点もある。またシミュレーション条件に関しては、どのタンパク質系にも適用できる確定したプロトコルの作成は困難であり、系の特徴に応じて適切な条件を見定める必要があると考えられる。一方、計算時間に関しては、約 1 週間程度で 1 リガンド系を完了することができ、創薬の現場での実用化のぎりぎりのところにあると考えられる。しかし、実践的な手法とするにはもう少し高速化する必要がある。今回 FXa を除く系では周期境界条件系を適用しているが、水スフェア条件をうまく設定できるようになれば、孤立系の MD 計算を 100 倍以上加速する計算エンジンが複数開発されているので[5]、約 1 日で 1 リガンド系のシミュレーションも可能になると考えられる。このような専用ハードウェアの利用も考えた条件設定の検討も重要になるであろう。

5. 参考文献

- [1] M. Nazaré, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4511-4525
- [2] T. Terasaka, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2728-2731
- [3] 小杉貴洋, 仲西功, 北浦和夫, 第 34 回構造活性相関シンポジウム要旨集 pp.49-52
- [4] Accelrys, Inc.
- [5] (a) <http://www.nec.co.jp/press/ja/0410/0104.html>
 (b) http://www.sgi.co.jp/company_info/e-news/2006/0208/c04.html

6. 謝辞

最後になりましたが、第 35 回構造活性相関シンポジウムにおいて、ポスター発表の際に貴重なご意見、ご指導を賜りました先生方、また本誌にて公表する機会を与えてくださいました編集員の皆様、お世話になりました幹事の先生方に深く感謝申し上げます。

//// Cutting Edge ////

セフェム系抗生物質のラット脳脊髄腔液移行性に関する QSAR 解析

徳大院薬¹、(株)大塚製薬工場²、
吉田 麻衣¹、坂和 園子¹、阿部 覚¹、木原 勝¹、内藤 真策²、山内 あい子¹

1. はじめに

髄膜炎は、最も一般的な中枢神経感染症である。その中でも、細菌性・化膿性髄膜炎は、免疫力の弱い小児や術後の患者に起こりやすいことが知られている¹⁾。化膿性髄膜炎の化学療法に際しては、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF) 移行性の良好な抗生物質を選択することが重要であるが、科学的根拠となる有用な医薬品情報は少ない。現在、多くの抗菌薬が市販されているものの、人体におけるそれらの CSF 移行性を系統的に評価することは困難であるため、実験動物を用いた検討が行われている²⁾。

著者らは、小動物による薬物の CSF 移行性評価法として確立したラット側脳室—大槽灌流法を用いて血液および CSF 中の薬物動態を追跡することにより、第 1~4 世代注射用セフェム系抗生物質 22 種類の CSF 移行性の良否を評価した。さらに、定量的構造活性相関 (quantitative structure-activity relationship ; QSAR) 解析³⁾により、この *in vivo* 薬物動態実験より求めた実測値をもとに、CSF 移行性を薬物分子の化学構造特性および物理化学的性質から解析・予測することを試みた。今回、類似化学構造を持つ一連の水溶性セフェム系薬物分子の CSF 移行性の違いを解析するに当たり、従来の QSAR パラメータに加えて、独自に測定した“分子断面積”を新規のパラメータとして適用し、良好な予測成績を得たので報告する。

2. 方法

2-1. ラット側脳室—大槽灌流法による薬物 CSF 動態の測定

Wistar 系雄性ラット (体重 170~240 g、日本エスエルシー) を用いて脳定位固定装置にラットを固定し、CSF 産生部である側脳室に注入用のカニューレを、CSF で満たされている大槽に排出用のカニューレを挿入・留置する手術を行なった。注入用カニューレより注入した人工脳脊髄液が排出用カニューレより同量排出されることを確認した後、側脳室—大槽灌流モデルラットとした。今回用いた流速では脳圧の亢進は起こらず、灌流によって CSF が希釈されないことを確認した。術後 2 日以上以上の回復期をおいた後、ラットを無麻酔下で薬物動態実験に供した。

第 1~4 世代注射用セフェム系抗生物質 (100 mg/kg) をラットの大腿部静脈より急速静脈内投与後、経時的に尾静脈血液および CSF を採取し、逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により血液中と CSF 中の薬物濃度を測定した。血液中および CSF 中の薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the curve, AUC_{blood} と AUC_{CSF}) はモーメント解析プログラム⁴⁾により算出した。本研究においては、薬物の AUC_{CSF}/AUC_{blood} 比を CSF 移行率 (penetration ratio, PR) として求め⁵⁾、各薬物の CSF 移行性の指標とした。

2-2. 解析方法

2-1 の方法により測定した各セフェム系抗生物質の PR の対数値 (log PR) を目的変数とし、それに関連付ける説明変数として以下に示す薬物の物理化学的パラメータを収集し、JMP 5.1 (SAS Institute)を用いて線形重回帰分析を行った。

- ① MW(分子量) : SciFinder Scholar 2006 (JAICI) の物質検索を利用して収集した。
- ② CPK area (空間充填モデルの分子表面積; Å²) および
- ③ CPK volume (空間充填モデルの分子体積; Å³) : エネルギー最小の最安定配座における CPK area および CPK volume を分子軌道計算ソフト Spartan'04 Windows (Wavefunction) により計算した。

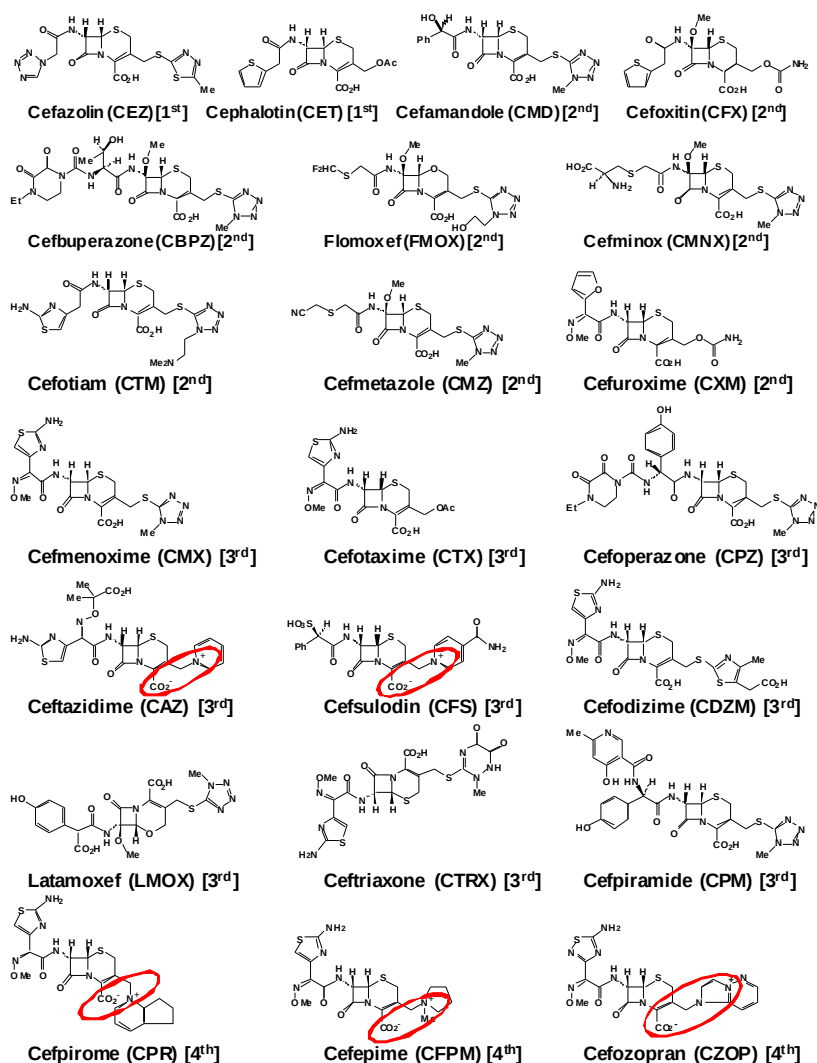


図 1. セフェム系抗生物質の一般名、略称および化学構造式

[]はセフェム系抗生物質の世代を示す。

○は betaine 構造部分を示す。

④分子断面積 (molecular cross sectional area, A_s ; Å²)

表面張力測定装置、EZ-Pi tensiometer (Kibron Inc)を用いて、種々濃度における薬物溶液の表面張力を測定し、次式から A_s を算出した⁶⁾。

$$\pi = \gamma_0 - \gamma$$

$$\Gamma = -1/RT \cdot d\pi/d\ln C$$

$$A_s = 1/N_A \Gamma$$

 γ_0 : Blank の表面張力 (mN/m) γ : 薬物溶液の表面張力 (mN/m) π : 薬物溶液の表面圧 (mN/m) Γ : 薬物の界面過剰濃度 (mol/cm²) R : 気体定数 (=8.314 J/K mol) T : 絶対温度 (K) $\ln C$: 薬物溶液の濃度の自然対数 A_s : 分子断面積 (Å²) N_A : アボガドロ定数 (mol⁻¹)⑤ log P (n-オクタノール/水分分配係数)

Clog P for Windows Ver. 4.0.0 (Biobyte) に収録されている実測値を収集した。実測値を入手できなかった薬物については同ソフトによる計算値 (Clog P) を使用した。

2-3. 実験および解析に用いたセフェム系抗生物質

実験および解析の対象としたセフェム系抗生物質の一般名、略称および化学構造式を図 1 に示した。

3. 結果

解析対象とした一連の注射用セフェム系抗生物質は、共通の部分化学構造として β ラクタム環と隣り合う六員環構造をもち、分子量、分子表面積および分子体積などの物理化学的性質が極めて類似しているにもかかわらず、ラット側脳室—大槽灌流法により測定した PR 値には薬物間で大きな違いが認められた (図 1, 2)。このうち、CEZ、CBPZ、CMD および CET は CSF 中にほとんど移行しないことが判ったため、これらを QSAR 解析から除外することとした。

実測値 $\log PR$ を目的変数として線形重回帰分析を行った結果、 $\log MW$ 、 $\log CPK \text{ area}$ および $\log CPK \text{ volume}$ は有意な説明変数とならなかった。一方、 $\log P$ および $\log As$ の値においては薬物間で差異が見られ (図 2)、多重共線性も認められなかった。そこで、CTM と CPR を除いた 16 薬物について、目的変数 $\log PR$ に対して、 $\log P$ と $\log As$ を説明変数として線形重回帰分析を行なった。その結果、相関係数の高い ($r = 0.945$)、有意な予測式(1)が導かれた。また、 $\log P$ および $\log As$ 項の係数の符号より、両項ともに $\log PR$ に対して負の依存性を持つことが示された。予測式(1)をもとに算出した $\log PR$ の予測値と実測値の間には良好な正の相関が認められた (図 3)。

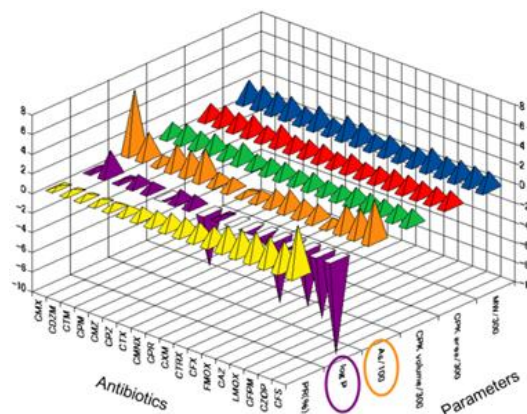


図 2. セフェム系抗生物質の CSF 移行率と種々物性値との関係

$$\log PR = -0.100(\pm 0.011)\log P - 1.123(\pm 0.163)\log As + 0.555(\pm 0.374) \quad \text{--- (1)}$$

$$n = 16, \quad r = 0.945, \quad s = 0.143, \quad F = 54.2$$

Outliers = CTM, CPR

さらに、分子構造中にプラスイオンとマイナスイオンの双極イオン体構造 (betaine 構造) を持つ 5 つの薬物について、 $\log PR$ を目的変数、 $\log P$ と $\log As$ を説明変数として同様に線形重回帰分析を行なった結果、相関係数と F 値がともに高値で有意な予測式(2)が得られた。各項の係数の符号から $\log P$ は(1)式と同様に $\log PR$ に対して負の依存性であったのに対して、 $\log As$ は $\log PR$ に対して正の依存性を持つことが示された。図 4 に示すように、予測式(2)をもとに算出した $\log PR$ の予測値と実測値の間には、極めて良好な正の相関関係が認められた。

$$\log PR = -0.050(\pm 0.009)\log P + 0.297(\pm 0.039)\log As - 2.569(\pm 0.066) \quad \text{--- (2)}$$

$$n = 5, \quad r = 0.996, \quad s = 0.021, \quad F = 139.2$$

各説明変数の重要度を評価するため標準回帰係数を算出し比較したところ、 $\log As$ 項は、予測式(1)で $\log P$ 項の 8.1 倍、予測式(2)においては 7.6 倍、目的変数 $\log PR$ に対する寄与が大きいことがわかった。

4. 考察

今回、化学構造や物性の極めて類似した水溶性セフェム系抗生物質群の CSF 移行性を予測するために、薬物の $\log P$ に加えて、特に、“分子断面積、 As ”を QSAR 解析における新たなパラメータとして用いることにより、有意な QSAR 予測式(1)および(2)を導くことに成功した。QSAR 予測式(1) ($n=16$) の各項の符号より、 $\log P$ と $\log As$ が負の依存性をもつことが明らかとなった。すなわち疎水性が低く、分子断面積が小さいものほど薬物の CSF 移行性が高くなることが分かった。一方、サンプル数は少ないが、分子中に betaine 構造をもつ薬物 ($n=5$) に注目すると、予測式(2)

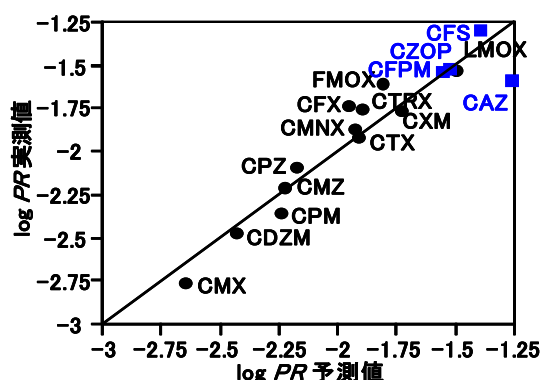


図3. (1)式による $\log PR$ の計算値と実測値 ($n=16$)
 ■および青字は分子中に betaine 構造を有する。

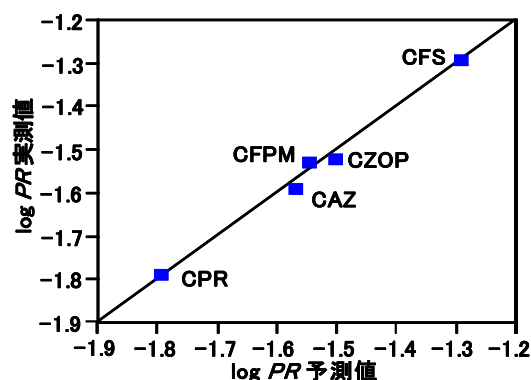


図4. (2)式による $\log PR$ の計算値と実測値
 (n=5)

のように、 $\log P$ が小さく As が大きいものほど CSF 中の薬物濃度が高くなった。一般に、末梢から投与された薬物の CSF 中濃度は、血液から CSF 中への influx と CSF から血液中への efflux という 2 つの因子により規定される⁷⁾。血液と CSF の pH はほぼ等しいので、血液脳脊髄液関門における血液から CSF 中へのセフェム系薬物の influx は単純な受動拡散によるものと考えられ、 $\log P$ が大きく As が小さいものほど CSF に移行しやすいと想定される。一方、脈絡叢における efflux 過程では、セフェム系薬物が CSF から血液中へ organic anion transporter-3 (OAT3) を介して能動的に排出される機構が知られており、疎水性の高いものほど CSF 中から血液中へ排出されやすいとの報告がある^{7,8)}。16 種類のセフェム系抗生物質に関する QSAR 解析結果は $\log P$ と As がともに低値の薬物ほど CSF 中に残留しやすいことを意味しており、これらの報告と矛盾するものではなかった。しかしながら、betaine 構造をもつ薬物についての解析結果は、 As が大きいものほど CSF 中に残留しやすいことを示した。これらの結果は、CSF から血液中に薬物を排泄する際に重要な役割を果たす薬物輸送担体によって膜輸送可能な分子形状が認識されていることを示唆するものであり、今後この方面からのアプローチが必要である。

従来、分子形状を定義するために van der Waals 半径に基づく原子球が用いられるが、本研究では、 $\log CPK\ area$ と $\log CPK\ volume$ のいずれも有意な QSAR パラメータとならなかった。分子断面積が単純拡散による膜透過の良否を決める重要な要因であるとする報告⁹⁾もあり、今回の注射用セフェム系抗生物質群のように化学構造や物性の極めて類似した一連の化合物に関する膜透過性や生物活性等を QSAR 解析する際には、対象物質の表面張力測定値から算出した分子断面積、 As を新たなパラメータとして用いることが有用であろうと考えられる。

5. 謝辞

第 35 回構造活性相関シンポジウムでのポスター発表内容を本誌に公表する機会を与えていただきました諸先生方に感謝するとともに、発表の際に、貴重なご意見とご指導を賜りました藤田稔夫先生はじめ多くの先生方に深謝いたします。

6. 参考文献

- (1) Durand ML *et al.*, *N Engl J Med*, **328**, 21-28 (1993).
- (2) 春田恒和, *小児科診療*, **63**, 2369-2374 (2005).
- (3) Lien EJ, *Side Effects and Drug Design*, Marcel Dekker, New York and Basel (1987).
- (4) 田端健司他, *薬物動態*, **14**, 286-293 (1999).
- (5) Nau R *et al.*, *Eur J Clin Pharmacol*, **45**, 469-475 (1993).
- (6) Casey P *et al.*, *J Phys Chem B*, **108**, 12882-12897 (2004).
- (7) 鈴木洋史他, *薬学雑誌*, **114**, 950-971 (1994).
- (8) Kusuhara H *et al.*, *Int Congr Ser*, **1277**, 111-122 (2005).
- (9) Fischer H *et al.*, *J Membr Biol*, **165**, 201-211 (1998).

//// Activities ////

＜報告＞

第 35 回構造活性相関シンポジウム 報告

(京都大学大学院 薬学研究科 藤井信孝・農学研究科 赤松美紀)

晩秋の京都東山において、標記シンポジウム（会場：京都大学 百周年時計台記念館、平成 19 年 11 月 15 日（木）～11 月 16 日（金））が開催された。本シンポジウムは恒例に従って第 30 回情報化学討論会（日本化学会情報化学部会主催、実行委員：京都大学 西岡孝明先生・奈良先端技術大学 金谷重彦先生）との共同開催である。紅葉には少々早かったが、観光シーズンの京都での開催であるということから、参加者数も多く、活気あふれたシンポジウムとなった。今回の新しい試みとして、共通で行う特別講演、ポスター発表の他に、第一日目午前中に共通セッション（口頭発表 4 件）を設けて、薬学会、化学会に所属する二つの部会の交流を旨とし、大変有意義であった。

特別講演には、Simmelweis 大学、Hungary の György Kéri 先生をお招きし、Kéri 先生らの考案された Nested Chemical Library を用いたキナーゼ阻害剤の開発について御講演いただいた。また、招待講演として大阪大学大学院の井上 豪先生に「創薬バリューチェーンによるインシリコでの阻害剤探索と最適化に関する研究」、産業技術総合研究所の福西快文先生に「多標的インシリコスクリーニングと化合物記述子としてのドッキングスコア」というタイトルで御講演いただいた。Cambridge Crystallographic Data Centre の John W. Liebeschuetz 博士には低分子の結晶構造データをいかにドラッグデザインに利用するかについて、依頼講演をいただいた。いずれも計算機科学とドラッグデザインを巧みに融合させた方法論についての御講演であり、本シンポジウムの参加者にとって興味引かれる内容であったと思う。一般発表では、近年の傾向でポスター発表数が多かったことは喜ばしいが、反面、口頭発表への申込数が減少していることには考慮の余地がある。今後、ご検討いただきたい課題である。

なお、以下の 2 名の方がポスター賞を授与された。今後の研究のますますの御発展をお祈りしたい。

- KP01 温品由美氏（京大院・薬）「分子シミュレーションによる高活性リガンド探索の試み」
- KP13 吉田麻衣氏（徳島大院・薬、大塚製薬）「セフェム系抗生物質のラット脳脊髄腔液移行性に関する QSAR 解析」

次年度の構造活性相関シンポジウムは、会告に掲載されているように、情報化学討論会とは個別の開催で、「第 8 回薬物の分子設計と開発に関する日中合同シンポジウム」と同時期に同会場で行われる。シンポジウムの新たな展開を期待したい。

最後になったが、講演者、参加者、展示・広告をいただいた会社の方々、その他、シンポジウムの開催にあたり、御協力いただいた関係者の方々に心より御礼申し上げる。

///// Activities /////

<報告>

5th International symposium Causalities explored by indirect observation 参加報告

大阪大谷大学薬学部分子化学講座 錦織 理華

2007年9月5日から9月7日の間、Norway, Ås の Matforsk の研究所にて上記シンポジウムが開催された。本シンポジウムには18カ国86名が参加し、口頭発表(35演題)とポスター発表(17演題)が行われた。PLSやPLSパスモデリングを解析に用いた応用研究や、手法自体の改良に関する研究について、日ごろ筆者が参加している学会等で議論することができる自然科学分野の研究者のみならず、社会科学の分野の研究者も参加し、活発なディスカッションが行われた。また、当初、参加予定であったPLSの開発者の一人であるSvante Woldが、skypeを用いてオンラインで会場の参加者と意見交換を行った。開発者の貴重な意見を聞くことができ、大変参考になった。筆者は、"Improvement of nonparametric regression method based on PLS algorithm"という演題で、ポスター発表を行った。以下にその概要について紹介する。

物質と生体内レセプター等が反応する際、物質の特徴としてはもっとも適切な値をとった際の活性を頂点とし、それ以外では活性がさがっていく傾向にある、例えば体積では、活性部位の大きさにもっとも近いものが高活性を持ち、それより小さくても、大きくても、活性は落ちることが考えられる。このような構造活性相関(QSAR)データの解析において、非線形解析手法は、非常に重要である。現時点で提案されているノンパラメトリック回帰手法では、計算過程が複雑で、説明変数の寄与度を検討することが容易ではない。そこで今回、計算過程がシンプルで、変数の寄与度をある程度検討できる解析手法として、Simple Additive Nonparametric Regression Analysis (SANORA)を開発した。この手法を高次元データに適応した際に起こるoverfittingの問題を解決するためにPLSを用いて説明変数を圧縮した潜在変数をSANORAで解析する方法を検討した。

まず初めにSANORAのアルゴリズムについて簡単に紹介する。 n 個のサンプルを含む L 次元のデータ $(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iL}, y_i)$ ($i=1, 2, \dots, n$)に本手法を適応する場合、一つの次元において、データが存在する区間を $k_q(q=1, 2, \dots, L)$ の小区間に分ける(k_q は解析者が指定)。各小区間のデータを関数 $g_{qp}(x_q)$ にあてはめる。この各小区間に当てはめられた関数 $g_{qp}(x_q)$ は、重み関数 $w_{qp}(x_q)$ を用いて以下のように、滑らかにつながる。
$$f_q(x_q) = \sum_{p=1}^{k_q} w_{qp}(x_q) g_{qp}(x_q)$$

各次元の、 L 個の関数 $Y_q(x_q)$ は、加法モデルにより結合される。
$$F(x) = a_0 + \sum_{q=1}^L f_q(x_q)$$

このような式を作った後、各 $g_{qp}(x_q)$ の係数は、SIMPLEX法を用いて最適化される。以上のような流れで計算が進んでいくが、各関数や計算条件について以下に少し詳しく述べる。

まず $g_{qp}(x_q)$ として、今回の研究では三次関数

$$g_{qp}(x_q) = a_{qp1}x_q^3 + a_{qp2}x_q^2 + a_{qp3}x_q + a_{qp4} \quad (p=1, 2, \dots, k_q)$$

を使用した。これは、+と-に発散し上下の凸をもつ柔軟な関数であるためだが、この他に現在のソフトウェアでは、対数関数も選択可能であり、ほぼどのような関数でも、その定義域で微分可能でありさえすれば組み込むことが可能であるのが本手法の特徴である。 $w_{qp}(x_q)$ は、 $w_{qp}(x_q) > 0$ および $\sum_{p=1}^{k_q} w_{qp}(x_q) = 1$ を満たす関数で、対応する各小区間の中心で1に最も近くなり、そこから漸減し、区間の切れ目で0.5、区間を外れると0に近づくという特徴をもつ。

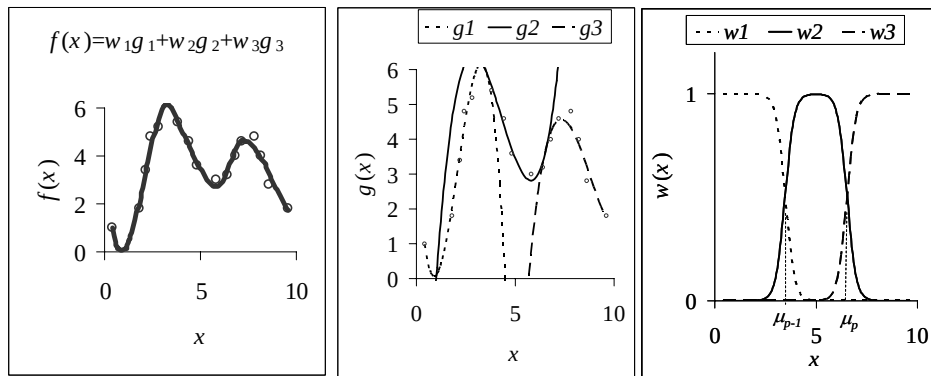


Fig. 1 The image of each function (in the case of $k=3$)

最適化の条件としては、まず区間の切れ目において、前後の関数が滑らかにつながるために、以下の境界条件を課す。

$$g_p = g_{p-1} \quad \text{および} \quad \frac{dg_p}{dx} = \frac{dg_{p-1}}{dx} \quad (p = 2, 3, \dots, k_q)$$

これらを満たした上で以下の E を最小化する $g_{qp}(x_q)$ の係数（今回の研究では、 a_{qp1} , a_{qp2} , a_{qp3} , a_{qp4} ）を SIMPLEX 法を用いて求める。

$$E = \sum_{i=1}^n \{y_i - F(x_i)\}^2 + \sum_{q=1}^L \left\{ \lambda_q \sum_{j=1}^m (F''(x_j))^2 \right\}$$

ここで、 λ は、回帰曲線の滑らかさを調整する定数で、指定することが可能。大きいほど、回帰曲線は滑らかになる。曲線上の m 個の点の 2 回微分の値を滑らかさの調整に用いる。この m も指定することが可能で、現在 2 種類のオプションがある。一つは、データ点上での微分の値を用いる場合 ($m = n$) で、データが密な部分で特に曲線が滑らかになる。もう一つは m を指定し、データ区間全体の m 等分点での微分の値を用いる場合で、全体的に曲線が滑らかになる。

以上の手法を Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 阻害薬 114 の pIC_{50} 値[1]および 203 記述子のデータに適応した。データは 76 のトレーニングセットと、38 のテストセットに分けて用いた。データの分け方については、データを引用した論文[1]の通りである。

オリジナルの SANORA を適用した場合、Fig.2 のように、fitting は良好でも、予測性能がかなり悪く、overfitting が起こっていることが示唆された、一方、PLS のアルゴリズムを応用し、説

明変数の次元を圧縮すると、Fig.3 のようにフィッティングがやや悪化した、予測値が大幅に改善された。ただ、この値は、通常の PLS と比較して予測値の面で不十分である。これは次元の圧縮に線形の PLS を用いているため、本来生かしたいと考えている SANORA の非線形性が、十分に生かされていないためと考えられる。今後は、SANORA の非線形性を生かすことができ、説明変数の検討も可能な次元圧縮法について検討してみたいと考えている。

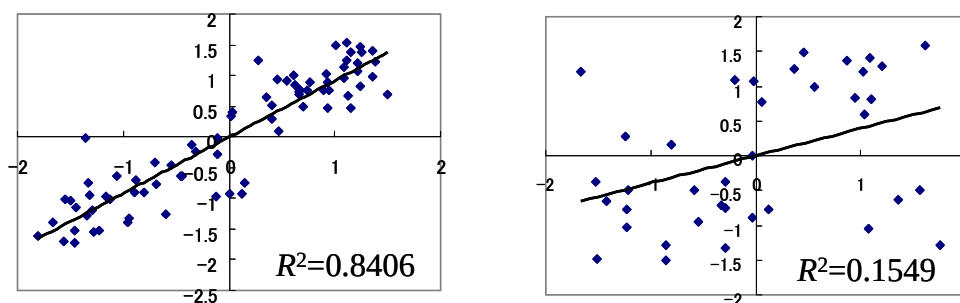


Fig.2 Nonparametric regression (left: training data, right: test data) x: observed value y: predicted value

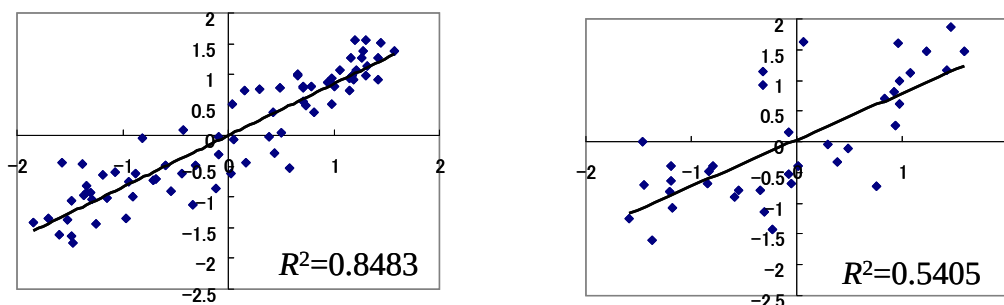


Fig.3 PLS-nonparametric regression (left: training data, right: test data) x: observed value y: predicted value

会場では、QSAR データでは、全構造で特徴が似ている記述子と、構造ごとの特徴がよく表れた記述子などに説明変数を分けることが可能であるから、そのようにデータを分けて、PLS パスモデリングの手法を適用してみたらどうか、などの意見をいただいた。PLS パスモデリングを含む共分散構造分析には、筆者も興味を持っていたため、このような手法を応用している研究者の方々の話を聞いたことは非常に興味深かった。

最後になりましたが、本発表を SAR Promotion Award にご選出いただき、参加を支援してくださった日本薬学会構造活性相関部会および、研究のご指導をいただいている先生方に、心から感謝申し上げます。

参考文献

[1] Depriest, S. A.; Mayer, D.; Naylor, C. B.; Marshall, G. R., 3D-QSAR of Angiotensin-Converting Enzyme and Thermolysin Inhibitors. A Comparison of CoMFA Model Based on Deduced and Experimentally Determined Active-Site Geometries. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 5372-5384.

//// Activities ////

<会告>

構造活性フォーラム 2008「標的蛋白質志向のケミカルバイオロジーと構造活性相関」

創薬における構造活性相関研究を行う上で、標的となる蛋白質やそのネットワークを特定し、それらの生理的機能を体系的に理解することは、今後更に重要度を増していくと考えられます。今回のフォーラムでは、化学の視点から生物学に切り込むケミカルバイオロジーに主眼を置いて、最新の研究を学ぶための講演・討論を企画しました。

ケミカルバイオロジーを多角的に捉えるために、構造活性相関研究との関連、蛋白質ーリガンド相互作用への実験的・計算科学的アプローチ、創薬標的として重要な膜蛋白質の構造生物学、リガンド結合構造 *in silico* 予測などの側面からの講演・討論を行います。

創薬現場の研究者を始め、本領域にご関心ある皆様多数のご参加をお待ちしております。

主 催： 日本薬学会構造活性相関部会

協 賛： 日本薬学会医薬化学部会、日本薬学会生物系薬学部会、日本薬学会薬学研究ビジョン部会、日本化学会、日本農芸化学会、有機合成化学協会、日本分析化学会、日本農薬学会、近畿化学協会、Combinatorial Chemistry 研究会

日 時： 平成 20 年 6 月 20 日 (金) 10:25 - 17:35

会 場： 北里大学薬学部コンベンションホール [東京都港区白金 5-9-1, 電話: 03-3444-6191]

交 通： <http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/campus.html> 参照

講 演:

10:30~11:35 藤井信孝 (京都大学大学院薬学研究科)

ケミカルバイオロジー：情報から制御へ

11:35~12:40 大和隆志 (エーザイ株式会社創薬第二研究所)

遺伝子ならびにタンパク質の定量的発現比較解析を構造活性相関研究へ応用する

14:10~15:15 榊原康文 (慶応義塾大学理工学部)

ゲノムワイドなタンパク質化合物相互作用の統計的予測

15:25~16:30 宮野雅司 (理化学研究所播磨研究所)

組み換え体ヒト由来膜タンパク質の立体構造：放射光結晶解析の創薬寄与への新たな飛躍へ

16:30~17:35 梅山秀明 (北里大学薬学部)

高能率インシリコパイプライン研究とドッキング医薬品候補化合物の選択

講演に先立ち、10:25 より、構造活性相関部会長から開催の挨拶をいたします。

講演後、講師を囲んで簡単な懇親会を開催します (無料) (19:00 まで)。本館 1F 学生食堂。

申込み締切り： 定員 (150 名) になり次第締切り。

参加費： 一般 6,000 円、学生 2,000 円。

参加申込み方法： 氏名、所属、連絡先 (住所、電話、e-mail アドレス) を明記の上、下記 e-mail アドレスまでお申込み下さい。お申込みに際しては、e-mail の件名を「フォーラム参加申込み」として下さい。参加費の事前振込み (郵便振替または銀行振込) をお願いいたします。

郵便振替： ゆうちょ銀行 青葉台店

口座番号: 00280-5-134001, 口座名: 構造活性フォーラム 2008 実行委員会

銀行振込: 三井住友銀行 青葉台支店 (普通預金) (店番号: 579)

口座番号: 7552972, 口座名: 構造活性フォーラム 2008 実行委員会代表久保寺英夫

申込みおよび問合せ先:

構造活性フォーラム 2008 実行委員会 代表 久保寺英夫

〒227-0033 横浜市青葉区鴨志田町 1000

田辺三菱製薬株式会社 創薬化学研究所 化学第一部 分子設計グループ

電話: 045-963-4290, Fax: 045-963-3857, E-mail: kubodera.hideo@mu.mt-pharma.co.jp

///// Activities /////

<会告>

第 36 回構造活性相関シンポジウム

(高木達也・阪大院薬)

主催	日本薬学会構造活性相関部会
共催	日本化学会、日本農芸化学会、日本分析化学会、日本農薬学会、日本生物工学会
協賛	日本薬学会医薬化学部会、日本薬学会薬学研究ビジョン部会
会期	2007 年 11 月 2 日 (日) ~ 3 日 (月) ※引き続き、第 8 回薬物と分子設計と開発に関する日中合同シンポジウムが開催される (11/3-11/5)
会場	神戸国際会議場 (神戸市中央区港島中町)
発表言語	原則として英語
発表申込締切	7 月 14 日 (月)
要旨提出締切	9 月 8 日 (月)
参加登録締切	9 月 29 日 (月)
発表形式	口頭 (25 分 (A) または 15 分 (B), 討論 5 分を含む), またはポスター (優秀な発表にはポスター賞授与)
参加登録費	[一般] 予約 8,000 円、当日 9,000 円 / [学生] 予約 3,000 円、当日 4,000 円
懇親会	11 月 3 日 (木) ([一般] 予約 8,000 円、当日 9,000 円 / [学生] 予約 4,000 円、当日 5,000 円)
発表申込方法	電子メールにて、sar36@phs.osaka-u.ac.jp まで 記載内容 : 1) 演題, 2) 発表者 (講演者に○), 3) 発表者名のふりがな, 4) 200 字程度の講演概要, 5) 講演 A、B、ポスターの別, 6) 討論主題番号 (Web をご参照下さい), 7) 連絡先住所・氏名, 8) 連絡先 E-mail, 9) 連絡先 Tel なお、発表者は部会員に限ります。未入会の方はご入会下さい。
実行委員	高木達也 (阪大院薬)・藤原英明 (阪大院医)・川瀬雅也 (長浜バイオ)・田中明人 (兵庫医療薬)・木村敦臣 (阪大院医)
問合せ・申込先	565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6 大阪大学薬学研究科 第 36 回構造活性相関シンポジウム事務局 高木達也 (Tel. 06-6879-8243, Fax. 06-6879-8240) E-mail: sar36@phs.osaka-u.ac.jp URL: http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/jindex.html

//// Activities ////

〈会告〉

第8回 薬物の分子設計と開発に関する日中合同シンポジウム

The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development

日時 2008年11月3日(月)～5日(水)

会場 神戸国際会議場(ポートアイランド)

招待講演 日本と中国から10件程度予定.

一般講演 口頭(約20分)およびポスター.

発表申込 ①演題、②発表者氏名と所属、③連絡先(住所、電話、FAX、e-mail)をe-mailで下記宛お送り下さい.

発表申込締切 8月7日(木)

要旨原稿締切 9月8日(月)

参加申込 ①氏名と所属、②連絡先(住所、電話、FAX、e-mail)をe-mailで下記宛お送り下さい.

発表申込締切 9月29日(月)

参加登録費 25,000円(一般)、11,000円(学生)

標準発表言語は英語です.

第36回構造活性相関シンポジウム(11月2,3日)と連携して開催します(参加費特典あり).

本シンポジウムの最新情報は当部会HPにて随時ご確認下さい.

問合せ・申込先

〒565-0871 吹田市山田丘 1-7 大阪大学医学系研究科 藤原英明 TEL&FAX 06-6879-2573

e-mail sar-pharm@sahs.med.osaka-u.ac.jp

<http://www.pharm.or.jp/bukai/index.html>

//// Activities ////

2008 年度 構造活性相関部会 SAR Promotion Award 受賞候補者募集

日本薬学会構造活性相関部会では、構造活性相関研究の発展を目的として、以下の趣旨に従い、2005 年度より SAR Promotion Award を設けております。2008 年度は以下の推薦要領にて、構造活性相関部会会員より受賞候補者を募集いたします。

趣旨

1. 構造活性相関研究に関し、国外の学会で発表を行う部会員に旅費を補助することにより、国内の構造活性相関研究に関する成果を海外に積極的に発信する。
2. 国外の学会における最新の研究状況を国内の部会員に伝達し、部会員の研究に新展開の契機を与える。

募集要項：主として 2008 年 4 月～2009 年 3 月の国外学会および部会の指定学会で発表を行う者。

受賞者数：2 名程度。

応募要領：構造活性相関部会の幹事または常任幹事を推薦人とし下記事項を部会庶務幹事へ提出する（幹事・常任幹事の一覧は下記 URL の部会ホームページをご覧ください。

http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/jindex.html）。

候補者氏名・所属・略歴

参加予定学会名・開催期日・開催場所・演題（口頭発表、ポスター発表のいずれかを明記）・

発表者名・要旨（日本語の要約、参考資料として学会へ提出する英語要旨を添付。）

推薦理由

授賞金：開催場所に依じて 1 名当たり 10～20 万円とする。

応募期限：2008 年 6 月 15 日

受賞者の義務

1. 帰国後、研究発表内容の要約および学会参加報告を部会ニュースレターに掲載する。
2. 構造活性相関シンポジウムで研究内容の口頭発表を行う。
3. 受賞者が他機関から同一趣旨の補助を受ける場合にはいずれかを辞退するものとする。

連絡先

部会庶務幹事： 米田照代 新潟薬科大学応用生命科学部 E-mail tyoneda@nupals.ac.jp

構造活性相関部会の沿革と趣旨

1970年代の前半、医薬品を含む生理活性物質の活性発現の分子機構、立体構造・電子構造の計算や活性データ処理に対するコンピュータの活用など、関連分野のめざましい発展にともなって、構造活性相関と分子設計に対する新しい方法論が世界的に台頭してきた。このような情勢に呼応するとともに、研究者の交流と情報交換、研究発表と方法論の普及の場を提供することを目的に設立されたのが本部会の前身の構造活性相関懇話会である。1975年5月京都において第1回の「懇話会」(シンポジウム)が旗揚げされ、1980年からは年1回の「構造活性相関シンポジウム」が関係諸学会の共催の下で定期的に行われるようになった。

1993年より同シンポジウムは日本薬学会医薬化学部会の主催の下、関係学会の共催を得て行なわれることとなった。構造活性相関懇話会は1994年にその名称を同研究会に改め、シンポジウム開催の実務担当グループとしての役割を果たすこととなった。2002年4月からは、日本薬学会の傘下組織の構造活性相関部会として再出発し、関連諸学会と密接な連携を保ちつつ、生理活性物質の構造活性相関に関する学術・研究の振興と推進に向けて活動している。現在それぞれ年一回のシンポジウムとフォーラムを開催するとともに、部会誌のSAR Newsを年二回発行し、関係領域の最新の情勢に関する啓蒙と広報活動を行っている。

本部会の沿革と趣旨および最新の動向などの詳細に関してはホームページを参照頂きたい。

(http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/index.html)

編集後記

日本薬学会構造活性相関部会誌 SAR News 第14号をお届けいたします。ご多忙の中、ご執筆いただきました諸先生方に心よりお礼申し上げます。Perspective/Retrospective では、藪内弘昭先生・奥野恭史先生(京都大学薬学研究科)にケミカルゲノミクス情報を用いた新規リガンド探索手法についてご解説いただき、informatics による GPCR リガンド予測の有用性と展望を、Cutting Edge では、温品由美先生(京都大学大学院薬学研究科)に分子シミュレーションによる高活性リガンド探索の試みを、また、吉田麻衣先生(徳島大学大学院薬学研究科)等にはセフェム系抗生物質のラット脳脊髄腔移行性に関する QSAR 解析をご解説いただき、それぞれ、分子動力学 TI 法、新規 QSAR パラメータ As の有用性を示していただきました。創薬研究を進める上で、大いに参考になることと思います。この SAR News が、今後とも構造活性相関研究の先端情報と展望を会員の皆様にご提供できることを編集委員一同願っております。(編集委員会)

SAR News No.14 平成 20 年 4 月 1 日

発行：日本薬学会 構造活性相関部会長 石黒 正路

SAR News 編集委員会

(委員長) 藤原 巖

清水 良

黒木 保久

福島 千晶

粕谷 敦

久保寺 英夫

* 本誌の全ての記事、図表等の無断複写・転載を禁じます。