

構造活性相関部会・ニュースレター <1 October, 2008>

SAR News No.15

# 「目次」

///// Perspective/Retrospective /////		
Fragment-Based Drug Discovery : その概念と狙い	田中	大輔 ・・・2
///// Cutting Edge /////		
Biacore による標的タンパク質-低分子化合物相互作用解析の	FBDD へのル	芯用
相原 相原	大介、森本	香織 … 8
X線による Fragment-Based Screening	山野	昭人 … 13
FBDD のための in silicoアプローチ	高橋	理 …17
///// Activities /////		
<報告>		
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	<b>造活性相関」</b>
開催報告	久保寺	英夫 ・・・ 2 1
SAR Promotion Award 平成 20 年度受賞者	米田	照代 ・・・ 2 2
<会告>		
第 36 回構造活性相関シンポジウム		23
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		··· 2 8

# Fragment-Based Drug Discovery:その概念と狙い

大日本住友製薬 化学研究所 田中 大輔

# 1. はじめに

低分子医薬品の創製において、クオリティーの高いリード化合物を効率よく見出す過程は、研 究そのものの運命に大きな影響を与える極めて重要な第一歩である。現在のリード探索の主流は High Throughput Screening (HTS)であり、製薬各社はそのインフラ整備と運用に大きな予算を割 いている。しかし近年、創薬の対象となる治療標的一例えばタンパクータンパク相互作用の阻害 など一が難しいものとなる傾向もあり、HTS から得られるアウトプットが必ずしも満足行くもの ではないとの意見が聞かれるようになってきた。

Fragment-Based Drug Discovery(FBDD)は、従来の HTS では通常用いられることのない構造的 にシンプルで小さな化合物(フラグメント)のスクリーニングを起点とし、創薬リードとして高 いクオリティーをもつ化合物へと展開する新しい創薬方法論である[1,2]。HTS で有望なリード化 合物を見出すことができなかったケースであっても、FBDD が有効な場合が多く報告されている。 そのため FBDD は HTS と相補的なリード探索手法として大きな注目を集め、欧米を中心に FBDD をテーマにした学会なども開かれるようになっている。国内製薬各社においても、独自に FBDD を実践する動きが見られるほか、内外の FBDD 企業とのアライアンス締結を行うケースが増えて きているように感じられる。非常に近い将来、FBDD が一気にその存在感を増大させる雰囲気が 出てきた。

本稿では、FBDDの基礎概念を解説しながら、その狙いを考えてみたい。最初に、フラグメント とはどういったものなのか、そしてフラグメントを創薬の出発点として用いる利点を解説する。 続いて、フラグメントスクリーニングについて簡単に触れ、スクリーニングヒットの選択過程に おける FBDD 独特の考え方を紹介する。最後に、ヒットフラグメントからリードへの展開を報告 されている実例を示しながらまとめへと繋げたい。

# 2. なぜフラグメントか?

FBDD で定義されるフラグメントとは、簡単に言うと分子量 300 Da 以下で、ある程度水溶性が 期待できる分子である。従来の HTS で通常用いられるドラッグライクを意識した化合物と見比べ れば、それらを 2 つないし 3 つに分割した断片程度のシンプルで小さな化合物である。更に詳し く定義するには、Lipinski の Rule of Five に模した Rule of Three (分子量 <300 Da、cLogP  $\leq$ 3、水素 結合供与体数  $\leq$ 3、水素結合受容体数  $\leq$ 3、回転可能結合数  $\leq$ 3、極性表面積  $\leq$ 60 Å<sup>2</sup>)が提唱されて いる[3]。FBDD は、ドラッグライクな分子に比べて小さく脂溶性の低い分子を集め(フラグメン トライブラリー)、これをスクリーニングによって創薬標的タンパクとの結合親和性を評価するこ とから始まる(フラグメントスクリーニング)。

では、何故わざわざーから新しくフラグメントライブラリーを構築してまでも小さな分子に注 目するのであろうか?その理由には、①ケミカルスペース(chemical space)の網羅性、②特異的 結合のしやすさ、③合成展開に伴う分子量と脂溶性の増大、が挙げられる。

化合物の分子量が大きくなるにつれて、ケミカルスペースは指数関数的に膨れ上がる。非常に 大雑把な話ではあるが、ドラッグライクな分子量(~500 Da)でのケミカルスペースは10<sup>60</sup>にも上 ると言われている[4]。しかし、HTS 用に整備されているライブラリーはせいぜい 10<sup>6</sup>程度の規模 であり、その網羅性は小さい。一方、フラグメントサイズのケミカルスペースは、比較的少数(数 千個程度)の化合物ライブラリーをスクリーニングすることによって効率よくカバーできると言 われている[5]。そのためか、フラグメントスクリーニングのヒット率はHTSのそれに比べて高く、 5-10%と言われる。 Hannらによるシミュレーション研究の結果をFigure 1 に示した。横軸にはリガンド分子の複雑さ (大きさと理解して良いだろう)、縦軸には後述するイベントの確率(下線)を示している[6]。赤 線は<u>リガンドとタンパクの結合を観測できる確率</u>を表しており、これには非特異的あるいは非効 率的な相互作用も含まれている。分子量が増大するにつれて、その確率は高まることが分かる。 一方、緑線は<u>リガンドがタンパクと特異的に相互作用する確率</u>を示しており、小さな分子量で極 大を迎えている。比較的分子量の大きいドラッグライクな分子(HTS用ライブラリーに含まれる 化合物)は、その構造の複雑さゆえヒットしたとしても分子の大きさのわりに効率の悪い結合様 式をしているか(後述)、あるいは非特異的な相互作用をした(promiscuousな)結合による場合が 多いと考えられる(Figure 2)。一方、小さな分子は特異的な相互作用をする確率が高く、加えて標 的タンパクの薬物結合部位に存在する小さなポケットを丹念に探索できると想像できる。そして 結合親和性を示すフラグメントは小さな分子を最大限に使って相互作用しているであろう(後述)。 これがフラグメントを用いることの2つ目の利点である。



A) HTSヒット化合物からの構造最適化イメージ

Figure 1. Hann によるシミュレーション[6]

Figure 2. HTS ヒットとフラグメント

事実、HTS では分子量が大きく脂溶性の高い分子がヒットとして見出されるケースが多いと指 摘されている[7]。ヒット化合物からリード化合物そしてリードから開発候補化合物への構造最適 化過程では、多くの場合、分子量と脂溶性の増大が伴うことがよく知られている。合理的なドラ ッグデザインを提案し、実際に合成する化合物数の抑制に寄与する Structure-Based Drug Design (SBDD) であっても、分子を拡大(官能基を付与し、新たな相互作用を獲得)していく方向への サジェスチョンを与える場合が多い。そのため HTS ヒットのように、分子サイズが大きく脂溶性 が高い化合物を合成展開の起点にすると、Rule of Five の各要素の上限までに大きなゆとりはなく、 結果として大きく水溶性に乏しい化合物に行き着いてしまう傾向が強い(Figure 3)。これは Rule of Five が提唱されて以来、多くのメディシナルケミストの苦悩の一つでもある。なぜならば、分子 量の増大が生体内利用率(BA)の悪化をもたらすのみならず、脂溶性の過度な増大は様々な生体 内分子に非特異的に結合するリスクが高まり、体内動態の変化や思わぬ副作用の原因になりかね ないからである[8]。また、リガンドとタンパクの結合親和性はリガンドが大きくなるにつれて増 大するが、やがてプラトーに達することが知られている(Figure 4) [9]。これは大きな分子量のリ ード化合物から活性向上を試みるよりも、小さな分子量のリード化合物からの構造最適化の方が 効率よく活性向上を実現できると期待させるものである。FBDD では、活性は弱いが特異的かつ 効率よく結合している小さな分子を起点にすることによって、分子量を増大させながら物性の変 化に十分配慮しつつも自由度の高い合成展開が可能になると考えられる (Figure 3)。



Figure 3. 構造最適化における活性強度と分子量の関係



Figure 4. リガンド分子の大きさと結合の自由エネルギーの関係[9]

# 3. フラグメントスクリーニング

このように創薬の起点として魅力的なはずのフラグメントスクリーニングは、なぜ最近まで行われてこなかったのだろうか。もう一度Figure 1を見ていただきたい。前項では説明しなかった黄線は、赤線および緑線で表された確率の積であり、リガンドとタンパクの特異的な相互作用をスクリーニングで見いだせる確率を表している。これも小さめの分子量で極大を迎えているが、その確率は非常に小さい。これは一般に小さな分子量のリガンドのタンパクに対する結合親和性が小さいことに起因する。そのため、通常の薬理学的な評価法では、フラグメントとタンパクの結合(に基づく薬理作用)を正確に評価することは困難である。そこで、フラグメントとタンパクの結敵な生物物理学的手法でスクリーニングされる。代表的なものは、X線結晶構造解析、核磁気共鳴(NMR)、表面プラズモン共鳴(SPR)である。また、これらのスクリーニングの前にin silicoスクリーニングによる有望フラグメントの絞込みを行うことができる。近年のこれらの目覚しい技術進歩がフラグメントスクリーニングを可能にし、FBDDを実践的なレベルにまで押し上げたと言えるだろう。それぞれのスクリーニング手法には長所短所があり、それらをよく理解し上手く組み合わせることがポイントである。各スクリーニング法の詳細に関しては、本号後続の解説を参照願いたい。

#### 4. ヒットフラグメントの選択

HTS でヒットした複数の化合物からリード候補として優れたものを選択する際に注目すべき項 目はいくつかある。活性強度、選択性、構造的新規性(特許性)、溶解性などの物性、代謝安定性 などの初期薬物動態、合成展開による拡張性などが挙げられる。しかし、フラグメントスクリー ニングでのヒット(ヒットフラグメント)の段階では、それらの項目全てを吟味するのは早い。 そこで FBDD では、(見かけの)結合親和性強度よりむしろ、分子の大きさあたりの活性強度を見 積もったリガンド効率(ligand efficiency)に着目する。広い意味でのリガンド効率は、分子の大き さあたりの結合親和性強度を見積もったものであり、具体的には結合の自由エネルギー( $\Delta$ G)を 水素以外の原子数(重原子数)で割った値である(リガンド効率指数;ligand efficiency index)[10]。  $\Delta$ G は、正確には等温滴定カロリメトリー(ITC)などを用いて測定する必要があるが、活性値(IC<sub>50</sub>) から近似的に求めることもできる。

ヘテロ原子やハロゲン原子と炭素原子を同等に扱う重原子数では必ずしも分子の大きさを表現 していないかもしれないという指摘もある。そこで分子の大きさの表現をより現実的にかつ簡便 に表現したうえでリガンド効率を定義するものとして、結合効率指数(BEI)、パーセント阻害効 率指数(PEI)、表面結合効率指数(SEI)が提案されている(Table 1)[11]。結合親和性強度を表 現する項目としてより身近な任意の濃度での阻害率や IC<sub>50</sub>値、そして分子の大きさを表す指標と して分子量あるいは極性表面積(PSA)が採用されている。これらに関しても複数を同時に鑑み、 ヒットフラグメントの選択を遂行することが推奨されている。

リガンド効率指数 (Ligand Efficiency Index; LEI)	LEI = $\frac{自由エネルギー(\Delta G)}{水素以外の原子数}$
結合効率指数 (Binding Efficiency Index; BEI)	$BEI = \frac{活性 (pKi, pKd, pIC_{50})}{分子量 (kDa)}$
パーセント阻害効率指数 (Percent Efficiency Index; PEI)	$PEI = \frac{阻害活性(%inhibition)}{分子量(kDa)}$
表面結合効率指数 (Surface-binding Efficiency Index; SEI)	$SEI = \frac{活性 (pKi、 pKd、 pIC_{50})}{極性表面積 (Å^2)}$

Table 1. 各種リガンド効率

Hajduk は、フラグメントから理想的な構造最適化を経てリード化合物へ至る過程であっても、 活性の増大と相反してリガンド効率は低下する傾向にあることを報告している[9]。従って、あら かじめ高いリガンド効率をもったヒットフラグメントを選択することが重要なポイントとなる。 例えば、分子量が 500 Da で 10 nM の IC<sub>50</sub>を示す化合物を目標とした場合、その BEI は 16 と計算 される。従ってこの場合、合成展開の起点となるフラグメントは BEI が 16 を上回るものに注目す べきである。

# 5. ヒットフラグメントからリードへの合成展開

高い結合効率を示していたとしてもヒットフラグメントの結合親和性(活性)は通常非常に弱 く、それ以外にも様々な観点(薬物動態、特許性など)からリード化合物と呼ぶにはあまりにも 未熟である。ここからはメディシナルケミストによる合成化学的な展開が行われる。その手法と して便宜的にいくつかに分類されて提案されているが、厳密に分類することに大きな意味はなく、 上手く組み合わせて研究を進めることが重要である。共通して言えることは、ヒットフラグメン トと標的タンパクの結合に関する構造情報(結晶解析またはドッキングシミュレーション)は合 理的な展開に極めて重要である。

#### ①Fragment-Linking

標的タンパクの隣接するポケットに結合する複数のヒットフラグメントが選択された場合、適切なリンカーを介してフラグメント同士を結合させる Fragment-Linking が魅力的な手法である (Figure 5)。親和性の弱いフラグメント同士を結合させることにより飛躍的に活性が向上すること がある (superadditivity) [12]。しかし、この方法は考えるよりも困難を伴う。それは、フラグメントおよびリンカーの歪みやタンパクとの静電的・立体的反発が生じることなくそれぞれのフラグ メントの結合様式を再現することが必要とされるためである。そもそも、ケミカルスペースの網 羅性は HTS に比べて良いとはいえ、Fragment-Linking を実施するのに都合のよい (互いに近すぎ ず遠した相対配置の) フラグメントペアを見出すことは容易ではない。



Figure 5. Fragment-Linking の模式図と MMP-3 阻害剤への適用例[13]

# <sup>(2)</sup>Fragment-Merging

結合に際して同一のポケットを共有するヒットフラグメントが見つかった場合は、それらを部 分的に重ね合わせ融合させる Fragment-Merging が行われる。一般的に言われるハイブリッド化と 同じ考えである。同一のポケットという非常に小さな空間を対象とするため、フラグメント同士 の空間的重なりや化学的な相同性が高い場合が多く、Fragment-Linking よりも活用できる場面は多 いと思われる。また、ヒットフラグメント同士ではなく、ヒットフラグメントと既知のリガンド (HTS ヒットや公知の阻害剤など)とのハイブリッド化は、短時間に高活性と構造的新規性を獲 得するのに有効な手段となりうる。



Figure 6. Fragment-Merging の模式図と Urokinase 阻害剤への適用例[14]

③Fragment Growth (Fragment Evolution)

Fragment Growth は、単独のヒットフラグメントからの通常のメディシナルケミストリーを展開 するものである。単独のフラグメントであっても標的タンパクと効率よく相互作用していること から、リード分子のコア構造として好ましく、合成展開により構造的な無駄の少ないリードへ導 きやすいと考えられている。また、フラグメントはその構造的シンプルさゆえ、購入による類縁 化合物の入手が容易であり、初期の SAR 獲得や Fragment Growth はスピーディーに行うことがで きる。



Figure 7. Fragment Growth の模式図と PKB 阻害剤への適用例[15]

ヒット化合物からの合成展開では、活性の増大のみならず、初期からリード化合物として好ま しい物性を保持させることに注意を払うべきである。このためフラグメントからの hit-to-lead 研究 は、リガンド効率の変化に注意を払い、付加される分子量に見合った活性の向上を検証しながら 進められる。医薬品分子として重要な(最低限の)水溶性に関しては、フラグメントライブラリ ーを集める段階で考慮されており、フラグメントの優位性のひとつである。こういった考え方は FBDD のみに留まらず、いかなるスクリーニング手段(HTS など)を起点とした医薬品化学研究 においても今後重要視されるはずである。

# 6. まとめ

このように、リガンド効率に代表される FBDD に包含された概念や哲学とも言えるものが今後 の医薬品化学研究をはじめとする創薬研究全般に与える影響は大きいと、私は考えている。FBDD では、フラグメントライブラリーの構築段階から化合物の水溶性を重要視し、分子の大きさあた りの結合親和性(リガンド効率)評価を経て、構造的に無駄が少なく特異的に結合した化合物を 厳選する試みがなされている。その結果、FBDD が有望なリード化合物を見出す実例が多く報告 され始め、創薬研究の現場では HTS と相補的なリード探索手法としての地位が築かれつつある。 FBDD は、HTS を出発点とする従来の創薬を隅に追いやり凌駕するというものではなく、既存の 創薬手法とのシナジーを生み出す創薬方法論である。そして好ましいリード化合物らしさ (lead-likeness) に対する強い意識をもう一度研究者に促していると感じられる。

# 参考文献

- a) Erlanson, D. A. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 3463-3482. b) Rees, D. C. et al. Nature Rev. Drug Discov. 2004, 3, 660-672. c) Jahnke, W.; Erlanson, D. A. (Ed.) Fragment-based Approaches in Drug Discovery, Wiley-VCH, 2006. d) Hajduk, P. J.; Greer, J. Nature Rev. Drug Discov. 2007, 6, 211-219. e) Congreve, M. et al. J. Med. Chem. 2008, 51, 3661-3680.
- a) 田中大輔、ファインケミカル、2007、36(7)、32-40. b) 田中大輔、創薬支援研究の展望 (鳥澤保廣監修)、2008 年、第1編、第10章. c) 田中大輔、Pharma VISION NEWS、2008、 12、印刷中.
- 3. Congreve, M. et al. Drug Discov. Today 2003, 8, 876-877.
- 4. Bohacek, R. S. et al. Med. Res. Rev. 1996, 16, 3-50.
- 5. Keserű, G. M.; Makara, G. M. Drug Discov. Today 2006, 11, 741–748.
- 6. Hann, M. M. et al. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2001, 41, 856-864.
- 7. Teague, S. J. et al. Angew. Chem., Int. Ed. 1999, 38, 3743-3748.
- a) Leeson, P. D.; Springthorpe, B. Nature Rev. Drug Discov. 2007, 6, 881-890.
   b) Gleeson, M. P. J. Med. Chem. 2008, 51, 817-834.
- 9. Hajduk, P. J. J. Med. Chem. 2006, 49, 6972-6976.
- 10. Hopkins, A. L. et al. Drug Discov. Today 2004, 9, 430-431.
- 11. Abad-Zapatero, C.; Metz, J. T. Drug Discov. Today 2005, 10, 464-469.
- 12. Olejniczak, E. T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5828-5832.
- 13. Hajduk, P. J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5818-5827.
- 14. Nienaber, V. L. et al. Nat. Biotechnol. 2000, 18, 1105-1108.
- 15. Saxty, G. et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 2293-2296.

///// Cutting Edge /////

# Biacore による標的タンパク質-低分子化合物相互作用解析の FBDD への応用

GE ヘルスケア バイオサイエンス株式会社 梶原 大介、森本 香織

# 1. はじめに

近年、Fragment-Based Drug Discovery (FBDD)は医薬品探索における一つの手法として注目 され、High Throughput Screening (HTS)と並ぶ手法として確立されつつある。フラグメントラ イブラリーのスクリーニングには、結合状態を直接解析できるX線結晶構造解析や NMR 法が用 いられる[1,2]。しかし、数千から数万程度のフラグメントライブラリーを対象とした場合、スル ープットが十分でないことや、標的蛋白質の使用量に伴うコスト的な問題点を有している。 Biacore は、表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance、以下 SPR)を測定原理として 用い、標的分子を標識することなく、少量のサンプルで高感度にその分子間相互作用を評価する 事の出来る手法である。本手法は、スループット、サンプル消費量の問題が解決されるだけでは なく、結合の特異性、アフィニティー・カイネティクスなどの情報を簡便に取得できる事から、 NMR やX線結晶構造解析と合わせて FBDD の評価法の一つとして組み込まれつつある[2,3]。本 稿では、低分子医薬品のデザインにおける SPR の活用事例を示しながら、SPR の FBDD におけ る利点や今後の可能性に関して議論したい。

# 2. SPR を用いた蛋白質と低分子化合物の相互作用測定

Biacore は、2 分子間の結合、解離に伴う センサーチップ表面での質量変化をシグナ ルとして検出する。標的分子への標識を行う ことなく、分子間の相互作用解析が可能であ る。そして、近年の Biacore テクノロジーの 進歩に伴い、数 100Da の低分子化合物の結 合に伴う非常に小さな質量変化を高感度に 検出できるようになった。これにより、ター ゲット蛋白質への低分子医薬品の結合を生 物物理的な観点からデザイン、スクリーニン

Affinity – Kinetics - Thermodynamics



グできる手法として、多くの製薬企業、研究機関で採用されている[3]。Biacore を用いた、ター ゲット蛋白質に対する低分子化合物間相互作用解析においては、アフィニティー(How strong?)、 カイネティクス (How fast?) に加えて、結合特異性 (What part?)、Thermodynamics (Why that fast?) という情報を取得する事が出来る。ここでは、それらの情報を取得する際のアッセイ方法 に関して述べる。 2-1) アフィニティー、カイネティクス解析

ターゲット蛋白質に対する低分子化合物の 結合スクリーニングを行う際には、ターゲット 蛋白質をセンサーチップと呼ばれる基板上に 固定化する。蛋白質の性質に応じて様々な固定 化方法を選択することが出来る。そして、蛋白 質と相互作用する低分子化合物を添加した場 合、その結合/解離に伴う分子量変化に応じて レスポンスがリアルタイムに変化する



RU で表す)。このレスポンスの経時変化をセンサーグラムと呼ぶが、このセンサーグラムの立ち 上がり、立ち下がりから結合速度定数(ka)、解離速度定数(ka)、解離定数(ka ka=K<sub>D</sub>)を求め る事ができる。既に、カイネティクスによる低分子化合物の分類が薬理効果の予測に有効である ことが報告されている[4]。また、解離が非常に早い(アフィニティーの弱い)フラグメントであ っても、その濃度を変化させることによって解離定数(K<sub>D</sub>)を算出する事ができる。横軸に、フ ラグメントの濃度、縦軸に、各フラグメント濃度におけるセンサーグラムのレスポンスをプロッ ト(平衡値プロット)することによって算出する。

# 2-2) 結合の特異性評価

センサーチップに固定化した蛋白質の分子量 と固定化量、低分子化合物の分子量、結合価数に 応じて、低分子化合物が結合したときの最大結合 レスポンス(Rmax)が決まる。例えば、分子量 20kDaのターゲット蛋白質と分子量200Daの低 分子化合物が1:1で結合する場合を考える。タ



ーゲット蛋白質が 7000RU 固定化されている場合、低分子化合物が結合したときの最大結合レス ポンス(R<sub>max</sub>)は 70RU となる。結合が特異的であれば、平衡値プロットのレスポンスは、R<sub>max</sub> の近くに収束する。非特異的な結合では、プロットのレスポンスは、R<sub>max</sub>を超え、収束しないこ とが多い。このように、平衡値プロットにより、ある程度結合が特異的に起こっているかを評価 する事は可能である[3]。

一方で、より生化学的な手法を用いて アッセイ系を構築する事により、低分 子化合物が予測される結合ポケットに 結合しているかどうかを、より直接的 に特定する事が出来る。ここには、野 生型のターゲット蛋白質と、その結合 ポケットをブロックした変異体での特



異性の評価例を示す。Biacore のセンサーチップには、ここに示すように複数のターゲット蛋白質 をパラレルに固定化できる。これらの2種類のターゲット蛋白質に対して同一の低分子化合物を 結合させる事により、目的の結合ポケットに特異的に結合する化合物を簡便に選択することが出 来る[3]。

# 2-3) 熱力学的評価

温度変化に伴う、結合速度定数( $k_a$ )、 解離速度定数( $k_a$ )、解離定数( $K_D$ ) の値より、結合の遷移状態及び平衡状 態のエンタルピー変化( $\angle$ H)、エント ロピー変化( $T \angle$ S)、自由エネルギー 変化( $\angle$ G)を求める事が出来る。こ れらの情報は、その結合に関与してい る水素結合、疎水結合、構造変化の情 報を与えてくれる。これらの特異的な 残基や構造要因に基づく構造活性相関



(SAR)は FBDD の基盤となる情報であるが、ターゲット蛋白質の変異体の解析や、異なる低分 子化合物の解析などと組み合わせることにより、これらの情報を取得する事が可能である。例え ば、同様のアフィニティーを持った結合であっても、水素結合が規定する結合なのか、疎水的結 合が規定する結合なのかによって、 (G を与える (H、 - T (S) の構成比は全く異なる。FBDD では特に、ターゲット蛋白質のポケットに特異的に結合する、水素結合駆動型のスカフォールド の選択が重要であるといわれている。このように、単なるアフィニティーのみではなく、熱力学 的パラメータまで分解することで、その化合物が真に求めるものなのかを理解する事が出来る。 Biacore を用いた測定においては、少量のサンプルで測定が出来る事、遷移状態のエネルギー変化 を追うことが出来るなど、カロリーメーターに対するメリットもある。Biacore を用いた熱力学的 測定の詳細に関しては様々な論文で報告されているため、ここでは省略する[5]。

# 3. FBDD における SPR の役割

前章で示したように、ターゲット蛋白質と低分子化合物の測定への Biacore でのアプローチに より、相互作用の様々な生物物理的な現象を短時間、低コストで確認できる。これは、構造情報 を基にスカフォールドを設計する FBDD の手法には非常に有効な情報である[2,3]。

# 3-1) フィルターとしての Biacore の役割

フラグメントは、その性質上、分子量が 150Da~300Da と小さく、ターゲット蛋白質とのアフ ィニティーは数十 µM~数mM と弱い。それゆえ、薬理活性を示さないものがほとんどである。 アフィニティーが弱いということは、結合に高濃度の低分子化合物を使用するため、擬陽性が増 加する。よって、結合特異性を見分ける手法が必要となる。また、ライブラリー数の点から考え ると、HTS のターゲットとなりうるケミカルスペースが 10<sup>60</sup> と言われる中、FBDD の対象になる 化合物は多くて 107 程度であるといわれている。ゆえに、少ないライブラリーでリード候補をカ バーできる。これが、FBDD の大きなメリットの一つである。実際の創薬の現場では、数千化合 物がフラグメントライブラリーの数となっている。これらのライブラリーから、ターゲット蛋白 質の予測されるポケット特異的に結合するフラグメントを選択するのが、FBDD の最初の仕事と なる。この最初の絞り込みに Biacore が用いられる。ここに Bicore を取り入れた FBDD の一つの ワークフローを示す。



実際に、上記ワークフローで Biacore を用いた場合、次のステップであるX線結晶構造解析のヒット率は格段に向上する。一例として、Maybridge libraryの500フラグメントに対して Thrombin をターゲット蛋白質とした際の Biacore での評価結果を示す[3]。2ステップ目に注目すると、ここでは Biacore A100を用い特異的な Thrombin への結合を効果的に実施すため、センサーチップ上の5スポットでの同時解析を行っている。



結果として、Biacore を用いる事により溶解性のある 480 フラグメントのうち、構造解析に持ち 込むヒット化合物を 26 化合物にまで絞ることが出来た。注目すべきは、1:1 でターゲットに結合 していない、Thrombin のバインディングサイトへ特異的に結合していない、濃度依存性が見られ ないなどの、非特異的な結合を示すものが効果的に除かれている事である。アフィニティーが弱 く、高濃度でのアッセイが要求される FBDD においては、このような擬陽性を効率的に判断する 手法は必須であると考えられる。この結果が示すように、Biacore を用いることで、構造解析へ持 ち込む化合物を効果的に絞込み、構造解析のヒット率を格段に上げる事が出来ると考えられる。 3-2) リードオプティマイゼーションとしての Biacore の役割

前述のステップを経て選ばれたスカフ オールドは、*in-silico*の情報やX線結晶構 造解析によるバインディングサイトの情 報に基づき、Linking、Growing、Merging といった方法で構造の最適化を行う[1,2]。 ここには、有機化学合成の力が非常に大き なウェイトを示すが、合成した化合物の特 異性、アフィニティーを迅速かつ高い精度



で評価する必要がある。ここでも、Biacore が大きな効果を発揮する。このステップにおいては、 先述の様な"フィルター"としての目的ではなく、合成したリード化合物の"最適化"技術とし て用いられる。よって、ここでは前章で述べたような、ターゲット蛋白質とリード化合物との結 合カイネティクスや、熱力学的パラメータの算出など、より詳細な解析法を用いる事になる。酵 素活性測定や細胞アッセイ、結合反応に伴う熱量変化を直接測定できるカロリーメーターなどの 手法と組み合わせた多面的な評価が実施される[1,2,4]。

# 4. まとめ

FBDD は未だ完全に統一されたスキームを持っているわけではない。また、ターゲット蛋白質や ライブラリーの数によってもそのスキームは変わってくるだろう。しかし、NMR や X 線結晶構 造解析の技術革新が起こったとしても、FBDD のスキームを 1 つの技術のみで担保するのはリス クがあり、どのようなアッセイ系であっても異なる実験技術での結果の補完は必要であると考え る。そのなかで、Biacore は、複数ライブラリーからの絞込みの段階での"フィルター"としての 役割と、リード候補化合物の"最適化"という 2 つの役割に対して、より簡便かつ高感度にアプ ローチすることのできる技術である。このように、FBDD の広いステップで Biacore 技術が貢献 できるものと確信している。

# 5. 参考文献

[1] Rees DC, et al., Fragment-based lead discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 2004, 3(8), 660.

[2] Hubbard RE, Fragment approaches in structure-based drug discovery. J. Synchrotron Rad. 2008, 15, 227.

[3] Hämäläinen MD, et. al., Label-free primary screening and affinity ranking of fragment libraries using parallel analysis of protein panels. *J. Biomol. Screen.* **2008**, 13(3), 202.

[4] Copeland RA, et al., Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5(9), 730.

[5] Shuman CF, et. al., Kinetic and thermodynamic characterization of HIV-1 protease inhibitors. *J. Mol. Recognit.* **2004**, 17(2), 106.

///// Cutting Edge /////

# X 線による Fragment-Based Screening

ファルマ・アクセス株式会社 山野 昭人

# 1. はじめに

Fragment-Based Lead Discovery (FBLD) という概念が最初に示されて以来[1]、その実効性に関する議論や賛否はあるものの、FBLD は広く認知され、日本でも複数の製薬企業が何らかの形で取り組み始めているというのが現状であろう。欧米ではすでに第 II 相臨床試験に到達している化合物も複数存在している。

FBLDの第一段階は、ターゲットタンパク質に結合するフラグメント化合物を検索する段階、すなわち Fragment-Based Screening (FBS)である。FBS を実行する分析手法として最初に用いられたのは NMR であるが[2]、その後 X 線構造解析、SPR、ITC など他の手法も導入され、現在に至っている[3]。筆者は創薬の専門家ではなく、またすでに FBLD 全般に及んだ素晴らしい解説も掲載されているので[4]、本稿では、Heat shock protein 90 (HSP90)をターゲットとした X 線による FBSの実際について記述する。X 線構造解析の現状と、FBS における長所・短所をご理解いただければ幸いである。

# 2. なぜ X 線なのか

NMR と同様、最初に FBS に X 線を用いたのも Abbott のグループである[5]。NMR に加えて X 線構造解析を導入したのは、両者が相補的な関係にあるためである。余談だが、このとき Abbott のビームラインで開発されたハイスループットシステムが、現在広く使われている全自動データ 測定システム[6,7]の原型となっている。FBS における X 線構造解析の主な特徴は以下の通りであ る。

- ・タンパク質側の構造変化に対応:化合物の結合によってタンパク質の構造が変化する場合も多い。結晶が崩壊しない範囲において、ループ→ヘリックスなど、主鎖を含む比較的大きな構造変化にも対応することができる(図1)。
- ・幅広い占有率(濃度)に対応:X線構造 解析でよく使われる手法に、差フーリエ という手法がある。回折強度の実測値か ら分子モデルより計算した回折強度を 差し引いた値(Fo-Fc)を係数としてフ ーリエ計算を行い、電子密度を算出する



図1. 化合物の結合による主鎖の構造変化

手法である。現在の分子モデルの不足分を検知するのに有効である。特に精度の高いデータが得られている場合には、占有率の低い化合物も検出することが可能である。

- ・非特異的結合の排除:活性部位を実際に「見て」結合の有無を判断するため、非特異的結合 は自ずと排除される。
- ・複数化合物の結合の検出:スクリーニングの初期段階では化合物のカクテルを用いることが 多いため、異なる2種類の化合物が、もしくは同一化合物が別々の位置に結合する場合にも 対応することができる。
- ・立体的な構造最適化の指針の取得:結合の様子を実際に見ることができるため、構造伸張の 方向や官能基の選択など、具体的な最適化の方針を得ることができる。
- ・活性部位の形状と容積を検証:結合したフラグメント化合物を重ね合わせることにより、活 性部位の形と大きさを実験的に検証することができる。

Abbott に限らず、欧米の大手製薬企業では、NMR と同等あるいはそれ以上の重要性を持って、 X 線構造解析がリード探索に利用されている。偏った見方かもしれないが、残念ながら日本にお いては、他の分析手法に比べ X 線構造解析は敬遠されがちであるような印象がある。これは多分 に X 線構造解析の現状に対する認識に問題があるのではないだろうか。タンパク質構造解析とい う分野では二極化が進行している。大学や公的研究所で行われている、膜タンパク質に代表され る巨大な複合タンパク質の新規構造を決定するのは、現代の技術をもってしても著しく困難であ る。しかしながら FBS や共結晶の解析に必要な X 線構造解析は、専ら構造既知のタンパク質をタ ーゲットとして行うものであり、専門知識もほとんど必要としない平易な分析手法となっている。 また依然として、タンパク質構造解析=放射光という固定観念が存在するようだが、少なくとも FBS に関する限り必ずしも放射光を必要とするわけではない。要素技術の進歩、特に人工多層膜 ミラーの開発により、実験室系装置でも十分な強さの X 線を利用できるようになってきたため、 測定に必要とされる結晶サイズや測定時間は劇的に改善されている。

#### 3. 実験室系装置による FBS の実際

X線による FBS の実行には、化合物ライブラリーとX線構造解析システムが必要である。今回の実験に用いた弊社独自の化合物ライブラリーとハイスループットX線構造解析システムを紹介する。

# 3-1. 化合物ライブラリー

FBS の利点の一つとして、比較的少ない化合物で広いケミカルスペースを探索できるという点 が挙げられる。数が少ないということは非常に重要で、メンテナンスコストが抑えられるほか、 比較的容易にライブラリーを構築できることにもなる。弊社で使用しているライブラリーは、特 定のタンパク質を念頭に置かない汎用ライブラリーで、Ro3 を満たす 384 化合物から成る。平均 分子量は 142Da である。その他、X 線構造解析専用ライブラリーとして以下の特徴を備えている。

- ・構造解析段階での便宜のため、混合物は異なる形状を持つ化合物が組み合わされている。
- ・全ての化合物の座標(pdb および cif)と分子図(png)が付属。
- ・単品は4枚の96ウェルプレートに、4化合物の混合物は1枚のプレートに収められている。 単品の濃度は200mM、混合物の濃度は50mM/化合物のDMSO溶液となっており、直ちにソ ーキングに使用できる状態になっている。
- ・合成段階の便宜を考え、試薬メーカー(主に Sigma)から容易に購入できる化合物のみで構築 されている。

#### 3-2. ハイスループット X 線構造解析システム

FBS を実用に耐えるスピードで実行するには、ハイスループット X 線構造解析システムが必要 である。ハイスループット化に必要なのは、強力な X 線源と高速検出器である。今回使用した測 定システムは、超高輝度 X 線発生装置 FR-E、試料交換ロボット ACTOR、Saturn944 CCD 検出器 (何れも㈱リガク製)を構成要素とする、全自動 X 線構造解析システムである(図 2)。このシス

テムでは、結晶の質にも依存するが、1日あたり12~60個のデータを測定することができる。構造 解析も自動化されており、今回用いた MIFit 7は、CCP4 用の自動構造解析スクリプトを備えている。強度データをリ

 a。強度ワータをリ ストに登録するだけで、順次分子置換法と精密化を実行してくれるため、1 ステップで電子密度を得ることができる。HSP90では1 構造あたり3分で 解析が終了する。



図 2. 全自動 X 線構造解析システム(FBS システム)

# 3-3. FBS の実行

X線による FBS の実行は、化合物のソー キング→データ測定→構造解析(電子密度 のチェック)の順に進める。

フラグメント化合物のソーキングの第 ーステップでは、結晶化ドロップから結晶 をループですくい、化合物を含む溶液に結 晶を移す。目的のソーキング時間が経過し た後、抗凍結剤の入った溶液に再度浸し、 結晶を凍結して回折データの測定に供す る (図 3)。ソーキングのパラメータとして は、化合物の濃度と時間がある。今回の ソーキング時間は 15 分程度に統一した。



図3. 化合物のソーキングと結晶の凍結

分子量 200Da 程度の化合物は短時間で浸透し、結合することが知られている。したがってソーキ ングの時間は 15 分程度で十分と考えられる。逆に 15 分のソーキングで結合しない化合物はその 時点で棄却しても差し支えないのではないだろうか。ソーキングの条件を検索すればヒット率は 上げられようが、作業量が急激に増え実用性が下がる可能性がある。

表1に HSP90 を用いて FBS を実行した結果をまとめる。4 化合物のカクテルを用い、96 個の結 晶についてソーキングから構造解析までを行った。

ブロック	測定結晶数	測定成功数	測定成功率 (%)	測定時間 (H)	化合物数	ヒット数	ヒット率 (%)
А	12	11	91.7	8.5	44	1	2.3
В	12	11	91.7	8.5	44	1	2.3
С	12	12	100.0	9.0	48	1	2.0
D	12	10	83.3	7.5	40	1	2.5
E	12	10	83.3	7.5	40	1	2.5
F	12	10	83.3	7.5	40	0	0.0
G	12	9	75.0	6.8	36	1	2.8
Н	12	4	33.3	3.0	16	0	0.0
計	96	77	80.2	58.3	308	6	1.9

表 1. HSP90 を用いた FBS のまとめ

構造解析まで成功したのは80%で、20%ほどが失 敗したことになる。主な原因は、結晶サイズの不足、 結晶性が低い、ソーキングによる結晶の劣化、およ び凍結の失敗などである。特にブロック H で成功 率が低いが、終盤に近づくにつれ良い結晶が少なく なってしまったことによる。

測定時間はデータ測定にかかった、おおよその時 間を示している。実際には電子密度の評価を行う時 間がプラスされる。今回の FBS は通算4日間ほど で終了することができた。X線による FBS にかか る時間は、専らデータ測定のスピードに依存する。 スケジュールを工夫すれば、ソーキングや構造解析 はデータ測定と並行して進められるためである。図 4 は全てのヒットの重ね描きである (MIFit 7)。 HSP90の活性部位の大きさと形状が現われている。

#### 4. X線の適用範囲と問題点

X 線による FBS に必須の条件は、ターゲット とするタンパク質の良質な結晶が数百個用意で



きることである。そのほかの要件としては以下がある。

- ・ターゲットとなる活性部位に抗凍結剤や沈殿剤などが結合していないか、結合していてもバックソーキングなどで容易に取り除けることが必要となる。抗凍結剤については、PEG など比較的分子量の大きな抗凍結剤を用いることにより問題を回避することも可能である。
- ・X線によるダメージに弱い結晶は不向きである。特に結晶が小さく放射光を用いる場合には 重要な条件となる。
- ・DMSO によるソーキングに耐えられない結晶も不向きである。フラグメント化合物は基本的 に小さい分子であるために、水溶性の高いものに限ることが難しい。通常は DMSO に溶解し ている場合が多いので、DMSO によるソーキングに耐えられる結晶でなければならない。

上記のほかにも実際に実行して初めて直面する問題がある。X線構造解析の結果得られるのは 電子密度である。電子密度の形状や濃淡を見てモデルを当てはめるのであるが、モデルの当ては めは実験者の判断による影響を受けやすい。この曖昧さを軽減するには、分解能を上げること、 カクテルは形状の異なる化合物を混合することが必要である。

また不規則構造や低い分解能などにより、ネットワークを形成している水分子の電子密度がつ ながって見える場合がある。環状構造を持たない、鎖状のフラグメントをソーキングした場合に は、水と化合物の区別がつきにくくなる場合がある。これを避けるには、ソーキングをおこなっ ていない、いわゆる Native 結晶の構造を高分解能で解析し、水のネットワークパターンを頭に入 れておくと、間違いを避けられるうえにフラグメント化合物の結合の有無をすばやく判断するこ とが可能となる。

# 5. 最後に

X線による FBS は X線構造解析主導のような印象を持たれるかもしれないが、成功のカギとなるのは、良質な結晶ができるように必要に応じてタンパク質を改変する技術である。また、ライブラリーの構築には、ドラッグライクネスの判断や毒性のある官能基[8]を排除する、創薬化学の経験と知識が必要である。

#### 参考文献

- [1] Jencks, W. P. On the attribution and additivity of binding energies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1981). **78**, 4046-4050.
- [2] Shuker, S. B. *et al.* Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science* (1996). **274**, 1531-1534.
- [3] Hajduk, P. J. and Greer, J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Rev. Drug Discov.* (2007). **6**, 211-219.
- [4] 黒木保久 NMR スクリーニングと Fragment-based Drug Discovery. SAR News (2005). 9, 2-6.
- [5] Nienaber, V. L. *et al.* Discovering novel ligands for macromolecules using X-ray crystallography screening. *Nat. Biotechnol.* (2000). **18**, 1105-1108.
- [6] Pflugrath, J. W. *et al.* ACTOR: automated crystal transport, orientation and retrieval. *Acta Cryst.* (2002). **A58**, c72.
- [7] Abad-Zapatero, C. Notes of a protein crystallographer: my nights with ACTOR. *Acta Cryst.* (2005). **D61**, 1432-1435.
- [8] Polinsky, A. High-speed chemistry libraries: assessment of drug-likeness. *The Practice of Medicinal Chemistry* (2<sup>nd</sup>), 147.

///// Cutting Edge /////

# FBDD のための in silico アプローチ

株式会社ファルマデザイン 創薬研究部 高橋 理

# 1. 計算技術の2つの適用場面

分子設計やシミュレーションは、FBDDに2つの段階で寄与し得る。1つはフラグメントスクリ ーニングにおいて、X線、SPR及びNMRなどに供するフラグメントライブラリを事前に絞り 込むことによって、スクリーニングにかかる期間や費用を節減することが期待される。もう1 つは、フラグメントからリードへの最適化の過程におけるフラグメント・エボリューションや フラグメント・リンキングなどを効率化することである。

# 2. 弱い相互作用を反映したスコア関数

上記のいずれの過程においても、分子設計には従来より高い精度が要求される。フラグメント は少数の相互作用要素しか持たないため、CH-π, Cl-π相互作用やハロゲンボンドなどの弱い相互 作用を含めた個々の相互作用を正確に再現することが必要と考えられる。これらの弱い相互作 用は従来の分子力場には反映されておらず、分子軌道計算によって初めて考慮することが出来 る。現在開発と普及が進みつつあるフラグメント MO 法などに期待がかかる。一方で、短時間 で手軽に使えるドッキングプログラムなどにこのような弱い相互作用を反映することも必要で ある。そこで我々は、古典的な分子力場の延長上でこれらの相互作用を導入したドッキングス コア関数を開発した。このスコア関数は、vdW 項、クーロン項、溶媒露出表面積、回転結合数 の各項と、上記の弱い相互作用を反映する項から成る。弱い相互作用の項は関数形として、レ ナードジョーンズ型ポテンシャル関数を使用する。ただし、相互作用の方向性を与えるために、 相互作用する原子の隣の原子を中心とする反発力を必要に応じて加えた。これら各項のパラメ ータを、複合体結晶構造に基づいて決定した。具体的には、フラグメントを中心とする 31 個の 複合体結晶構造について、異なるパラメータを用いて複数回のドッキング計算を行い、得られ た多数の結合様式を RMSD に基づいてクラスタリングすることによって、最大1万件の結合様 式の網羅的なセットを用意した(図1)。これらのサンプルの中で、天然の結合様式のスコアが最 も低くなるよう、スコア関数のパラメータを最適化した。



図1. パラメータ最適化に用いたサンプル構造と天然構造の例

このようにして得られたパラメータを弊社で開発したドッキングプログラム PD-Dock に導入し、 Astex 社のグループが発表したドッキング精度評価用のデータセット[1]のドッキングを行った 結果を図2に示す。また、特に Cl-π相互作用を含む例として、factor Xa-阻害剤複合体である 1NFU のドッキングを行った。この複合体では、リガンドが通常 S1 ポケットに結合するベンズアミジ ン部分を持つにもかかわらず、この部分が溶媒側に露出しており、代わりにベンゾチオフェン に置換した塩素が S1 ポケットの奥にあるチロシン残基のπ電子と Cl-π相互作用を形成している [2]。多くの市販ドッキングプログラムではベンズアミジンが S1 ポケットに結合する誤った構造 が予測されるが、上記評価関数を導入した PD-Dock では正しい様式が予測された。(図 3)



Astex データセットによる
 ドッキング精度の評価
 85 複合体についてドッキングを実施
 し、予測構造と結晶構造との RMSD の
 分布を示した。



- 図 3. factor Xa 阻害剤複合体のドッキング 炭素緑:結晶構造 炭素灰色:ドッキング結果
   図はチロシン残基との C1-π相互作用の箇所 を示す。
- 3. Hsp90 のフラグメントスクリーニングへの適用

この方法を、Hsp90 に適用した。Hsp90 のN 末端ドメインに結合する阻害剤は、抗がん剤とし て幾つかの企業が開発を進めており、FBDD による研究も複数発表されている。PDB にはこの ドメインと低分子との複合体結晶構造が 40 件登録されているが、リガンド結合部位近傍に大き な構造変化があることと、保存された水分子があり、リガンドとの相互作用に直接関わってい ることから、SBDD には比較的難しいターゲットである。40 件の蛋白質構造とリガンドについ て、上記の PD-DOCK を用いて総当りでドッキングを行った結果と結晶構造とのリガンドの RMSD を表 1 に示す。2 A以下を水色で示した。





PDB コードの欄は主鎖の RMSD で構造を分類したクラスタで色分けした。クラスタ1(桃色) と 4 (紫色)の内部で比較的良好な結果だが、クラスタを跨いだクロスドッキングでは結合様式が 全く予測できないことが分かる。この結果から、1つの構造を用いたドッキングによってフラグ メントの絞込みを行うと、特定の骨格に偏る可能性がある。そこで、多くの化合物の結合様式 が再現できるように、クラスタ1と4から2つずつ、クラスタ2と3から1つずつの合計6つ の構造の組を選択してスクリーニングを実施することとした。図4に示すように、それぞれの 構造に対してライブラリ化合物のドッキングを行い、各化合物についてスコアを基準として 6 つの中から1つの構造に対するドッキング結果を選択する。蛋白質に大きな構造変化があるこ とと、結合部位の水分子の有無が結晶によって異なることなどから、異なる結晶に対するドッ キングスコアは直接比較することができない。そこで、各結晶のドッキングスコアに異なる定 数を加えて、スコアを比較できるようにした。各定数項は、6つのドッキング活果から、スコア が小さい結果を選択した場合に、RMSD が2A以下となる件数が最も多くなるように設定した。 その結果、78%にあたる 31 件で正解構造が選ばれる条件を設定することができた。この場合の RMSD 値を表 1 の右端の列に示した。この条件でフラグメントライブラリのスクリーニングを 行い、現在ファルマ・アクセス社と共同で検証を実施している。



4. フラグメントからリードへ

フラグメントからリードへの最適化の過程を効率化するためのツールとして、弊社では2つの 方法を開発している。1つは、フラグメント・リンキングを実施する際、最適なリンカーを設計 する Fragment linker であり、もう1つは上述のPD-DOCKをフラグメント・エボリューション に適用する方法である。Fragment linker は、隣り合うポケットに結合する2つのフラグメントの 結合様式が判明している場合に、予め用意したリンカーデータベースを2つのフラグメントに 結合させて最適なコンフォメーションを探索し、リンカーを選択する。最終的に蛋白質構造も 最適化し、GB/SA 法による溶媒効果を含む分子力場によって順位付けを行う。図5に、アセチ ルコリンエステラーゼの例で2つのフラグメントを結合するリンカーの長さを変えた場合にこ の方法で計算された結合エネルギー値と、文献[3]に記載された活性値とを示した。全体の傾向 が一致しており、共に n=7 で最小となっている。

一方、上述の PD-Dock をフラグメント・エボリューションに使用する方法も検討している。図 6に示す例は PKB(protein kinase B/AKT)の阻害剤について文献で発表された FBDD の例を追試し たものである。ヒットフラグメントに置換基を導入した活性化合物と、仮想的に設計した類似 の化合物群とを同一条件でドッキングした結果を示す。ここで使用したスコアは、別の骨格の 既知化合物の情報に基づいて PKB 用にカスタマイズしたスコア関数を、分子の大きさ(重原子 数)によって規格化した値を用いた。グラフに赤丸で示した活性化合物が、類似化合物群の中で 上位に集中していることから、この方法で活性のある化合物を選択できることが示唆される。



図 5 Fragment linker のエネルギー値と活性値の関係



# 5. 結び

フラグメントのスクリーニングと、フラグメントからのリードへの分子設計についての取り組 みを紹介してきたが、いずれも開発途上で実験的な検証はこれからである。共同研究などの形 で検証に取り組んで頂けるグループを求めている。

# 6. 参考文献

[1] M.J.Hartshorn et al. J.Med.Chem. 50:726-741(2007)

[2] S.Maignan et al. J.Med.Chem. 46:685-690(2003)

[3] E.H.Rydberg et al. J.Med.Chem. 49:5491-5500(2006)

# 7. 謝辞

本稿を執筆する機会を与えてくださいました編集委員の先生方に深く感謝申し上げます。本稿の内容は、増田吉昭、室谷歩、Vincent Berenz,古谷利夫と筆者の共同研究によるものです。

### 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」開催報告

構造活性フォーラム 2008 実行委員長 久保寺英夫

1999年に開始された構造活性相関講習会から通算 10 回目,2003年に構造活性フォーラムと名称を変更してから6回目の構造活性フォーラム2008が,6月20日(金)に北里大学薬学部コンベンションホールで開催されました.参加者は,総数118名(講師・実行委員・学生アルバイトを含む),そのうち,大学関係30名,学生12名,会社関係68名,研究機関関係8名でした.

今回は、創薬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 理解するケミカルバイオロジーに主眼を置いて、その最新研究を多角的に学ぶための講演会とし ました.講演の主題としては、構造活性相関研究との関連、蛋白質-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、それぞれご専門の先生方にご講演いただきました.また、プログラム 作成にあたっては、討論時間を通常より多く割き、議論を充分行えるよう配慮しました.以下に、 当日のプログラムと講演の概要を記します.

- ケミカルバイオロジー:情報から制御へ 藤井信孝(京都大学大学院薬学研究科)
- 2. 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 大和隆志(エーザイ株式会社創薬第二研究所)
- 3. 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 榊原康文(慶応義塾大学理工学部)
- 4. 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 宮野雅司(理化学研究所播磨研究所)
- 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 梅山秀明(北里大学薬学部)

藤井信孝先生の講演では、大学における創薬研究のあり方について、また、国家プロジェクト として進められている、"ターゲット蛋白質研究プロジェクト"の紹介等がありました. 多因子疾 患 multifactorial diseases に関し,藤井先生自身は "system chemotherapy" という術語も作られ,多 点制御を目指していられるそうです. 大和隆志先生の講演では, "medichemable library" 概念, logical に chemical library 内容を検討した上で DOS (Diversity-Oriented Synthesis) を実施する必要性, sulfonamide 化合物の化学構造と標的との相互作用解明を巡って、合成化学・情報科学・NMR の研 究者が強力に連携して進められた研究が生き生きと紹介されました.榊原康文先生の講演では, SVM (Support Vector Machine) によって蛋白質-化合物相互作用をモデル化し、未知化合物の相互 作用を予測する方法論が示されました,蛋白質側は,その領域(例えば,GPCRの場合,細胞外・ 細胞膜内・細胞内)を分けて扱うことによって、それらの寄与度が明らかにできるとのことです. 宮野雅司先生の講演では、GPCR を中心に、膜蛋白質立体構造が議論されました.注目すべきは、 講演の2日ほど前に web 上に発表された,創薬研究者が渇望するまさに最新の GPCR 結晶構造解 析情報(ligand-free opsin)が,逸早く発表に盛り込まれたことでした.この分野の大きなうねりと 創薬へのインパクトが痛感されました. 梅山秀明先生の講演では、PDB に蓄積された既存複合体 構造を最大限活用して,結合構造未知の化合物の docking を行う新規方法論の紹介がありました. 今後、更に蛋白質-化合物複合体構造の報告が増すにつれ、結合様式に関わる知識・情報をいか に活かすかが鍵となり、本方法論からの成果が期待されます.

末筆ながら,最新且つ有益なご講演をいただいた講師の先生方,ご多忙の中ご参加いただいた 皆様,開催のご支援・ご教示をいただいた皆様に,心よりお礼申し上げます. ///// Activities /////

# SAR Promotion Award平成 20 年度受賞者

(庶務幹事 新潟薬科大学 米田照代)

構造活性相関部会では、平成17年度より構造活性相関研究の発展を促進するための事業として 当該制度を設け、部会員の国外での研究発表を奨励している. 平成20年度は、6月20日の常任 幹事会において、受賞者を次の1名に決定した.

- 氏 名 浅田 直也(あさだ なおや)
- 所属 京都大学大学院・薬学研究科・医薬品理論設計学講座(博士前期課程2年)
- 参加学会名 The 17th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships
- 開催期日 2008年9月21日~2008年9月26日

開催場所 スウェーデン、ウプサラ

演題 Analysis of interactions between Casein Kinase 2 (CK2 ) and its ligand using Fragment Molecular Orbital method (ポスター発表)

受賞者の報告は、次号の SAR News に掲載される予定である.

///// Activities /////

# <会告>

# 第36回構造活性相関シンポジウム

- 日時 平成 20 年 11 月 2 日 (日) · 3 日 (月)
- 会場 神戸国際会議場(神戸市中央区港島中町 6-9-1)
- 主催 日本薬学会 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
- 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
- 懇親会 11月2日(日)
- 連絡先 〒565-0871 吹田市山田丘 1-6 大阪大学大学院薬学研究科 高木達也 TEL/FAX 06-6879-8243 叉は 8240 E-mail sar36@phs.osaka-u.ac.jp

# 第1日目(11月2日)

10:50-11:00 開会 (阪大院・薬、阪大・微研) 高木達也

# 11:05-12:05 一般講演(会場:3F・国際会議室)

- K201\* Scaffold Hopping Using Inductive Logic Programming
   (アステラス製薬) ○角山 和久, (Equinox Pharma Ltd) Ata Amini, (Imperial College London) Michael J. E. Sternberg, Stephen H. Muggleton
- K202\* Development of bioinformatics based ligand-docking and in-silico screening (理化研)○高谷大輔,(北里大·薬)寺師玄記,加納和彦
- K203 Point-fluorination effect on molecular conformation in the aggregation pheromone, (3S,4S)-4-methyl-3-heptanol
  (鳥取大院・工) ○早瀬修一, 田中絢子, 川面 基, 伊藤敏幸
- 13:30-15:30 ポスターセッション (会場・3F レセプションホール)
  - 13:30-14:30 奇数番号発表 14:30-15:30 偶数番号発表

# 15:45-17:15 一般講演(会場:3F・国際会議室)

- K204\* Prediction of oral bioavailability of druglike chemical compounds
   (阪大院・薬) 〇石塚賀彦,(田辺三菱製薬) 大軽貴典,(阪大院薬) 日高伸之介,山
   崎広之,高原淳一,岡本晃典,(阪大院薬、RCC-ERI)川下理日人,(阪大微研、RCC-ERI)
   安永照雄,(阪大院薬、阪大微研、RCC-ERI)高木達也
- **K205**\* Ecotoxicity Prediction using 3D-descriptors (阪大院・薬) 〇大眉佳大, (国立環境研) 白石寛明, (阪大院・薬) 岡本晃典, 日高

伸之介,高原淳一,(阪大院·薬、RCC-ERI)川下理日人,(阪大院薬、阪大微研、RCC-ERI) 高木達也

- K206 Analysis of Twenty-eight-day Repeated Dose Toxicity Test Data in Rats Using Cascade Model (関学大・理工) ○大森紀人,森 幸雄,堀川袷志,山川眞透,岡田 孝, (NITE) 櫻谷 祐企,林 真
- K207\* Efficacy Evaluation of Natural Medicine Based on the State Analysis of Iron
  (長浜バイオ大)○川瀬雅也,(阪大・RIセンター)斎藤 直,(阪大院・理)池田康大,
  (大阪大谷大・薬)森本正太郎,(阪大博物館、富山大和漢研)高橋京子,(阪大院・ 薬、阪大・微研、RCC-ERI)高木達也,(富山大・和漢研)柴原直利,小松かつ子
- 18:00-20:00 懇親会(会場・神戸クォリティホテル)

ポスターセッション (会場・3F レセプションホール)

KP201 Development of application tools for protein-ligand interaction analyses in Protein Data Bank

(長浜バイオ大・生命情報)○齊藤美保子, 白井 剛

**KP202** Development of a Software Tool for PharmacologicalActivity Prediction by using Collective SVM Models.

(豊橋技科大) 〇藤島悟志, (科研製薬) 河合健太郎, (豊橋技科大) 高橋由雅

 KP203
 Theoretical Study of Partial Agonist Ligands of Vitamin D Receptor (VDR): 19-nor

 Vitamin D3 Analogues
 (1)

(立教大・理)○元吉 沙也加(立教大・極限生命情報研)山岸賢司,(日本大・医), 槇島 誠,(日本大・医,立教大・極限生命情報研)山田幸子,(立教大・理)常盤広 明

- **KP204** Virtual screening and structural development for insect molting hormonal agonist (京都大院・農) ○原田俊幸,中川好秋,宮川 恒
- KP205 Structural Feature Analysis of Transmembrane Helices in Human Olfactory Receptors (豊橋技科大)○甲賀裕二,加藤博明
- **KP206** Automated Classification of Quaternary Structure of Protein Based on Domain Pattern (豊橋技科大) 〇小川裕行,加藤博明
- **KP207** Toxicity Evaluation System for Chemical Compounds Based on Bayesian Net 〇山口 一歩, 岡田 孝, (NITE) 櫻谷祐企, 林 真, (東北大院・薬) 山添 康
- **KP208** Kinetic Description and QSAR for the Degradation Reaction of Electrophilic 1-b-O-Acyl Glucuronides

(北海道薬大)馬場暁子,〇吉岡忠夫

KP209 Investigation of substrate specificity and regioselectivity based on enzyme and substrate

three dimensional structure of CYP1A2 of human and animals

(富士通) 〇和田睦世, 服部沙里, 紙谷希, 酒井広太, 山下辰博, 朝永 惇

- **KP210** 取り消し
- KP211 Analysis of compounds with developmental toxicity in human and prediction of fetotoxicity using Support Vector Machines

(徳島大院薬) 〇菊野裕介, 足立麻美, 坂本久美子, 木原 勝, 山内あい子

- KP212 Structure-activity Relationships of Perfluoro Alkane Acids for Bioconcentraion (NITE) ○佐藤佐和子, 櫻谷祐企, 池永 裕, 中島基樹, 山田 隼
- KP213 Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Aniline Derivatives (NITE) ○櫻谷祐企, 佐藤佐和子, 西川智, 山田 隼, 前川昭彦, 林 真
- KP214 Analysis of Repeat Dose Toxicity Test Data for Nitrobenzene derivatives (NITE) ○西川智, 櫻谷祐企, 佐藤佐和子, 山田 隼, 前川昭彦, 林 真
- KP215 Evaluation of Bioconcentration Factors for Chemicals by using Category Approach (NITE) ○池永 裕, 櫻谷 祐企, 佐藤佐和子, 中島基樹, 山田 隼
- **KP216** The constructions of 3D-QSAR models for the PPARs agonists in consideration of membrane transport

(北里大・薬) 〇中込泉, 山乙教之, 合田浩明, 広野修一

- KP217 Study on Classification Model of Chemicals for Ecotoxicity QSAR System, KATE (国立環境研)○古濱彩子,青木康展,白石寛明
- KP218 An approach for producing a potent CK2α inhibitor using X-ray and calorimetry analyses
   (大阪府大院・理)○関口雄介,(大阪府大院・生命)深田はるみ,(大阪府大院・理)
   仲庭 哲津子,木下誉富,(近大・薬)中村真也,仲西 功,(京大院・薬)北浦和夫, 大野浩章,鈴木大和,平澤 明,辻本豪三,(大阪府大院・理)多田俊治
- **KP219** Making a Relational Dictionary for NTG Removal Graph and BiologicalAction of Drug Molecules

(豊橋技科大) 〇勝田隆弘, 高橋由雅

KP220 A Novel de novo Drug Design: Application of Pseudo-Molecular Probe in Construction of Novel Compounds based on Target Structure

(菱化システム) 〇東田欣也,後藤純一,(東海大学医) 平山令明

**KP221** A Computational Study for Roles of a Coenzyme and Amino Acid Residues in NAT2-Isoniazide Complex

(東北薬科大) 〇小田 彰, 高橋央宜

 KP222
 Molecular Recognition of Barbiturate Enantiomers in Agonist Binding Site of Nicotinic

 Acetylcholine Receptor
 ())

 ())
 ())

 ())
 ())

 ())
 ())

(滋賀医大)〇尾崎将之,瀬戸倫義

KP223 QSAR Study of Biphenyl Sulfonamide Type MMP-9 Inhibitors Using Ab Initio MO

Calculation

(徳島大院・薬) 〇長岡和也, 大西未来, 吉田達貞, 中馬 寛

- KP224 Comparative QSAR Analyses of a Series of Benzene Sulfonamide Inhibitors Based on Ab Initio MO Calculation of Their Complex Structures with Carbonic Anhydrase (徳島大院・薬) 宗井陽平, ○吉田達貞, 中馬 寛
- **KP225** ブラジキニン B1 および B2 受容体とリガンドの複合体モデリングによる相互作用の解析

(新潟薬科大) 井坂修久, 〇安達晃弘, 納富勇輔, 田宮 実, 米田照代, 石黒正路

KP226 Pharmacophore Estimation and 3D-QSAR of Ligands for Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1)

(東京大院・薬) 〇渡辺悦郎,山乙教之,楠原洋之,広野修一,杉山雄一

- KP227 Dynamics of mitochondrial ADP/ATP carrier: Role of C-terminal region of yAAC2
   (千葉科学大・薬) ○大倉一人,渡邉靖子,川口遊喜,桝渕泰宏,(徳島大院・ソシ
   オテクノサイエンス研)堀均,(徳島大・疾患ゲノム研)篠原康雄
- **KP228** 取り消し
- KP229 Fams-ace2: Structure evaluation program using the combination of local consensus method and circle quality assessment method (北里大・薬) ○寺師玄記,酒井博子,加納和彦,平田朋子,竹田—志鷹 真由子,

(北至八·梁) 〇守剛玄記, 伯开侍丁, 加附和彦, 平山加丁, 竹山—心鳥 呉田丁, 梅山秀明

- KP230 CIRCLE: Development of 3D Protein Model Quality Assessment program using secondary structure prediction method and side-chain environment (北里大・薬) ○寺師玄記, 酒井博子, 加納和彦, 平田朋子, 竹田—志鷹 真由子, 梅山秀明
- KP231 FAMS\_multi: Automated homology modeling based upon multiple reference proteins using better pairwise alignments in CASP8

(北里大薬)○加納和彦,平田朋子,寺師玄記,酒井博子,竹田—志鷹 真由子,梅 山秀明

- KP232 FAMSD: Individual Comparative Modeling server using SP3, FAMS and CIRCLE (北里大・薬)○加納和彦,平田朋子,寺師玄記,酒井博子,竹田—志鷹 真由子, 梅山秀明
- KP233 FAMSD\_QA: Model quality assessment using the side chain environment consensus score (北里大・薬)○加納和彦,平田朋子,寺師玄記,酒井博子,竹田—志鷹 真由子, 梅山秀明

# 第2日目(11月3日)

# 9:50-11:30 一般講演(会場:3F・国際会議室)

- K301\* Chemocavity: Specific Concavity in Protein Reserved for the Binding of Biologically Functional Small Molecules
   (アステラス製薬) 〇曽我真司, 白井宏樹, 小堀正人, (東海大・医) 平山令明
   K302\* Antibody Druggability
- (アステラス製薬) 〇白井宏樹, (阪大・蛋白研) 黒田大祐, (アステラス製薬) 小堀 正人, (阪大・蛋白研) 中村春木
- K303\* Theoretical study of geometry and molecular recognition mechanism of Casein Kinase 2α (CK2α) with the FMO-MP2 method
   (京都大院・薬) ○浅田直也,仲西 功,北浦和夫
- K304\* QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease Inhibitors Using Ab Initio Fragment MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease
   (徳島大院・ヘルスバイオサイエンス研) 〇吉田達貞、中馬 寛

# 12:45-13:45 特別講演(会場:3F・国際会議室)

**KS** A Novel Statistical Approach in Pharmaceutical Formulation Development (星薬大・薬) 高山幸三 教授

# 13:50-14:40 一般講演(会場:3F・国際会議室)

- K305\* Prediction Model Construction for Cholestasis by Toxicogenomics Approach
   (アステラス製薬) 〇松田 喬,木上大輔,田村幸太朗,宇波 明,小堀正人,(同志社 女子大・薬・医薬基盤研)漆谷徹郎,(国立医薬品食品衛生研)大野泰雄
- **K306**\* 化合物三次元化方法の評価と 3DMET の改良 (農業生物資源研)〇前田美紀,(大塚製薬)近藤一見
- 15:30-19:30 共同セッション (36<sup>th</sup> SAR and 8<sup>th</sup> Japan-China Joint Symposium Joint Session; 会場・3F国際会議室、レセプションホール)

# ///// Activities /////

# <会告>

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

3<sup>rd</sup> Nov. – 5<sup>th</sup> Nov. 2008

Conference Venue: Kobe International Conference Center

Contact Information:

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

Hideaki Fujiwara, Osaka University Graduate School of Medicine

1-7 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 JAPAN

TEL/FAX +81-6-6879-2573

# **PROGRAM**

# MONDAY, 3<sup>rd</sup> Nov 2008

15:00-15:30 Opening Session (International Conference Room)

15:30-16:10 Plenary Lecture (International Conference Room) The assembly of pharmacophore and scaffold: some cases of their application Zongru Guo Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

16:20-17:30 Invited Lectures (International Conference Room)

V01J Reprofiling the Hansch-Fujita Type of Classical QSAR UsingModern Molecular Calculations Tatsusada Yoshida, Kazuya Nagaoka, Toshio Fujita, and <u>Hiroshi Chuman</u> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima

**V02J** Prediction of ADME/Tox Properties with Machine Learning *Teruki Honma* Yokohama Institute, RIKEN

# 17:45-19:30 Poster Session (Reception Hall)

Above Lectures and Posters are presented as the Joint Session with the Japanese Domestic Symposium, the 36<sup>th</sup> Structure-Activity Relationships Symposium, so that participants in the two Symposiums can promote bilateral friendship and goodwill as well as academic exchange.

# TUESDAY, 4<sup>th</sup> Nov 2008

# 9:00-10:50 Oral Session (International Conference Room)

**R01J** Refinement of Regression Discrimination Analysis

<u>Hiroyuki YAMASAKI</u><sup>1</sup>, Takanori OHGARU<sup>2</sup>, Kousuke OKAMOTO<sup>1</sup>, Norihito KAWASHITA<sup>1,3,4</sup>, Junichi TAKAHARA<sup>1</sup>, Teruo YASUNAGA<sup>1,3,4</sup>, Tatsuya TAKAGI<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; <sup>2</sup> Medicinal Chemistry Laboratory, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; <sup>3</sup> Genome Information Research Center, Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; <sup>4</sup> Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, RCC-ERI, Osaka University

**R02J** DNA Microarray Data Analyses Using Perceptron-Type Methods <u>Akiko Matsuura</u><sup>1</sup>, Shinnosuke Hidaka<sup>1</sup>, Kousuke Okamoto<sup>1</sup>, Norihito Kawashita<sup>1,2,3</sup>, Masaya Kawase<sup>4</sup>, Teruo Yasunaga<sup>2,3</sup>, Tatsuya Takagi<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, <sup>2</sup> Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, <sup>3</sup> RCC-ERI <sup>4</sup> Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

**V03J** Human-computer collaborative recognition of the structure activity relationship *Takashi Okada* 

Graduate School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

 V04J The information content of the shape and electrostatic fields of molecules *Anthony Nicholls* OpenEye Scientific Software, Inc

11:05-12:35 Oral Session (International Conference Room)

**R03J** Synthesis and Inhibitory Activity of Indole 2,3-Dioxygenase <u>Yuusaku Yokoyama</u>,<sup>1</sup> Katsuhiko Tsutsumi,<sup>1</sup> Hidetoshi Akimoto,<sup>3</sup> Osamu Takikawa,<sup>2</sup> and Hiroaki Okuno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmaceutical Science of Toho University; <sup>2</sup> National Institute for Longevity Science; <sup>3</sup> Hokkaido University Graduate School of Medicine

- V05C Synthesis of the Originally Proposed and Structural Revised Tasiamide and Its Analogues Zhenhua Ma, Tiantian Sun, Chunxia Li, Wei Zhang, Peng Wang, <u>Yingxia Li</u> Key Laboratory of Marine Drugs, The Ministry of Education of China, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China
- **V06J** Lead Generation of Novel Steroidal Androgen Pure Antagonist using Chemogenomics-like Approach and Scaffold Hopping to Non-Steroidal Compounds using Structure-Based Design

<u>Masateru Ohta</u>, Kazutaka Tachibana, Hitoshi Yoshino, Takuya Shiraishi, Ikuhiro Imaoka, Nobuaki Kato, Mitsuaki Nakamura, Haruhiko Sato, Mitsuhiro Kawata,Kenji Taniguchi, Nobuyuki Ishikura, Masahiro Nagamuta, Etsuro Onuma, ToshitoNakagawa, and Kyun-Yun Jung

Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.; C&C Research Laboratories

# 13:45-15:15 Oral Session (International Conference Room)

**R04C** Development and Assessment of Empirical Scoring Functions for Computing Protein-Ligand Binding Affinities

Renxiao Wang, \* Tiejun Cheng, Zhiguo Liu, Fu Lin, Xun Li and Yan Li

State Key Laboratory of Bioorganic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences; Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

**V07C** Discovering small organic compounds as dengue drug leads by using MD simulations, molecular docking and bioassay methods

Zhili Zuo<sup>§</sup>, Oi Wah Liew<sup>§</sup>, Chum Mok Puah<sup>§</sup>, Weiliang Zhu<sup>‡,\*</sup>

<sup>§</sup>: Centre for Biomedical & Life Sciences, Singapore Polytechnic; <sup>‡</sup>: Drug Discovery and Design Centre, Shanghai Institute of Materia Medica

V08J Computational approaches for fragment-based drug discovery <u>Osamu Takahashi</u>, Ayumu Muroya, Yoshiaki Masuda, Toshio Furuya Drug Discovery Department, PharmaDesign, Inc.

#### 15:30-17:50 Oral Session (International Conference Room)

V09C Highly Efficient and Practical Approaches toward the Asymmetric Total Synthesis of (+)-Camptothecins
 Zhong-Hua Wang<sup>a</sup> Xiao-Dong Xiong<sup>a</sup> Fang-Jun Xiong<sup>a</sup> Fen-Er Cheng\*<sup>ab</sup>
 <sup>a</sup> Department of Chemistry, Fudan University; <sup>b</sup> Institute of Biomedical Science, Fudan

University
 V10C The Approach to Discover Lead Compounds with Novel Scaffold
 Shen Jingkang\*, Tao Meng, Xiong Bing, Xie Xin, and Fang Guanghua
 State Key Laboratory of New Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese
 Academy of Sciences

V11J Unique Compounds Produced by Marine-derived Fungi Takenori Kusumi

Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology

V12J Crystal structure of squid rhodopsin

Tatsuro Shimamura

Graduate School of Medicine, Kyoto University

# 18:15-20:00 Banquet (Quality Hotel Kobe, 16F Barcelona)

# WEDNESDAY, 5<sup>th</sup> Nov 2008

# 8:40-10:30 Oral Session (International Conference Room)

- R05J Nonlinear classification of drug-induced arrhythmogenic activity
   <u>Shinnosuke HIDAKA</u><sup>1</sup>, Akiko MATSUURA<sup>1</sup>, Hiroyuki YAMASAKI<sup>1</sup>, Yoshihiro OHMAYU<sup>1</sup>, Kousuke OKAMOTO<sup>1</sup>, Norihito KAWASHITA<sup>1,2,3</sup>, Tatsuya TAKAGI\*<sup>1,2,3</sup>
   <sup>1</sup>Graduate School of Phamaceutical Sciences. Osaka University, <sup>2</sup>Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, <sup>3</sup> RCC-ERI, Osaka University
- **R06J** Enhancement of Ordinal CoMFA by Ridge Logistic PLS

Takanori Ohgaru<sup>1,2</sup>, Ryo Shimizu<sup>2</sup>, Kousuke Okamoto<sup>1</sup>, Norihito Kawashita<sup>1,3</sup>, Masaya Kawase<sup>4</sup>, Yuko Shirakuni<sup>1</sup>, Rika Nishikori<sup>4</sup>, Tatsuya Takagi\*<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Phamaceutical Sciences. Osaka University, <sup>2</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, <sup>3</sup> Genome Information Research Center, RCC-ERI, Osaka University, <sup>4</sup>Faculty of Pharmacy, Osaka Ohtani University

V13C Study on Interactions and Recognition between HIV-1 Integrase and Its Ligands via Molecular Modeling

Cun Xin Wang, Wei Zu Chen, Jian Ping Hu

College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology

V14J Analyzing Patents with Cheminformatics Techniques ~ Prediction of Key Example Compounds in Competitors' Patent Applications with Structural Information Alone~ Kazunari Hattori

Discovery Research Laboratories, Shionogi & Co., LTD

# 10:45-12:00 Oral Session (International Conference Room)

- R07C Design, Synthesis and Activity of Immuno-modulating Agents Dali Yin, Zhiyong Li, Yanshen Guo Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences
- **R08C** Discovery of Small Molecule Inhibitors of Integrin  $\alpha\nu\beta$ 3 through Structure-Based Virtual Screening

Yuan Zhou, Hui Peng, Qing Ji, Jing Qi, Dongsheng Xiong, Chunzheng Yang

State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College

V15C Chemical and Biological Research of Gambogic Acid You Qi-Dong, Wang Xiao-Yang, Guo Qing-Long School of Pharmacy, China Pharmaceutical University

In above list, the presentation number that starts with V means Invited Lecture while that starts with R means general oral presentation.

# **POSTER PRESENTATIONS**

- P01 Application of the TFS-Based Support Vector Machines to in-silico Screening Strategy <u>Kentaro Kawai</u> and Yoshimasa Takahashi Toyohashi University of Technology
- P02 Focused Library Design Based on Complex Crystal Structures and Application in FabZ Inhibitors Discovery Hong Liu, Linyan He, Liang Zhang, Weiliang Zhu, Xu Shen, Hauliang Jiang Drug Discovery and Design Center, Shanghai Institute of Materia Medica
- P03 Three-Dimensional Structural Data Mining Based on Geometrical Fragment Spectra <u>Hiroaki Kato</u>, Shigeru Yoshida, Yoshimasa Takahashi

Department of Knowledge-based Information Engineering, Toyohashi University of Technology

**P04** Synthesis and Evaluation of  $N_4$ -Arylsulfonylquinoxalinones as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors

Bailing Xu<sup>1</sup>\*, Yan Sun<sup>1</sup>, Ying Guo<sup>1</sup>, Yingli Cao<sup>1</sup>, Tao Yu<sup>1</sup>, Yanshen Guo<sup>1</sup>, Decai Fu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; <sup>2</sup>Hebei University of Science and Technology

- P05 Theoretical Consideration on Enzymatic QSAR; Energy Decomposition Analysis of the Hammett σ Constant and QSAR of MMP-9 Inhibitors Using Ab Iinitio MO Calculations <u>Kazuya Nagaoka</u>, Miku Oonishi, Tatsusada Yoshida, Hiroshi Chuman Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima
- P06 Design, synthesis of Phosphodiesterase IV Inhibitors based on Pharmacophore and Scaffold Hopping

<u>Yanshen Guo,</u> Xueshi Mao, Fengming Chu, Zongru Guo Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences

**P07** Docking-pose prediction by receptor-based tailor-made scoring function *Shinya Nakamura*\*<sup>1</sup>, *Kazuo Kitaura*<sup>2</sup> *and Isao Nakanishi*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Kinki University

<sup>2</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Structure prediction and R115866 binding study of human CYP26A1: homology modelling, **P08** fold recognition, molecular docking and MD simulations Jin-Hong Ren<sup>a</sup>, Xu-Qiong Xiong<sup>a</sup>, Yu Sha<sup>a</sup>, Mao-Cai Yan<sup>a</sup>, Bin Lin<sup>b</sup>, Jian Wang<sup>a</sup>, Yong-Kui Jing<sup>c</sup>, Dong-Mei Zhao<sup>a</sup> and Mao-Sheng Cheng<sup>a</sup>\*

<sup>a</sup>School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University; <sup>b</sup>Structural and Computational Biology and Molecular Biophysics, Baylor College of Medicine; <sup>c</sup>Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine

**P09** QSAR model for passive transport prediction with in silico descriptors- From artificial membrane permeability to human oral absorption -

Miki Akamatsu<sup>1</sup>, Kazuya Nakao<sup>2</sup>, Masaaki Fujikawa<sup>1</sup>, Ryo Shimizu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Agriculture, Kyoto University; <sup>2</sup>Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Lead Identification of Novel PTP 1B Inhibitors: Integration of Pharmacophore Modeling and P10 Scaffold Hopping

Zhiyan Xiao<sup>1\*</sup>, Shuen Zhang<sup>1</sup>, Feilin Nie<sup>1</sup>, Junzheng Liu<sup>1</sup>, Yunde Xiao<sup>2</sup>, Fei Ye<sup>1</sup>, Jinying Tian<sup>1</sup> and Zongru Guo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; <sup>2</sup> Targacept Inc.

- P11 Structural models for bradykinin B1 receptor-ligand complexes Nobuhisa Isaka, Yuusuke Noutomi, Minoru Tamiya, Teruyo Yoneda, MasajiIshiguro Faculty of Applied Life Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences
- Pharmacophore Model Construction of β-secretase Inhibitors P12 Wenhai Huang<sup>1</sup>, Rong Sheng<sup>1</sup>, Yongliao<sup>1</sup>, Yongzhou Hu<sup>1\*</sup> <sup>1</sup> ZJU-ENS joint laboratory of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University
- P13 Clinical QSAR Study on Placental Drug Transfer and An In Vitro Evaluation Model Using Human Placental JEG-3 Cells Aiko Yamauchi<sup>1</sup>, Kaori Nakai1, Sayako Doi<sup>1</sup>, Kumiko Sakamoto<sup>2</sup>, Masaru Kihara<sup>1</sup> <sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>Department of Hospital Pharmacy, The University of Tokushima
- Magnetic Resonance Imaging as a Means of Estimating Brain Functions: Simultaneous T<sub>1</sub> and **P14** T<sub>2</sub> Mapping of Human Brain by trueFISP Sequence Masayoshi Sasagawa<sup>1</sup>, Toshiharu Sakuma<sup>2</sup>, Naoaki Yamada<sup>2</sup>, Yuji Ishikawa<sup>1</sup>, Fumito Imai<sup>1</sup>, Hirohiko Imai<sup>1</sup>, Atsuomi Kimura<sup>1</sup>, and Hideaki Fujiwara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Medicine, Osaka University; <sup>2</sup>National Cardiovascular Research Institute

P15 Magnetic Resonance Imaging as a Means of Estimating Cardiac Functions: Simultaneous T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> Mapping of Human Heart by trueFISP Sequence
<u>Yuji Ishikawa</u><sup>1</sup>, Toshiharu Sakuma<sup>2</sup>, Naoaki Yamada<sup>2</sup>, Masayoshi Sasagawa<sup>1</sup>, Fumito Imai<sup>1</sup>, Hirohiko Imai<sup>1</sup>, Atsuomi Kimura<sup>1</sup>, and Hideaki Fujiwara<sup>1</sup>
<sup>1</sup>Graduate School of Medicine, Osaka University; <sup>2</sup>National Cardiovascular Research Institute

Following posters are enrolled from the 36<sup>th</sup> Symposium on Structure-Activity Relationships as the Joint Session with the Japanese Domestic Symposium.

**KP201** Development of application tools for protein-ligand interaction analyses in Protein Data Bank

Mihoko Saito, Tsuyoshi Shirai

Department of Bioscience, Nagahama Institute of Bioscience and Technology

**KP202** Development of a Software Tool for Pharmacological Activity Prediction by using Collective SVM Models

Satoshi Fujishima<sup>1</sup>, Kentaro Kawai<sup>2</sup>, Yoshimasa Takahashi<sup>1</sup>

1) Department of Knowledge-based Information Engineering, Toyohashi University of Technology; 2) Central Researcch Laboratories, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

**KP203** Theoretical Study of Partial Agonist Ligands of Vitamin D Receptor (VDR): 19-nor Vitamin D3 Analogues

Sayaka Motoyoshi<sup>1</sup>, Kenji Yamagishi<sup>2</sup>, Makoto Makishima<sup>3</sup>, Sachiko Yamada<sup>2,3</sup>, and Hiroaki Tokiwa<sup>1,2,3</sup>

1) Department of Chemistry, Faculty of Science, Rikkyo University; 2) Research Information Center for Extremophile, Rikkyo University; 3) Department of Biochemistry, Nihon University of Medicine

**KP211** Analysis of compounds with developmental toxicity in human and prediction of fetotoxicity using Support Vector Machines

*Yusuke Kikuno, Mami Adachi, Kumiko Sakamoto, Masaru Kihara, Aiko Yamauchi* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima

**KP219** Making a Relational Dictionary for NTG Removal Graph and Biological Action of Drug Molecules

Takahiro Katsuda, Yoshimasa Takahashi

Department of Knowledge-based Information Engineering, Toyohashi University of Technology

KP220 A Novel de novo Drug Design: Application of Pseudo-Molecular Probe in Construction of Novel Compounds based on Target Structure *Kinya Toda<sup>1</sup>, Junichi Goto<sup>1</sup>, Noriaki Hirayama<sup>2</sup>*  1) Computational Science Department, Science & Technology Systems Division, Ryoka Systems, Inc.; 2) Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine

KP225 Modeling Analysis of Interactions of Bradykinin B1 and B2 Receptors with Their Endogenous Ligands Nobuhisa Isaka, Akihiro Adachi, Yuusuke Noutomi, Minoru Tamiya, Teruyo Yoneda, Masaji Ishiguro

Faculty of Applied Life Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

- KP229 Fams-ace2: Structure evaluation program using the combination of local consensus method and circle quality assessment method *Genki Terashi<sup>l</sup>*, *Hiroko Sakai<sup>\*1</sup>*, *Kazuhiko Kanou<sup>l</sup>*, *Tomoko Hirata<sup>l</sup>*, *Mayuko Takeda-Shitaka<sup>l</sup>*, *Hideaki Umeyama<sup>l</sup>*1) School of Pharmacy, Kitasato University
- KP230 CIRCLE: Development of 3D Protein Model Quality Assessment program using secondary structure prediction method and side-chain environment Genki Terashi<sup>1</sup>, Hiroko Sakai<sup>1</sup>, Kazuhiko Kanou<sup>1</sup>, Tomoko Hirata<sup>1</sup>, Mayuko Takeda-Shitaka<sup>1</sup>, Hideaki Umeyama<sup>1</sup>

1) School of Pharmacy, Kitasato University

KP231 FAMS\_multi: Automated homology modeling based upon multiple reference proteins using better pairwise alignments in CASP8
 Kazuhiko Kanou<sup>1</sup>, Tomoko Hirata<sup>1</sup>, Genki Terashi<sup>1</sup>, Hiroko Sakai<sup>1</sup>, Mayuko Takeda-Shitaka<sup>1</sup> and Hideaki Umeyama<sup>1</sup>

1) School of Pharmacy, Kitasato University

KP232 FAMSD: Individual Comparative Modeling server using SP3, FAMS and CIRCLE Kazuhiko Kanou<sup>1</sup>, Tomoko Hirata<sup>1</sup>, Genki Terashi<sup>1</sup>, Hiroko Sakai<sup>1</sup>, Mayuko Takeda-Shitaka<sup>1</sup> and Hideaki Umeyama<sup>1</sup>

1) School of Pharmacy, Kitasato University

**KP233** FAMSD\_QA: Model quality assessment using the side chain environment consensus score Kazuhiko Kanou<sup>1</sup>, Tomoko Hirata<sup>1</sup>, Genki Terashi<sup>1</sup>, Hiroko Sakai<sup>1</sup>, Mayuko Takeda-Shitaka<sup>1</sup> and Hideaki Umeyama<sup>1</sup>

1) School of Pharmacy, Kitasato University

 K202 Development of bioinformatics based ligand-docking and in-silico screening Daisuke Takaya<sup>1,2</sup>, Genki Terashi<sup>2</sup>, Kazuhiko Kanou<sup>2</sup>, Mayuko Takeda-Shitaka<sup>1,2</sup>, Hideaki Umeyama<sup>1,2</sup>
 1) RIKEN Systems and Structural Biology Center; 2) Biomolecular Design, School of

1) RIKEN Systems and Structural Biology Center; 2) Biomolecular Design, School of Pharmacy, Kitasato University

# 構造活性相関部会の沿革と趣旨

1970年代の前半、医農薬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開催されるようになった。

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 15 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。今号は、Fragment-Based Drug Discovery (FBDD)を特集しました。Perspective/Retrospective では、 田中大輔先生(大日本住友製薬)に FBDD の創薬における意義と全体像をご解説いただき、Cutting Edge では、各技術に ついて、SPRを梶原大介先生と森本香織先生(GE ヘルスケアバイオサイエンス)に、X線解析を山野昭人先生(ファルマ・ アクセス)に、*in silico*アプローチを高橋理先生(ファルマデザイン)にご紹介いただきました。FBDDの現状と今後を理 解する上で、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。

SAR News No.15 平成 20 年 10 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 巌 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。