

構造活性相関部会・ニュースレター <1 April, 2011>

SAR News No.20

「目次」

///// Perspective/Retrospective /////	
最近の GPCR の結晶構造に基づく機能解析について 石黒	、正路・・・2
///// Cutting Edge /////	
インフルエンザノイラミニダーゼーシアル酸誘導体複合体相互作用の	
非経験的フラグメント分子軌道法計算に基づく相関解析 比多岡	」 清司 ・・・ 8
///// Activities /////	
<報告>	
第 38 回構造活性相関シンポジウム開催報告 中馬	,寬 … 15
<会告>	
構造活性フォーラム 2011	
「ADME/Tox に基づく創薬:安全な医薬品の創製に向けて」	•••16
第 39 回構造活性相関シンポジウム	•••17
部会役員人事	••• 1 8

最近の GPCR の結晶構造に基づく機能解析について

新潟薬科大学応用生命科学部 石黒 正路

1. はじめに

ウシロドプシンの結晶構造が報告されて以来、多くの努力の結果 2007 年にβ-アドレ ナリン受容体の結晶構造が解析され¹⁻³、さらに最近までにアデノシン⁴⁾、ケモカイン (CXCR4)⁵⁾、ドーパミン⁶などの受容体の構造が報告されてきている。さらにいくつか の GPCR の結晶構造が明らかにされているようであり、今や医薬品の標的となる GPCR の構造解析もルーチン化する勢いにある。

GPCRの結晶化にはいくつかの方法が確立され、これらの方法と結果について以下の項で 概観したい。最近までに結晶化された GPCR の構造はインバースアゴニストやアンタゴ ニストが結合した不活性構造である。今後、 GPCRの構造研究は活性化された構造、すな わちアゴニストが結合した構造そして活性 化構造に伴う情報の伝達機構の解明に研究 の中心が移ってゆくものと考えられる。ごく 最近にはアゴニストが結合した構造の解析 についても報告されており、これらの構造に ついても見てみたい。



図-1 4種の機能性リガンド

GPCR の機能構造にはインバースアゴニストとアンタゴニストが結合した不活性構 造とパーシャルアゴニストとフルアゴニストが結合した活性化構造がある(図―1)。イ ンバースアゴニスト結合構造はGタンパク質が結合していない構造であると考えられ、 それゆえに全くGタンパク質の活性化が生じない。一方、アンタゴニストが結合した GPCR はわずかに(5~10%)Gタンパク質を活性化する能力があり、これはすなわ ちGタンパク質が結合することを示している。ロドプシンにおいては活性化中間体で あるメタロドプシンIbがGタンパク質(トランスデューシン)を結合するが不活性な 状態であることが示されており⁷、レチナールが結合していないオプシンにも酸性条件 下でアンタゴニスト結合状態と同じ弱いGタンパク質活性化が見られることも知られ ている⁸。一方、パーシャルアゴニストが結合した構造はフルアゴニストが結合した構 造と異なり、Gタンパク質の活性化能が低いことが知られている。

2. GPCR の結晶化と構造

GPCR はリガンド結合によ りその情報を細胞内に伝達す る役割をもつため、構造が速 やかに変化する。そのため生 理的条件下ではGタンパク質 との相互作用により安定化し ていると考えられるため、結 晶化に適した構造の安定化が 重要な課題である。ロドプシ ンはGタンパク質が結合して いないインバースアゴニスト 結合型の構造を最も安定な構 造として native 配列で結晶化 できる唯一の例である。ロド プシンの結晶構造はウシとイ カ由来の構造が報告されてい るが⁹⁻¹¹⁾、イカロドプシンの膜 貫通ヘリックス(TM3)のN 末端側が TM5 および TM6 か ら相対的に外に傾いており、 その結果 TM4 の位置が TM5 側にシフトした特徴的な構造 的相違が見られる (図―2)。 そしてイカロドプシンの方が 後述する他の GPCR の膜貫通 領域の構造により近い構造と なっている。 図一3 に示した イカロドプシンとβ1-アドレ ナリン受容体 (b1AR)³⁾との 重ね合わせから、この類似性 がわかる。



図-2 イカとウシロドプシンの重ね合わせによる構造の相違



図-3 イカロドプシンと blAR の重ね合わせによる TM3-6 の類似性

ロドプシンとは違って受容体と共有結合を形成しないリガンドを持つ GPCR ではタンパク質にいくつかの安定化方法を導入することによって結晶化に成功している。以下 にその例について見てみることにしたい。

1) タンパク質中に構造を安定化する変異を導入する

Schertler らはトリのβ1-アドレナリン受容体 (b1AR) への変異の導入を検討し、23 個 所への残基に変異を導入することによって安定化した構造を得て、結晶化に成功している³⁾。この結晶構造はアンタゴニストである Cyanopindolol が結合しており、アンタゴ ニスト結合型構造と考えられる。後にも述べるようにこの変異体は不活性構造で安定化 しているため、アンタゴニストのみならず、インバースアゴニスト類も同様の構造で結 合する。

2) 抗体との複合体を形成することにより構造を安定化させる

膜タンパク質を認識する抗体との複合体形成により、タンパク質の構造が安定化され、 さらに抗体部分の水溶性表面が核となって結晶化が促されることを利用したヒトβ2-ア ドレナリン受容体(b2AR)の結晶化が行われ、ロドプシン以外の構造解析として初め て報告がなされた¹⁾。この抗体は受容体の細胞内側ループに結合して複合体を形成して おり、細胞外側の一部の構造は結晶内での動的な揺らぎによりリガンド結合部位を含む 構造が観測されていない。最近、岩田らはアデノシン受容体(A2AR)の細胞内側表面 を認識する抗体との複合体では、表面を広く認識する抗体による安定化と結晶化時の良 好なパッキングによって、全体構造が明らかにできることを示している。

また後述するが、通常の抗体の 1/3 程度の大きさの nanobody と呼ばれる抗体と結合 した複合体も得られ、使用する抗体の大きさも結晶の安定化に影響することも示されて いる¹⁶⁾。

3)キメラ構造としてループ中に別のタンパク質構造を導入する

GPCR の結晶化に最も成功している方法となっている。特に GPCR の TM5 と TM6 を 結ぶ細胞内第 3 ループを T4 リゾチーム (T4L) の配列に置き換え熱安定性に重要な変 異を導入することにより、構造安定化と良好なパッキング状態が得られることが示され、 最近までに b2AR²⁾、A2AR⁴⁾、サイトカイン CXCR4 受容体 ⁵⁾、ドーパミン受容体 ⁶⁾など の構造解析が報告されている。また、結晶化の方法についても、最初バクテリオロドプ シンでの結晶化法として用いられた lipidic cubic phase を用いる方法が有効であること が示されている。

これまでに報告された GPCR の結晶構造は基本的に一致した構造を持つことが明ら かとなり、当初から予測されていたようにクラス A ファミリーに属する GPCR は同様 の構造を有することが示されている。また、これまで GPCR の代表的構造となっていた ウシロドプシンよりイカロドプシンの方がより他の GPCR に似ていることは興味深い。 例えば、アデノシン受容体(A2AR) — アンタゴニスト複合体⁴⁾においては、ロドプ シン類との構造の比較から TM3.5.6 の間の構造的対応性をみるとイカロドプシンとの 類似性が高く、A2ARのTM3 の細胞内C末端側が外側に移 動した構造となっていること が示される(図-4)。また、 TM3 と TM4 を結ぶ細胞内 ループ構造に特徴的な違いが 見られ、イカロドプシンでは 不規則なストランドとなって いるが、A2ARではヘリック ス構造をとることがわかり (図-5)、この構造の差異がG タンパク質の結合に特徴的な ものであることが示唆される。



図-4 イカロドプシンと A2AR の TM3 の C 末端 (円で囲った部分)の構造変化



図-5 イカロドプシンと A2AR の細胞内第2ループの構造の相違

3. 機能の異なるリガンドが結合した GPCR の構造

これまで解析された GPCR の結晶構造から、リガンド結合による GPCR の構造的な 情報が得られている。インバースアゴニストとアンタゴニストが結合した b2AR の構造 が解析された結果、興味深いことにこれらの二つの異なる機能を持つリガンドはほとん ど同じ受容体構造に結合していることが示された¹²⁾。用いた b2AR は構造安定化と結晶 化のために第3細胞内ループに T4L を導入したキメラタンパク質(b2AR-T4L)である ため、リガンドが受容体構造に適合する構造で結合したものと考えられる。同様の結果 が23個所に変異を導入した b1AR においても示されている¹³⁾。この場合は b1AR のフ ルアゴニストおよびパーシャルアゴニストが結合した構造で、これらの二つの構造がほ とんど変わらないばかりか、先に構造が解析されているインバースアゴニストが結合し た構造とも変わらないことが示されている。この結果は、GPCR へのリガンドの結合は リガンドの機能にかかわらず初期の結合はほぼ同じ様式で生じ、そののちリガンドの機 能に応じた受容体の構造へと変化することを示していると解釈されている。23 個所に 変異を導入して安定化した受容体は初期のリガンド結合構造を保ったまま安定化して 結晶化したものと考えられる。この結果は GPCR の機能構造を解明する困難さを示して いるが、また本来の GPCR では構造変化が柔軟に生じることを示唆するもので、非常に 興味深いものと言える。

5. オプシンの構造と GPCR の構造変化

11-シスレチナールを結合していないロドプシンはオプシンと呼ばれ、pH4 では G タンパク質(トランスデューシン)を活性化することから、G タンパク質を結合することは明らかであるが、その活性化能は低く他の GPCR の生理的条件下でのリガンドフリーでの活性化能に似ている。

pH4 でのオプシンと Gαサブユニットの C 末端フラグメントに対応した 11 アミノ酸からなるペプチドが細胞内側に結合した複合体の構造が解析され¹⁴⁾、これはオプシン単

体に似た構造¹⁵⁾を持っているが、ロド プシンとは異なる特徴的な構造を持 つことが示されている。その特徴的な 違いは TM5-7 に見られ、特に TM6 の N 末側が TM3 から相対的に外側に変 化し、それに伴い TM5 と TM7 が構造 変化して細胞内側のヘリックスが構 成する窪みが大きくなっていること にある (図—6)。C 末端フラグメント ペプチドは生じた窪みに結合して、こ のオプシン構造を安定化する複合体 を形成している。



一方、最近になって b2AR-T4L にフルアゴニストが結合した構造を抗体の一種である nanobody で安定化した複合体構造¹⁶と b2AR-T4L にフルアゴニストが不可逆的に結合 した結晶構造が解析され¹⁷⁾、これらの構造が上述のオプシン一ペプチド複合体の結晶構 造に類似した構造であることが示されている。また、A2AR-T4L にアゴニストが結合し た構造でも同様の変化が生じたタンパク質構造が示され¹⁸⁾、リガンド結合部位の構造は アンタゴニスト結合構造と大きく異ならないが、細胞内側の構造にはオプシンと同様の 変化が見られている。このような構造変化が実際に本来の GPCR が生理的条件下で示す 構造変化と同様のものであるかは、これからのさらなる研究が必要であると考えられる が、これまでの GPCR の多くの結晶化への努力が大きく花開く時期にきていることは間 違いない。

6. おわりに

最近の GPCR の結晶構造解析の結果をもとに GPCR の構造と機能研究について概観 したが、GPCR と情報伝達を担う G タンパク質との相互作用や GPCR の二量体または オリゴマーの果たす機能的役割も重要なものとなってきており、これらの課題について も結晶構造から多くの示唆が得られることは間違いない。一方では部位特異的変異実験 などからその機能についての研究も進められており、また結晶構造情報が少ないクラス B およびクラス C の GPCR についても今後の発展が予想されることから、ますます GPCR 領域における分子認識と情報伝達機構の解明が加速されるものと期待される。

参考文献

- 1) S.G.F. Rasmussen et al., (2007) Nature 450, 383-387.
- 2) V. Cherezov et al., (2007) Science **318**, 1258-1265.
- 3) T. Warne et al., (2008) Nature 454, 486-491.
- 4) V.-P. Jaakola et al., (2008) Science 322, 1211-1217.
- 5) B. Wu et al., (2010) Science **330**, 1066-1071.
- 6) E.Y.T. Chien et al., (2010) Science 330, 1091-1095.
- 7) S. Tachibanaki et al., (1998) FEBS Lett. 425, 126-130.
- 8) S. Acharya and S.S. Karnik, (1996) J.Biol.Chem. 271, 25406-25411.
- 9) K. Palczewski et al., (2000) Science 289, 739-745.
- 10) T. Shimamura et al., (2008) J.Biol.Chem. 283, 17753-17756.
- 11) M. Murakami and T. Kouyama, (2008) Nature 453, 363-367.
- 12) D. Wacker et al., (2010) J.Am. Chem. Soc. 132, 11443-11445.
- 13) T. Warne et al., (2011) Nature 469, 241-244.
- 14) P. Scheerer et al., (2008) Nature 455, 497-502.
- 15) J.H. Park et al., (2008) Nature 454, 183-187.
- 16) S.G.F. Rasmussen et al., (2011) Nature 469, 175-180.
- 17) D.M. Rosenbaum et al., (2011) Nature 469, 236-240.
- 18) F. Xu et al., (2011) Science 332, 322-327.

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

インフルエンザノイラミニダーゼ-シアル酸誘導体複合体相互作用の 非経験的フラグメント分子軌道法計算に基づく相関解析

徳島大学大学院薬科学教育部 創薬理論化学分野 比多岡 清司

1. はじめに

新型インフルエンザウイルス (A 型, HIN1 亜型)の世界的大流行 (パンデミック, 2009 年)は, 昨年春にその第一波の終息を確認しているものの,現在もなお世界的な関心事である.なぜなら, 今季に検出されるインフルエンザウイルスに占める新型の割合が昨年末から急増し,当初主流 であった香港型 (A 型, H3N2 亜型)を上回るようになってきているためである.これは新型の第 二波の到来を意味し, 1918 年のスペイン風邪 (A 型, H1N1 亜型)の場合もこの第二波の影響の方 が甚大であったことを思い起こせば,今後もまだ新型への警戒を怠るべきではない.

インフルエンザウイルスはオルトミクソウイルス科に属し, 脂質二重層からなるエンベロー プで覆われた直径が約 100 nm (10⁻⁷ m)のウイルスである.ウイルスは, その内部構成タンパク質 である核タンパク質およびマトリックスタンパク質の抗原性の違いから, A, B, C型に分類され る.これまでのパンデミック (1918 年のスペイン型, 1957 年のアジア型, 1968 年の香港型, 2009 年の新型)を引き起こしたウイルスはすべて A 型で, 野生水鳥の世界で常在している.

インフルエンザの治療には、エンベロープに存在するスパイク糖タンパク質の一種であり、ウ イルスの増殖・遊離を担う酵素であるノイラミニダーゼ (NA, Neuraminidase, EC 3.2.1.18)を阻害 する目的で開発された薬剤が広く使用されている.その薬剤として、現在最も使用されているの はZanamivir (Relenza[®])やOseltamivir (Tamiflu[®])であるが (図1)、これらNA阻害剤に対しては、既 に薬剤耐性ウイルスが流行または耐性変異が進みつつあるのが現状である.このような中、第3、 4のNA阻害剤として Peramivir (Rapiacta[®])および Laninamivir (Inavir[®])がそれぞれ承認され、新型 のみならず高病原性トリインフルエンザ (A型, H5N1 亜型)に対する効果も期待されている.し たがって、これら阻害剤と NA との間の相互作用メカニズムの詳細な理解が、野生型のみならず 変異型 NA に対しても高活性な新規 NA 阻害剤の開発につながると考える.

本研究では、インフルエンザウイルスのN1ノイラミニダーゼ (N1-NA)とOseltamivirを含む一 連のシアル酸誘導体複合体について、非経験的フラグメント分子軌道 (ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO))法等による分子科学計算ならびにその結果に基づく詳細解析を行った [1]. また、我々が提案している Linear Expression by Representative Energy terms (LERE)解析 [2,3] を用いて、複合体形成に伴う全自由エネルギー変化の変動を支配する重要な相互作用ならびに その変動に対するシアル酸誘導体の各部分構造の寄与を原子および電子レベルで定量的に明ら かにすることを目的とした.



2. 化合物セット

Kim らにより報告されている Oseltamivir を含む一連のシ アル酸誘導体の N1-NA に対する阻害活性データ [4]に基づ き,本解析では Fragment C 部位が amino 基 (NH₃⁺)である Type I 化合物および guanidino 基 (NHC(=NH₂⁺)NH₂)である Type II 化合物の二つの系列から構成される合計 8 化合物 (mixed congeneric series)を使用した. これらすべての化合物 は Fragment B 部 位 に 共 通 の 母 格 構 造 (4-acetamido-cyclohex-1-ene-1-carboxylic acid)を有している. また, Type I, II 化合物のそれぞれの Fragment A 部位は同様 の側鎖基 (R₁ = H, C₃H₇, CH(Me)Et(*R*), CHEt₂)を有しており (図 2), この R₁の順に Compounds 1–4 (Type I)および 5–8 (Type II)とした.

3. 複合体構造のモデリング

N1-NA と Oseltamivir (Compound 4, R₁ = CHEt₂, R₂ = NH₃⁺) の複合体の X 線結晶解析構造 (PDB code: 2HU4, 図 3, [5]) を初期構造として使用し, 分子動力学 (MD, AMBER)計算 により N1-NA-Oseltamivir 複合体の平均構造を得た. さら に, この平均構造を鋳型として他の化合物 (Compounds 1-3, 5-8)の複合体構造を構築した ("full model"). また, 複 数個の NA-リガンド複合体の X 線結晶解析構造 (PDB codes: 1BJI, 1F8C, 1F8E, 2QWD, 2QWG, 2QWH, 2QWJ, 2QWK, 3CL0 (Type I); 1L7F, 1L7G, 1L7H, 1NNC, 2CML, 2HTQ, 2QWE, 2QWF, 2QWI, 3B7E, 3CKZ (Type II))において, リガンドと NA との間の相互作用を媒介する水分子が報告



図2. 解析に用いたシアル酸誘導体.



図 3. N1-NA-Oseltamivir 複合体の X 線結晶解析構造 (PDB code: 2HU4).

されており、Type I 化合物 (amino 基)の場合は二つの水分子 ^{緑稻値解}切構造 (PDB code: 2H04). (W1, W2)が、一方で Type II 化合物 (guanidino 基)の場合は一つの水分子 (W1)が存在する (図 4). したがって、Fragment C 部位 (amino, guanidino 基)に依存する Type 特異的な水分子 (Type I: W1, W2, Type II: W1)を考慮してそれぞれの複合体構造を構築した.また、各複合体構造について、阻 害剤、Type 特異的な水分子、および阻害剤から 8 Å 以内のアミノ酸残基で構成される"truncated model"を構築した.N1-NA-Oseltamivir 複合体における"truncated model"の結合相互作用エネルギ - (ΔE_{bind} , FMO/MP2/6-31G)と"full model"の ΔE_{bind} とのエネルギー差 ($\Delta \Delta E_{bind}$ = 3.6 kcal/mol)は小 さく、かつ Oseltamivir に近接する N1-NA のアミノ酸残基との相互作用エネルギーはほぼ同じ値 であることから、"truncated model"を FMO 計算に使用した.



図 4. (a) Type I 複合体および (b) Type II 複合体の活性部位近傍における相互作用. W1 および W2 は水分子を, Pockets A, B, C は, それぞれ Fragments A, B, C の近傍のアミノ酸残基を表す.

4. 複合体形成に伴う全自由エネルギー変化 (LERE-QSAR 解析)

ー連のシアル酸誘導体と N1-NA の複合体形成に伴う結合相互作用の全自由エネルギー変化 ΔG (= −2.303 RT pIC₅₀, T = 310 K)は, 幾つかの相互作用エネルギー項の和として下式 (1a)で表す ことができる (エネルギーの加成性).

$$\Delta G = \Delta G_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{diss}} + \Delta G_{\text{others}}$$

(1a)

 ΔG_{bind} は一連のシアル酸誘導体とN1-NAの結合相互作用エネルギー, ΔG_{sol} は複合体形成に伴う水和自由エネルギー変化, ΔG_{diss} は各シアル酸誘導体のFragment C部位 (amino, guanidino 基)の解離自由エネルギー変化を表す. ΔG_{others} は上記の3種類の代表自由エネルギー項 (representative energy terms)以外の相互作用自由エネルギー項の総和を表し,複合体形成前後におけるタンパク質構造の変形に伴う変形エネルギーなどを含む"penalty energy"項と考えられる. 一般に、骨格が同一である一連の構造類似体 (congeneric series)とタンパク質との複合体形成において、 ΔG_{others} は正の定数あるいは代表自由エネルギー項の総和[$\Delta G_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{diss}}$]に線形と仮定する (LFEP, Linear Free-Energy Principle, $\Delta G_{\text{others}} = \beta [\Delta G_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{diss}}] + const; \beta < 0$ and/or const > 0) [2, 3].

本解析で用いた化合物は, Fragment A および C 部位で識別される二種類の系列の"mixed congeneric series"と考えられ、 $\Delta G_{others1}$ は[$\Delta G_{bind} + \Delta G_{sol}$]に線形: $\Delta G_{others1} = \beta^1 [\Delta G_{bind} + \Delta G_{sol}] + const$ ($\beta^1 < 0$ and/or const > 0)および $\Delta G_{others2}$ は ΔG_{diss} に線形: $\Delta G_{others2} = \beta^2 \Delta G_{diss} + const$ ($\beta^2 < 0$ and/or const > 0)と仮定した場合、 $\Delta G_{others1}$ は $\Delta G_{others1}$ と $\Delta G_{others2}$ の和として表すことができる($\Delta G_{others} = \Delta G_{others1} + \Delta G_{others2}$). 以上より、次式(1b)を得る.

$$\Delta G = (1 + \beta^{1}) \left[\Delta G_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}} \right] + (1 + \beta^{2}) \Delta G_{\text{diss}} + const$$
(1b)

阻害剤とタンパク質の複合体形成に伴う全自由エネルギー変化 (ΔG)は、結合に伴うエンタル ピー変化項 (ΔH)のみならず、温度に依存するエントロピー変化項 ($T\Delta S$)も加わった自由エネル ギーが支配していると考えられるが、本解析のような大規模分子系に対するエントロピー変化 項を分子科学計算・シミュレーションにより定量的に評価することは現状では困難である.一方、 Gloster ら [6]はグリコシダーゼ阻害剤とβ-glucosidase の複合体形成に伴う全自由エネルギー変化 (ΔG)に対して、エントロピー変化項 ($T\Delta S$)とエンタルピー変化項 (ΔH)との間にエントロピー・ エンタルピー補償則が良好に成立すること ($T\Delta S = \alpha \Delta H + const$; n = 18, r = 0.91, $\alpha = 0.90$)を等温 滴定熱量測定 (ITC, Isothermal Titration Calorimetry)の実験から報告している. N1-NA および β-glucosidase は、それぞれ異なるグリコシド加水分解酵素 (GH, Glycoside Hydrolase, EC3.2.1.-)フ rミリーに属しているが (N1-NA: GH34, β-glucosidase: GH1)、両者の阻害メカニズムは比較的類 似していると考えられるため、本解析における一連のシアル酸誘導体と N1-NA の複合体形成に おいてもエントロピー・エンタルピー補償則が成立することが期待される. したがって、エント ロピー・エンタルピー補償則から式 (1b)における ΔG_{bind} を変形し ($\Delta G_{bind} = \Delta H_{bind} - T\Delta S_{bind} = (1$ $α) <math>\Delta E_{bind} + const$ (α お, 溶液中では体積と圧力の変化が無視できるため $\Delta H_{bind} = \Delta E_{bind}$ と置き換え た))、下式 (1c)を得た.

$$\Delta G = (1 + \beta^{1}) \left[(1 - \alpha) \Delta E_{\text{bind}} + \Delta G_{\text{sol}} \right] + (1 + \beta^{2}) \Delta G_{\text{diss}} + const$$
(1c)

ここで、 ΔE_{bind} は静電相互作用エネルギー項 ($\Delta E_{\text{bind}}^{\text{HF}}$)および分散相互作用エネルギー項 (E^{disp})の 和として表され ($\Delta E_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{bind}}^{\text{HF}} + E^{\text{disp}}$)、 ΔG_{sol} は水和自由エネルギー変化の静電相互作用エネル ギー項 ($\Delta G_{\text{sol}}^{\text{polar}}$)および非静電相互作用エネルギー項 ($\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)の和として表されることから ($\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{sol}}^{\text{polar}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)、最終的に式 (1c)から下式 (1d)を導き、これを LERE-QSAR 解析に おける基本式とした。

$$\Delta G = (1 + \beta^1) \left[\Delta G^{\text{local}} + \Delta G^{\text{nonlocal}} \right] + (1 + \beta^2) \Delta G_{\text{diss}} + const \tag{1d}$$

上式において、 ΔG^{local} (= (1 – α) $E^{\text{disp}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)は非静電相互作用エネルギー項の和として表され、分散相互作用などに対応する局所的な相互作用に基づく自由エネルギー変化を、一方で

 $\Delta G^{\text{nonlocal}}$ (= (1 - α) $\Delta E_{\text{bind}}^{\text{HF}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{polar}}$)は静電相互作用エネルギー項の和として表され,静電相互作用などに対応する非局所的な相互作用に基づく自由エネルギー変化をそれぞれ表し,また, α は Gloster らの報告値に基づき 0.90 とした. ΔE_{bind} は FMO 計算 (MP2/6-31G) [7, 8]により算出し, ΔG_{sol} における $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{polar}}$ および $\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$ は, それぞれ非経験的分子軌道法 (HF/6-31+G(d,p))-連続 誘電体モデル (SCRF-CPCM, Self-Consistent Reaction Field - Conductor-like Polarizable Continuum Model)および溶媒接触表面積 (ASA, solvent Accessible Surface Area)変化に基づく経験式 ($\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}} = \gamma \Delta ASA + b; \gamma = 0.0072, b = 0$)により算出した. ΔG_{diss} は各シアル酸誘導体の Fragment C 部位 (amino, guanidino 基)の解離自由エネルギー変化 (-NH₂ (-NHC(=NH)NH₂) + H⁺ → -NH₃⁺ (-NHC(=NH₂⁺)NH₂)として, HF/6-31+G(d,p)-SCRF-CPCM により評価した.

5. FMO 計算に基づく N1-NA-シアル酸誘導体複合体の結合相互作用解析

FMO 計算では、リガンドとタンパク質の結合相互作用エネルギー (ΔE_{bind})に加え、その計算過 程においてタンパク質をアミノ酸残基単位にフラグメント分割するため、リガンドと各アミノ 酸残基との間の相互作用エネルギー (IFIE, Inter-Fragment Interaction Energy)を定量的に解析する ことができる.本研究の標的タンパク質である N1-NA の活性部位は、多くの解離性アミノ酸残 基で構成されており、また、解析に用いたシアル酸誘導体も双性イオンである.そのため、両者 は強い静電相互作用により強固に結びつくことが予想され、 ΔE_{bind} に占める静電相互作用エネル ギー (ΔE_{bind} ^{IF})の寄与は大きいと考えられる.したがって、近距離力に基づく分散相互作用エネ ルギーの評価が重要となるため、MP2 レベルの計算によりこれを評価した.また、前節の式 (1c) における ΔE_{bind} はシアル酸誘導体と N1-NA のアミノ酸残基間の IFIE の総和にほぼ対応し、実際 に両者の間には良好な相関 (r=0.966)が存在することを確認している.

シアル酸誘導体 (Compounds 4, 8, R1 = CHEt₂)と N1-NA との複合体構造につい て, FMO-IFIE (MP2/6-31G)による相互作 用解析の結果を図5に示す.両阻害剤と N1-NA との相互作用における共通した 特徴として, 阻害剤分子の荷電した官能 基 (Fragment B: carboxyl, Fragment C: amino, guanidino)と N1-NA の解離性アミ ノ酸残基 (Pocket B: Arg152, Arg292, Arg371, Pocket C: Asp151, Glu227)との間 の強い静電相互作用が結合相互作用安 定化の支配要因である.一方で, Arg156 (Pocket C)との間には、共通して大きな 不安定化相互作用エネルギーが確認さ れる. このことは Arg156 との安定化相 互作用を得るための阻害剤修飾の試み [9, 10]が実際に行われていることにも対 応している. また, W1 (Pocket B)ならび に Glu119, Trp178, W2 (Pocket C)との間



図 5. シアル酸誘導体 (Compounds 4, 8, R₁ = CHEt₂)と N1-NA のアミノ酸残基間の FMO-IFIE (MP2/6-31G, |IFIE| > 8.0 kcal/mol のみを示す).

には、両阻害剤において相互作用の違いが確認される.これらは、両阻害剤の Fragment C 部位 (amino, guanidino 基)とその近傍のアミノ酸残基との相互作用の違いを反映しており、Type 間を区 別するエネルギー差として寄与するものと考えられる.しかしながら、式 (1d)における左辺の ΔG に対して、上記で示した阻害剤の Fragments B, C 部位と N1-NA の Pockets B, C との間の強い 静電相互作用エネルギーの寄与は大きいが、その変動に与える影響は比較的小さい.次節におい て、複合体形成に伴う全自由エネルギー変化 (ΔG)の変動を支配する相互作用について示す.

6. 全自由エネルギー変化に対する LERE-QSAR 解析

LERE-QSAR 解析における基本式 (1d)に基づき,一連のシアル酸誘導体と N1-NA の複合体形成に伴う全自由エネルギー変化 (ΔG)を統計的に説明可能な有意な相関式 (2)を得ることができた.

 $\Delta G = (1 + \beta^{1}) \left[\Delta G^{\text{local}} + \Delta G^{\text{nonlocal}} \right] + (1 + \beta^{2}) \Delta G_{\text{diss}} + 0.310$ $n = 8, r = 0.981, s = 0.483, F = 63.2, \beta^{1} = -0.449, \beta^{2} = -0.820$ (2)

式 (2)における β^1 および β^2 は、それぞれ"penalty energy"項 $\Delta G_{others1}$ (= $\beta^1 [\Delta G_{bind} + \Delta G_{sol}] + const$)お よび $\Delta G_{others2}$ (= $\beta^2 \Delta G_{diss} + const$)における係数であり、 $\beta^1 \ge \beta^2$ はともに負の値をとっている.この ことは、式 (1b)導出において仮定したとおり、 $\Delta G_{others1}$ および $\Delta G_{others2}$ が全自由エネルギー変化に 対して、両者ともに"penalty energy"項として寄与していることを示している.

全自由エネルギー変化 (ΔG)の変動に対 する各自由エネルギー項の寄与を図 6 に 示す. 解離自由エネルギー変化 (ΔG_{diss})は 全自由エネルギー変化に対し二つの化合 物系列 (Type Ⅰ, Ⅱ化合物)を区別するエネ ルギー差として寄与しており、相関式(2) におけるそれは古典 OSAR 式においてし ばしば用いられる indicator variable (尺度 変数)の役割を果たしていると考えられる. また,局所的・非局所的な相互作用に基づ く自由エネルギー変化 (ΔG^{local} および ΔG^{nonlocal})の変動は、それぞれ全自由エネル ギー変化 (ΔG)のそれと良好に相関してい ることが確認できる. さらに、相関式 (2) における ΔG^{local} と $[(1 + \beta^1) \Delta G^{\text{nonlocal}} + (1 + \beta^2)]$ β^2) ΔG_{diss}]との間には良好な相関関係 (r = 0.944)が存在することから、全自由エネル ギー変化は ΔG^{local} のみを用いても説明可能 となる (図7).

> $\Delta G = 1.67 \ \Delta G^{\text{local}} + 0.559$ n = 8, r = 0.969, s = 0.560, F = 91.6

式 (3)について, ΔG^{local} (= $(1 - \alpha) E^{\text{disp}} + \Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)を構成する分散相互作用エネ ルギー項 (E^{disp})および水和自由エネルギ ー変化の非静電相互作用エネルギー項 ($\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)もそれぞれ全自由エネルギー 変化に対して良好な相関を示した ($r = 0.968 (E^{\text{disp}})$, 0.966 ($\Delta G_{\text{sol}}^{\text{nonpolar}}$)). したがっ て, 一連のシアル酸誘導体と N1-NA の複 合体形成に伴う全自由エネルギー変化の 変動に対し, 両分子間において局所的に 働く相互作用 (ΔG^{local} , 分散相互作用ある いは脱水和相互作用)が支配的な役割を果 たしていることが考えられる.



図 6. *AG* の変動量に対する各自由エネルギー項の 寄与 (各自由エネルギー項は Compound **4** (Oseltamivir)を基準とした場合の相対エネルギー 値として示す).



7. 全自由エネルギー変化に対するシアル酸誘導体の各部分構造の寄与

本節では、通常の FMO 法におけるタンパク質 側のフラグメント分割に加えて、阻害剤である シアル酸誘導体を図2で示す位置で3つのフラグ メント (Fragments A, B, C)に分割し, 各フラグメ ントの ΔG^{local} ($\Delta G_{\text{Fragment } \mathbf{X}}^{\text{local}}$: $\mathbf{X} = \mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{C}$)が全自由 エネルギー変化 (ΔG)に対して与える影響を定量 的に明らかにする. 図8には、 ΔG^{local} と全自由エネ ルギー変化との間の相関およびその変動を各フ ラグメントについて示しているが、両者がとも に最大なのは Fragment A であることが確認でき る. したがって、Fragment A とその近傍の Pocket A との間の分散相互作用などに対応する局所的 な相互作用が一連のシアル酸誘導体と N1-NA と の複合体形成に伴う全自由エネルギー変化の変 動に対して最も支配的な役割を果たしているこ とが示唆される.

Oseltamivir (Compound 4) Pragment A (pentyl ether)がその近傍のアミノ酸残基 (Pocekt A: Ile222, Arg224, Ser246, Glu276, Glu277, Asn294, Pocket B: Arg292)と相互作用している様子を図 9 に示す. Fragment A を取り囲むこれら7つのアミ ノ酸残基との間の分散相互作用エネルギーの和 は、Fragment A が果たす全分散相互作用エネルギ ーの90%以上を占めており、この局所的な相互作 用に基づく自由エネルギー変化が複合体形成に 伴う全自由エネルギー変化の大半を担うと考え られる. また, これら 7 つのアミノ酸残基はその ほとんどが極性アミノ酸残基であり、 これらのア ミノ酸残基間の緻密な相互作用ネットワークに より、上記の局所的な相互作用が生じる. このよ うな極性アミノ酸残基の極性基との間における 分散相互作用は, Hansch ら [11]が papain による N-置換グリシンエステル等の加水分解反応に対



図 8. シアル酸誘導体の各フラグメントの寄与 (Fragment X: X = A, B, C).



図 9. Fragment A とその近傍のアミノ酸残基 との相互作用.

する QSAR 解析において見出している"非古典的疎水性相互作用"に対応すると考えられる.

以上より,一連のシアル酸誘導体と N1-NA の複合体形成に伴う全自由エネルギー変化の変動 は,両分子間において特に Fragment A とその近傍のアミノ酸残基との間の分散相互作用などの 局所的な相互作用により支配されていると結論づけられる.

8. まとめ

本研究では、インフルエンザウイルスの N1-NA と Oseltamivir を含む一連のシアル酸誘導体複 合体について、FMO 法等の分子科学計算ならびに LERE-QSAR 解析を行った. その結果、シアル 酸誘導体と N1-NA の複合体は、シアル酸誘導体の Fragments B、C 部位と N1-NA の Pockets B、C との間の強い静電相互作用により強固に結びついており、また、その複合体形成に伴う全自由エ ネルギー変化の変動は、Fragment A と Pocket A との間の分散相互作用などに対応する局所的な相 互作用によって支配されていることを定量的に明らかにした. 本研究において示した分子科学 計算・シミュレーション技術に基づく LERE-QSAR 解析は、従来の QSAR 解析では得ることが困 難である複合体形成に伴う阻害剤の作用メカニズムを原子および電子レベルにおいて理解可能 であり、今後の論理的創薬における新しい体系的方法論として期待できる.

謝辞

最後になりますが,第 38 回構造活性相関シンポジウムへの参加のご支援ならびに本研究を SAR Presentation Award にご選出いただきました日本薬学会構造活性相関部会,本シンポジウム の実行委員長であり研究の御指導を賜りました中馬 寛教授をはじめとする諸先生方および共同 研究者の皆様に心より御礼申し上げます.また,本研究内容を本誌に掲載する機会を与えてくだ さいました諸先生方に深く感謝申し上げます.

参考文献

- Hitaoka, S.; Harada, M.; Yoshida, T.; Chuman, H. Correlation analyses on binding affinity of sialic acid analogues with influenza virus neuraminidase-1 using ab initio MO calculations on their complex structures. J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 1796–1805.
- [2] Yoshida, T.; Munei, Y.; Hitaoka, S.; Chuman, H. Correlation analyses on binding affinity of substituted benzenesulfonamides with carbonic anhydrase using ab initio MO calculations on their complex structures. J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 850–860.
- [3] Munei, Y.; Shimamoto, K.; Harada, M.; Yoshida, T.; Chuman, H. Correlation analyses on binding affinity of substituted benzenesulfonamides with carbonic anhydrase using ab initio MO calculations on their complex structures (II). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 141–144.
- [4] Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Wu, H.; Zhang, L.; Chen, X.; Escarpe, P. A.; Mendel, D. B.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. Structure–activity relationship studies of novel carbocyclic influenza neuraminidase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451–2460.
- [5] Russell, R. J.; Haire, L. F.; Stevens, D. J.; Collins, P. J.; Lin, Y. P.; Blackburn, G. M.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J.; Skehel, J. J. The structure of H5N1 avian influenza neuraminidase suggests new opportunities for drug design. *Nature* 2006, 443, 45–49.
- [6] Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. Glycosidase inhibition: an assessment of the binding of 18 putative transition-state mimics. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2345–2354.
- [7] Kitaura, K.; Ikeo, E.; Asada, T.; Nakano, T.; Uebayasi, M. Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 701–706.
- [8] Fedorov, D. G.; Kitaura, K. Extending the power of quantum chemistry to large systems with the fragment molecular orbital method. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 6904–6914.
- [9] Li, Y.; Zhou, B.; Wang, R. Rational design of Tamiflu derivatives targeting at the open conformation of neuraminidase subtype 1. J. Mol. Graph. Model. 2009, 28, 203–219.
- [10] Wen, W.-H.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. Analogs of zanamivir with modified C4-substituents as the inhibitors against the group-1 neuraminidases of influenza viruses. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 4074–4084.
- [11] Hansch, C.; Smith, R. N.; Rockoff, A.; Calef, D. F.; Jow, P. Y.; Fukunaga, J. Y. Structure-activity relationships in papain and bromelain ligand interactions. *Arch. Biochem. Biophys.* 1977, 183, 383–392.

第38回構造活性相関シンポジウム開催報告

第38回構造活性相関シンポジウム実行委員長 中馬 寛

徳島大学において、第38回構造活性相関シンポジウム(会場:工学部共通講義棟 6F・ 創成スタジオ、期間:2010年10月30日(土)~10月31日(日)、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)が開催されました。本年度のシンポジウムは第33回情報化学討論会との併催でし た。今回のシンポジウムでは特別講演2件、招待講演4件、口頭発表16件、ポスター 発表33件となりました。主催いただきました日本薬学会構造活性相関部会はじめ、共 催・協賛いただきました学協会に感謝いたしますと同時に、ご講演・ポスター発表いた だきました皆様にお礼申し上げます。また、開催資金のご援助をいただきました日本薬 学会ならびに徳島県観光協会・コンベンション事業部に感謝いたします。海外(米国お よびフランス)から2件の特別講演、国内から4件の招待講演、また今回新たに企画し た特別セッション「タンパク質ホモロジーモデリングと構造活性相関の融合」は参加者 に好評のようで実行委員一同少しほっといたしました。

参加者は 174 名(特別講演、招待講演、招待者含む) に達し、盛会のうちに終えるこ とができました。これもひとえに、参加いただきました皆様と、実行委員の皆様、なら

びに構造活性相関部会幹事の先生 方、さらには、事務一般処理を引 き受けていただきましたコンベン ションサービスのご助力、ご支援 の賜と存じます。紙面を借ります こと失礼とは存じますが、ご参加 頂きました皆様、ご助力、ご支援 いただきました先生方、学会の受 付などを行っていただいた学生、 広告展示を行っていただきました 企業の皆様、日本薬学会・部会担 当ならびに会計担当の皆様に深く お礼申し上げます。



懇親会 (10/30)

次年度の構造活性相関シンポジウムは、東京理科大学・薬学部の西谷 潔先生のお世 話で、東京理科大学・野田キャンパスで 2011 年 11 月 28 日(月)~ 11 月 29 日(火) に開催される予定です。皆様のご参加、ご講演、ご討論により、より活発な討論会にな りますよう、宜しくお願い申し上げます。

〈会告〉

構造活性フォーラム 2011

「ADME/Tox に基づく創薬:安全な医薬品の創製に向けて」

医薬品の開発において,たとえ優れた薬理効果を発揮するにしても,その体内動態・毒性が不 適切であるために,開発を中止,あるいは市販後であれば販売を中止せざるを得ないケースがあ る。こうした問題を未然に予測し,有効かつ安全な医薬品を設計・開発することが強く望まれて いる。薬物の体内動態は,吸収・分布・代謝・排泄の各過程を構成する様々な薬物/生体分子間 相互作用の総体であり,薬物を含む化学物質はその物性に応じて実に多様な振舞いを示す。本フ ォーラムでは,化学物質の体内動態,毒性に関わる各分野の専門家を一堂に集めて最新の情報を 整理するとともに,安全な医薬品の創製に向けた分子設計の方向性について討論する。

- 主 催:日本薬学会構造活性相関部会
- 後 援:日本薬学会医薬化学部会,日本薬学会生物系薬学部会,日本化学会,日本分析化学会, 日本農芸化学会,有機合成化学協会,日本農薬学会,近畿化学協会
- 日 時: 平成 23 年 6 月 17 日 (金)
- 会場:コープイン京都 [〒604-8113 京都市中京区柳馬場蛸薬師上ル井筒屋町 411, フリーダイヤル: 0120-79-6600, Tel: 075-256-6600, Fax: 075-251-0120, E-mail: coopinn-k@univcoop.or.jp] http://hawk2.kyoto-bauc.or.jp/coop-inn/kyoto/
- 交 通:JR「京都駅」→ 地下鉄烏丸線 →「四条」下車,(13番出口から)徒歩5分 JR京都駅より市バスA-2のりば(5番系統に乗車)「四条高倉」で下車,徒歩10分 JR京都駅よりタクシーで10分 阪急電車「烏丸」駅(13番出口から)徒歩5分
- 講 演:
 - ADME/Tox 研究の創薬へのインパクト 堀江 透 (ディ・スリー研究所)
 - ADME/Tox データマイニングの創薬現場での活用 小林 好真 (第一三共株式会社)
 - 化学物質の安全性-in silico 評価への挑戦
 林 真 (食品農医薬品安全性評価センター)
 - エステラーゼを標的とするプロドラッグ設計
 今井 輝子 (熊本大学薬学部)
 - 5. 薬物トランスポーターの基質選択性と医薬品体内動態特性 楠原 洋之 (東京大学大学院薬学系研究科)
- 申込方法 下記の HP から申込の上,参加費および懇親会費を所定の銀行に振り込んで下さい. みずほ銀行出町支店 (普)1168735 構造活性フォーラム 2011 実行委員会
- 申込締切 定員(120名)になり次第締切.当日申込はありません.
- 参加費 一般 4,000 円, 学生無料.
- 懇親会費 一般・学生とも 3,000 円.
- 間合·申込先

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29 京都大学大学院薬学研究科内 構造活性フォーラム 2011 事務局 山下富義 Tel: 075-753-4535 Fax: 075-753-9260 E-mail: qsar2011@dds.pharm.kyoto-u.ac.jp http://dds.pharm.kyoto-u.ac.jp/sarforum/

〈会告〉

第39回構造活性相関シンポジウム

	実行委員長: 東京理科大学薬学部 西谷 潔
	ホームページ: http://www.rs.tus.ac.jp/sar2011/index.html
会期	2011年11月28日(月)~2010年11月29日(火) ※引続き ADAECS11 が京王プラザホテル(東京)で開催される (11/20~12/2)
会場	東京理科大学薬学部(13, 14 号館)(千葉県野田市山崎 2641)
主催	日本薬学会構造活性相関部会
共催 討論主題	日本化学会、日本分析化学会、日本農芸化学会、日本農薬学会 1) 生理活性物質の活性評価・医農薬への応用
	 QSAR の基本パラメータ・基本手法・情報数理的アプローチ QSAR と吸収・分布・代謝・毒性・環境毒性 コンビナトリアルケミストリーと創薬 バイオインフォマティクス 分子情報処理 (データベースを含む)・データ予測
特別講演および 一般講演	招待講演 決まり次第ホームページ上に掲載 ロ頭発表およびポスター(詳細は決まり次第ホームページ上に掲載)
発表申込	ホームページから、または、E-mail でお申し込みください。 (1) 演題、2) 発表者氏名と所属、3) 連絡先(住所、電話、Fax、E-mail)、 200 字程度の概略、5) ロ頭、ポスターの別、6) 上記討論主題番号 詳細は、ホームページ内の発表申込要領をご覧ください。
発表申込	6月1日(水) ~ 8月1日(月) 締切必着
講演要盲	9月30日(金) 締切必看 詳細は、ホームページ上の講演要旨執筆要領をご参照ください。
参加登録	予約申込 11月7日(月) 締切 詳細け ホームページトの参加登録予約申込要領をご参昭ください
参加費	[一般] 予約 8,000 円、当日 9,000 円 [学生] 予約 2,000 円、当日 3,000 円 ※要旨集前送の場合は郵送料 1,000 円を別途申し受けます。 ※費用振込み後、参加取り消しによる返金には応じられません。
懇親会	11月28日(月) 19:00頃

【問合せ・申込み先】

〒105-0014 東京都港区芝 3-2-11-702 第39回構造活性相関シンポジウム事務局 担当: 加用 Tel: (03)3798-5240 Fax: (03)3798-5251 E-mail: sar2011@event-convention.com

部会役員人事

平成 23 年度から副部会長と SAR News 編集委員長が交代いたします。新役員は以下の通りです。 副部会長 高橋由雅(豊橋技術科学大学大学院)、清水良(田辺三菱製薬) SAR News 編集委員長 粕谷敦(第一三共)

以上

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1995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1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2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20号をお届けいたします。今回の編集作業の最中、東日本大震災という 未曾有の災害が起き、そのあまりの惨状に衝撃を受けております。犠牲となられた方々のご冥福をお祈りし、また、い まだ余震の不安が続く中、被災された皆様に心よりお見舞い申し上げます。今回の Perspective/Retrospective では、創薬 における最重要標的のひとつ GPCR の最近の結晶構造に基づく機能解析について、本年初め新たに agonist 結合構造が発 表された機を捉えて、石黒正路先生(新潟薬科大学)にご解説いただきました。今後も目の離せない本研究領域の現況 を俯瞰する視座が与えられたと思います。Cutting Edge では、比多岡清司先生(徳島大学)に、インフルエンザノイラミ ニダーゼーシアル酸誘導体複合体相互作用の非経験的フラグメント分子軌道法計算に基づく相関解析について、精緻な ご紹介をいただきました。いずれのご解説も創薬研究推進上たいへん有用であると思われます。この SAR News が構造 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.20 平成 23 年 4 月 1 日 発行:日本薬学会 構造活性相関部会長 赤松 美紀

> SAR News 編集委員会 (委員長) 粕谷 敦 福島 千晶 飯島 洋 竹田-志鷹真由子 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。