



構造活性相関部会・ニュースレター <1 April, 2013>

SAR News No.24

「目次」

//// Perspective/Retrospective ////

創薬支援のデータベースとバイオインフォマティクスによるデータ統合

水口 賢司 … 2

//// Cutting Edge ////

PubChem BioAssay の活用とインフォプロとの協業

小島 史照、山本 富美子、中村 規子、若林 宏明 … 7

//// SAR Presentation Award ////

2012 年度選考結果について … 1 4

受賞コメント … 1 5

受賞発表要旨 … 1 6

//// Activities ////

<報告>

第 9 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開催報告

赤松 美紀 … 2 2

第 40 回構造活性相関シンポジウム開催報告

加藤 博明 … 2 3

構造活性相関部会創設 10 周年功労者特別表彰

… 2 4

<会告>

構造活性フォーラム 2013

「タンパク質ーリガンド間相互作用解析と構造インフォマティクス」 … 2 5

第 41 回構造活性相関シンポジウム

… 2 6

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

創薬支援のデータベースとバイオインフォマティクスによる データ統合

医薬基盤研究所・バイオインフォマティクスプロジェクト・水口賢司

1. はじめに

ビジネスインテリジェンスやビッグデータ解析といったキーワードが各方面で注目されているが、創薬研究あるいは医学生命科学全般においても、集積された大規模なデータからの知識発見や意思決定が、現在の重要な課題であることは間違いない。特に、遺伝子、タンパク質から疾患情報にいたるまで幅広い情報が公共データベース上に蓄積されてきている中、従来のように新規の実験を行なって知識を発見するのに加えて（あるいはその代わりに）、公共データのみから知識を引き出せるか、というのが我々バイオインフォマティクス分野の研究者に課せられた重要な課題だと考えている。

医学生命科学分野では、公共データベースの数と扱うデータの多様性から、この作業には現在もなお大変な困難がつきまとっている。本稿では、創薬支援の基盤研究を使命とする、医薬基盤研究所 (<http://www.nibio.go.jp/>) の我々のグループでの活動 (<http://www.mizuguchilab.org/>) を中心として、特に創薬プロセスの早期における支援に関連するデータベース開発やデータ統合について紹介する。

2. 創薬支援のデータベース

Nucleic Acids Research (NAR) 誌が毎年発行しているデータベース特集号は、今年で 20 周年を迎え、最新号には 176 報のデータベース紹介論文が掲載されている[1]。また、NAR が継続的に管理しているウェブサイト上のリストには (<http://www.oxfordjournals.org/nar/database/a/>)、現在 1512 のオンラインデータベースが含まれている。何故、これほどの数のデータベースが生まれては消え（多くのデータベースは長期的なメンテナンスが困難である）という状況が起こるのかは、科学社会学的に興味深い問題だが、ユーザーの側としては、必要な情報をそもそものデータベースから得ればよいのか、情報のとりこぼしがないのかなど、切実な問題に直面している。

これらの問題に対する簡単な解決策を見いだすのは難しいが、情報取得という点では、JST のバイオサイエンスデータベースセンター (NBDC; <http://biosciencedbc.jp/>) などが推進している、複数データベースの一括検索（横断検索）システムが、もっとも簡単なレベルでの支援ということになる。医薬基盤研究所でも、NBDC との共同研究により、特に創薬・疾患研究に特化した日本の生命科学データベースの検索エンジン Sagace を開発、公開している (<http://sagace.nibio.go.jp/>; [2])。

一方、どのデータベースを参照すればよいかという点については、実績ある大規模な研究組織、例えば、欧州の European Bioinformatics Institute (EBI; <http://www.ebi.ac.uk/>) や米国の National Center for Biotechnology Information (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) などによって維持されているかどうかということに加え、どれだけ独自の実験データが保持されているかということが、一つの判断の指標になるだろう。何故なら、上述の多数の生命科学データベースのうちの多くは、他のデータベースから得られるデータを加工し組み合わせ、新たなデータベースにしたものだからだ。高度なデータ解析技術を用いた加工や組み合わせによって、新規の情報が生み出される可能性は十分あり、実際、次節で述べるデータ統合はその目的のためのものだが、医学生命科学分野においては、やはり新規の実験データの価値は大きく、それらと、加工されて生み出された 2 次情報とを分けて考えることは、有用だと思われる。

その意味で、医薬基盤研究所で公開しているトキシコゲノミクスデータベースは、10 年の期間に亘って、標準作業手順 (Standard Operating Procedures) に基づいた新規実験データを網羅的

に集積したもので、極めて大きな価値を持っている。現在公開中の Open TG-GATEs (<http://toxico.nibio.go.jp/>) では、約 170 の化合物をラット個体およびラット・ヒト肝細胞へ曝露した際の遺伝子発現情報と毒性情報とを関係付けて取得することができる。

また我々を含む医薬基盤研究所のグループは、2012 年度から、新たなアジュバントデータベースプロジェクトを立ち上げた。このプロジェクトでは、免疫賦活剤であるアジュバントの有効性や安全性の指標となるバイオマーカーの探索を可能にするデータベースの構築を目的とし、具体的には、ヒト臨床サンプルからのマイクロ RNA (miRNA) 発現データや、マウスやラットの遺伝子発現データおよびその他免疫関連データを網羅的に収集、解析することを計画している。プロジェクトの進捗状況および成果については、ウェブサイト (<http://adjuvantdb.nibio.go.jp/>) を通して公開していく予定である。Open TG-GATEs やアジュバントデータベースは、創薬プロセスの早期において新薬候補の安全性を評価するための有用なリソースになると考えられる。

3. データ統合

データ統合の重要性と難しさ

冒頭に述べた、公共データのみから知識を引き出せるか、という問いに対しては、個々のデータベースの利用を超えて、複数のデータベースからの情報を如何に統合するかが、解決の鍵になると考えられる。しかし、創薬研究において扱うべきデータは多種多様であり、あらゆる目的に対応できる汎用的なデータ統合手法、あるいはそこから生み出される統合データ解析プラットフォームといったものの開発が可能かどうかは明らかでない。実際、5 年前に出版された総説[3]で、バイオインフォマティクス分野におけるデータ統合の困難さと、その目的達成に向けた数多くの試みが紹介されているが、現在でも状況に大きな変化は見られないように思われる。しかし、データウェアハウスの利用など、ある種の有効な手法は確立されてきており、またセマンティックウェブなどの新しい技術も、次第に適用範囲を広げつつある。以下では、我々のグループにおけるデータ統合の試みと創薬研究への応用を具体的な例を含めて紹介する。

TargetMine データウェアハウス

ここでは、我々が開発、公開している創薬支援ツール TargetMine について紹介する。TargetMine (<http://targetmine.nibio.go.jp/>; [4]) は、多様な公共データを統合しているという点で、上で述べた統合データベースの一つの例だが、各データを再加工し、知識発見を可能にする解析の枠組みを提供しているという意味で、単なるデータベースでないことを強調して、我々は「統合データウェアハウス」と呼んでいる。

TargetMine 開発の動機は、創薬ターゲット候補の絞り込みを支援することにあった。未開発な創薬ターゲットは年々減少しているが、魅力的な創薬ターゲットであっても、創薬戦略に有用な周辺分子が見出せないためアプローチ法を策定できずに取り残されているものは多い。創薬ターゲットのノックアウトマウスやツール化合物を用いたマイクロアレイ解析等によって多数の周辺分子（遺伝子）を見い出したとしても、それらは機能が十分に解明されていないものが殆どである。現状では、初めから機能不明なものを除外したり、単に発現量等によって選抜したりして、ターゲット分子との関連性を検証せざるを得ない。

例えば、後で詳しく取り上げるが、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝臓の発症メカニズムの解析を具体的ケースとして考えてみる。まず、HCV の作るコアタンパク質とヒトタンパク質 PA28 γ との相互作用が肝臓の発症に重要であり、コアタンパク質を発現するトランスジェニックマウスの PA28 γ を欠損させると、肝細胞癌を発症しないことが見いだされた[5]。しかし、コア-PA28 γ 相互作用が肝臓癌に至る分子メカニズムは不明で、また、PA28 γ は核内で多量体を形成するタンパク質であるため、その活性阻害は未だ困難である。そこで、各種のプロテオーム実験が行なわれ、コア-PA28 γ 周辺の多数のターゲット候補タンパク質が同定されたが、実験データの生物学的解釈は難しく、次の実験へ進めなかった。

このような状況を打破するため、我々は TargetMine データウェアハウスを開発した。TargetMine は、オープンソースの InterMine フレームワーク (<http://www.intermine.org/>; [6]) を用いて多様な

公共データを統合し、複数データベースからの知識発見を行なうことで、候補遺伝子の効率的な絞り込みを可能にした。

実際に、次節以下で述べる具体的なデータ解析と実験的な検証を通して、TargetMine の有効性の報告例が蓄積されつつある。TargetMine は、ゲノムやパスウェイ情報に加えて、タンパク質の構造や機能情報を幅広く取り込んでいる点で、また独自データの組み込みや高度な意思決定を対話的に支援する枠組みを備えている点で、アカデミア、商用を問わず関連するツールとは一線を画している。そのため、ターゲット候補の絞り込みにとどまらず、より一般的な創薬支援に貢献し得ると考えている。

具体的にどのような解析が可能かについては、まず、http://targetmine.nibio.go.jp/targetmine_tour/にあるムービーをご覧ください。次に、そのページにある日本語のチュートリアルが、基本的な操作方法を紹介している。さらに、より進んだ解析例については、同じページに示された検索例や、システム上で、Template と呼ばれる、予め用意された検索手順のリストを閲覧することで、概要をつかんで頂けると思う (<http://targetmine.nibio.go.jp/targetmine/templates.do>)。

データ解析への応用

前節で述べた通り、HCV の作るコアタンパク質と宿主（ヒト）のタンパク質との相互作用が肝臓の発症に重要であることは知られていたが、詳しいメカニズムは不明であり、このパスウェイに関与するヒト遺伝子は明らかではなかった。そこで我々は、大阪大学微生物病研究所の松浦善治教授、森石恆司准教授（現山梨大学大学院医学工学総合研究部教授）らのグループと共同で、ウイルスタンパク質と宿主の細胞ネットワークを結びつけている宿主遺伝子の解析を行なった。

まず、膜タンパク質酵母 2 ハイブリッド法で同定された、HCV コアタンパク質または NS4B タンパク質と相互作用する 56 個の宿主（ヒト）タンパク質について、それらと相互作用することが知られている（すなわちヒトタンパク質のネットワークを形成する）合計 459 の候補タンパク質を解析の出発点とした。この時点では、これらのタンパク質が、HCV の複製機構や病原性の発揮にどう関わっているのかが明らかでなく、また手当たり次第に次の実験を行なうことも難しく、先へ進めない状況だった。我々は TargetMine を用いて、これら 459 の候補遺伝子と特に関係が深いと考えられるパスウェイや機能注釈（アノテーション）を同定することで、ウイルスのライフサイクルに関与する可能性が高いと考えられる 4 つの遺伝子を絞り込むことに成功した。そのうちの 3 つ（ENO1、PXN、SLC25A5）が、実際に HCV の複製またはウイルス産生に関与することを実験的に証明し、これらの遺伝子が、HCV 治療の潜在的な新規ターゲットになり得ることを示した[7]。

また、HCV コアタンパク質を発現しているトランスジェニックマウスと野生型マウスとの間で、肝臓でのタンパク質発現量に差のあるタンパク質のリストについて同様の解析を行なった。初期リストにある 137 のタンパク質から HCV 感染の下流制御因子の候補 3 つを絞り込んだ。siRNA によるノックダウン実験により、絞り込まれたタンパク質の 1 つ（VTI1A）が HCV 産生に関わる新規の宿主因子であることを示した[8]。

上記の例以外にも、我々は遺伝子発現データ、miRNA 発現データ、遺伝子変異データなどの幅広い実験データの解析に TargetMine を用いている。例えば、大阪大学医学部の熊ノ郷淳教授らとの共同研究で、ウレタン誘導肺腫瘍マウスモデルにおける転写因子 Stat3 の役割を理解するため、マイクロアレイによる遺伝子発現データの解析を行った。このマウスモデルにおける Stat3 の機能発現に対して、ケモカインなど幾つかのパスウェイの関与が予測され、siRNA ノックダウンなどにより、これらの仮説が実験的に証明された[9]。

4. 今後に向けて

これまでの TargetMine の解析は、主として個々の遺伝子（タンパク質）についての既知機能情報に基づいてきたが、既知機能情報が少ない系（例えばラットタンパク質解析など）では、十分な結果が期待できないという限界があった。一方で、ハイスループット解析などによるタンパク質相互作用データが公共データベース上に蓄積されてきており、ここから相互作用ネットワークをノード（頂点）やエッジ（辺）からなるグラフとして抽象的に扱い、あるノードがネットワー

ク内の情報伝達の中心に位置しているかどうか（「ボトルネック」と呼ばれる）などの、ネットワークの論理構造上の特徴（ネットワーク属性）を用いて、遺伝子の重要性を評価することが可能になってきた。例えば、ボトルネックの同定を肝移植後の予後に関係する因子の絞り込みに用いて、実験的検証に成功した解析が報告されている[10]。また、我々自身を含む多くのグループによるバイオインフォマティクス研究から、個々のタンパク質について、アミノ酸配列のみから立体構造を予測したり[11]、他のタンパク質との相互作用部位を予測する[12]各種の方法が開発、提唱されている。今後は、既知機能情報の不足を補うために、ネットワーク属性や、各種予測情報を活用することが重要になってくると考えられる。特に、TargetMine の特徴である、新規データモデルの組み込みの容易さと、外部からプログラマ的にアクセスすることが可能であるという点を活かして、いくつかの外部ツールによる解析と統合データウェアハウスとを組み合わせた新しいシステムの開発に、既に着手している。

これに関連した一つの応用として、我々は最近、HCV 由来 NS5A タンパク質とヒトタンパク質との相互作用ネットワークを解析した。NS5A は、HCV のライフサイクルに必須の因子であり、強力な臨床効果を持つ NS5A 阻害剤 Daclatasvir が、新規の C 型肝炎治療薬として期待されている。そこで、NS5A の機能発現に関与するヒトタンパク質ネットワークの詳細な理解と、新規のターゲット候補発見を目指して、酵母 2 ハイブリッド解析によって同定したヒトタンパク質、およびテキストマイニング技術によって文献から抽出した相互作用因子の合計 132 タンパク質を基にした解析を行なった。ここでは、ネットワークを構成するタンパク質群と関係が深いと考えられるパスウェイの中で、特に「ボトルネック」タンパク質を含むものを同定するという形で、ネットワーク解析を利用した。その結果、特定の 2 つのタンパク質に注目し、これらが実際に HCV の産生に関わっていることを siRNA によるノックダウンにより、実験的に証明した (Tripathi et al., 投稿中)。

本稿では、TargetMine によるデータ統合と創薬研究への応用について述べたが、ここで用いているデータ統合技術は、数多くの技術のうちの一つの例に過ぎない。実際、上で述べたように、非常に多様なデータ統合技術が提唱されており、創薬や医療への応用も期待されている。その中の一つに、セマンティックウェブと呼ばれる新しい技術がある[13]。この技術は、欧州の European Bioinformatics Institute (EBI) や日本のバイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) が精力的に導入を進めており、我々も NBDC との共同研究を推進している。その一貫として、既に公開されているトキシコゲノミクスデータベース (Open TG-GATEs) と外部の公共データベースとを統合してデータ解析を行なうためのオンラインシステムを開発した (ToxyGATEs β 版)。上で述べたように、Open TG-GATEs は、医薬基盤研究所において構築された世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベースであり、化合物をラットや細胞に投与した際の病理所見と遺伝子発現データを網羅的に取得したものだが、生データのダウンロードを可能にしているだけで、データの統合や解析という機能は提供されていない。そこで我々は、Open TG-GATEs と KEGG パスウェイ情報 (<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)、Gene Ontology 機能注釈情報 (<http://www.geneontology.org/>)、ChEMBL データベースからの化合物-ターゲット情報 (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) 等の外部データとをセマンティックウェブ技術を用いて統合し、化合物投与に反応する遺伝子の同定と絞り込みが可能なシステムを構築している (投稿準備中)。

セマンティックウェブ技術と、上記の TargetMine の背景にある統合技術とは異なるものだが、現時点では、それぞれ一長一短があるため、当面、複数の統合技術を用いて研究開発を進めていく必要があると考えている。そのような開発の際、抽象的な方法論だけの議論に終わる危険性が常にあるので、上述のアジュバントデータベースなどの具体的なデータベース開発や、各種実験データの解析に取り組みながら、技術開発を行なっていくことが重要となるだろう。

謝辞

本稿で紹介した研究の一部は、平成 19 年度 NEDO 産業技術研究助成事業、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金および NBDC 共同研究 (2011-) による支援を受けたものです。

参考文献

- 1) Fernandez-Suarez, X.M. and M.Y. Galperin, (2013) *Nucleic Acids Res*, 41, D1-7.
- 2) Morita, M., et al., (2012) *BMC Res Notes*, 5, 604.
- 3) Goble, C. and R. Stevens, (2008) *J Biomed Inform*, 41, 687-93.
- 4) Chen, Y.A., L.P. Tripathi, and K. Mizuguchi, (2011) *PLoS One*, 6, e17844.
- 5) Moriishi, K., et al., (2007) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 1661-6.
- 6) Lyne, R., et al., (2007) *Genome Biol*, 8, R129.
- 7) Tripathi, L.P., et al., (2010) *Mol Biosyst*, 6, 2539-53.
- 8) Tripathi, L.P., et al., (2012) *J Proteome Res*, 11, 3664-79.
- 9) Ihara, S., et al., (2012) *Cancer Res*, 72, 2990-9.
- 10) Diamond, D.L., et al., (2012) *Hepatology*, 56, 28-38.
- 11) Shi, J., T.L. Blundell, and K. Mizuguchi, (2001) *J Mol Biol*, 310, 243-57.
- 12) Murakami, Y. and K. Mizuguchi, (2010) *Bioinformatics*, 26, 1841-8.
- 13) Berners-Lee, T., J. Hendler, and O. Lassila, (2001) *Scientific American*, 284, 34-43.

//// Cutting Edge ////

PubChem BioAssay の活用とインフォプロとの協業

田辺三菱製薬株式会社 小島 史照
 アステラスビジネスサービス株式会社 山本 富美子
 大日本住友製薬株式会社 中村 規子
 ラクオリア創薬株式会社 若林 宏明

1. はじめに

我々インフォプロは日々、情報収集のためにさまざまな情報源にアクセスしているが、近年、Web で公開される情報の重要性が増しているという実感がある。一昔前であれば、Web で公開される無料の情報は「何が情報源かわからないので、信頼のおけるデータベースから得た情報を優先すべき」という声もあったが、最近では、インフォプロが利用しているデータベースからは得られない重要な情報が Web 上に大量に存在し、その情報が研究の推進や意思決定に重大な影響を及ぼすことも多くなっている。その一方で情報の質が玉石混交であることは変わらず、情報源の選択と目的の情報を迅速に見つけ出すノウハウが益々、重要になっている。

PubChem が登場したとき、インフォプロの集まりである製薬情報協議会 (PIAJ) の参加者の間では、「無料の化合物データベースで有用な情報が得られるのか」と疑問の声があった。当時、化合物を収録しているデータベースといえば CAS Registry (SciFinder) や CrossFire であり、部分構造検索を実施するだけで 1 万円以上の費用がかかる。「有用な情報はそれなりにお金がかかる」とインフォプロは考えていた。PubChem の創薬における有用性を評価するため、収録化合物の新規性や各種生物活性データのドラッグデザインへの活用について 2006 年から 2007 年にかけて PIAJ で調査した。その結果は予想を大きく裏切るもので、PubChem は CAS 番号がない新規化合物を多数収録しており、PubChem BioAssay には活性化合物だけでなく大量の活性がない化合物も収録していた。さらに S1P3 Agonist を例に創薬関連のデータベースである Integrity に収録されている化合物と比較した結果、活性は弱い Integriy には収録されていない骨格の活性化合物を多数収録していることもわかった。その一方で、対象となるターゲット数が少なく、期待していた毒性の情報も、ほとんどないことから創薬への活用は限定的と思われた。これらの調査結果は 2007 年に薬学図書館¹⁾で報告している。その後 PubChem BioAssay の収録化合物、毒性情報は大幅に増え、薬物動態情報も追加されている。今回、改めて PIAJ で調査を実施し、創薬への有用性の検討を行ったので報告する。

また、最近では PubChem や ChEMBL など公共の無料データベースが注目を集めているが、既存の有料データベースを十分に活用しているとは思えない。PubChem のデータだけで最適なデータを作れない場合は、さまざまなデータベースを総合的に活用する必要がある。そのためにもインフォプロと計算化学の研究者との協業促進を提案する。

なお、本稿は第 326 回 CBI 学会研究講演会および 2012 アクセルリス・ジャパン・ユーザー・グループ・ミーティングで発表した内容の一部をまとめたものである。

2. PubChem BioAssay の有用性

PubChem に収録されている化合物数は、2007 年 2 月 (前回調査) の 1,016 万件から 2012 年 2 月 (今回調査) で 3,225 万件と 3 倍に増えていた。特に BioAssay は 2010 年に ChEMBL のデータが加わったことで収録試験数が 395 件から 59 万件、延べの試験化合物数が 750 万件から 1 億 2,724 万件へと大幅に増えており、今後も増え続けていくと思われる。

BioAssay からタンパクターゲット、薬物動態、毒性の情報を抽出し、前回調査との比較、有用性の再検討を行った。表 1 はその結果の要約である。収録しているタンパクターゲット数は、250 件程度から 4,080 件に増え、オフターゲットのデータを十分に得られる可能性が高まったこ

とから選択性の向上にも活用できると思われる。また文献由来の ChEMBL にはないターゲットが 306 件あり、その 3/4 (227 件) は Integrity に化合物がない創薬初期のターゲットであった。それら創薬初期のターゲットにおいても数万の化合物をスクリーニングし、高活性の化合物も多数収録していた。なお、活性化合物を見出せていないターゲットは 227 件中 7 件のみであった。さらに、薬物動態および毒性情報も数多く収録していた。特に毒性情報は単一のプロトコルで大量の化合物を評価している試験が多数存在した。活性情報だけではなく、動態、毒性など総合的に活用したドラッグデザインが可能と思われる。その一方で、ターゲットに関するインデックスの統制が不十分なこと、薬物動態、毒性情報へのインデックスが付与されていないことなど目的の情報のみを効率よく抽出することが難しいことがわかった。さらに、データのダウンロードや解析機能においても不具合や不十分な点が多々あり (表 2 参照)、現状では収録している膨大なデータを十分に活用できない。これら問題点の速やかな改善が望まれる。なお本セクションの詳細については、今年 4 月発行予定の薬学図書館 58 巻 2 号²⁾に投稿しており、参照していただきたい。

表 1. PubChem BioAssay の創薬における活用価値の拡大

【タンパクターゲット】

- ・ 2012 年 2 月時点で 71,420 アッセイ、延べ 127,240,697 化合物の試験データを収録。
- ・ 99% のアッセイが文献をキュレートしている ChEMBL 由来。
- ・ 99% の試験化合物が NIH 由来の化合物。ChEMBL 由来の化合物は 1% にも満たない。
- ・ 千件を超える化合物をスクリーニングしている事例が 919 件。
- ・ NMR や核酸等、新規性の高いスクリーニング技術を用いたアッセイも存在。
- ・ ProteinTargetName 数は 4,080 件。動物種や同義語等を考慮したターゲット数は 2 千数百程度。
- ・ Integrity に化合物がない創薬初期のターゲットでも活性化合物を多数収録。

【薬物動態情報】

- ・ 前回調査では全く情報がなかったが、今回調査では多数の情報を収録。
- ・ 試験タイトルに動態情報が記載されている試験が 26,439 件、延べ 45,024 化合物を収録。
- ・ ほとんどが ChEMBL 由来。
- ・ 8~9 割がヒト以外の動態情報。

【毒性情報】

- ・ 前回調査ではほとんど情報がなかったが、今回調査では多数の情報を収録。
- ・ ChEMBL 以外の試験でも 228 件、延べ 2,323,496 件の化合物を収録。
- ・ ChEMBL 以外の試験はほとんどが *in vitro* の試験で、数千の化合物を収録している試験が多数。
- ・ 1 つのプロトコルで 33 万化合物の遺伝毒性試験や、数千化合物の hERG 試験を実施。

表 2. PubChem BioAssay の問題点

【検索機能】

- ・ ChEMBL とそれ以外の情報でインデックス体系が異なっている部分がある。
- ・ 動態、毒性に関するキーワードや分類がない、または不十分。
- ・ 上記理由により目的の情報のみに検索で絞り込むことができない。

【解析機能】

- ・ ネットワーク環境により解析できるデータ量に制限があり、約 200 化合物を対象とした 200 程度の試験のデータ解析では、エラーが発生し完了することができなかった。
- ・ 解析対象は生物活性情報のみで、動態パラメータや毒性の IC₅₀ で解析ができない。

【ダウンロード】

- ・ 複数の方法が提供されており、それぞれに一長一短がある。
- ・ 標準のダウンロード機能は使い勝手が悪く、大量のデータを処理できないなど問題点も多い。
- ・ 今回解析したデータのダウンロードには Pipeline Pilot を用いたが、大量のデータを解析に最適な形式でダウンロードするためには Pipeline Pilot に関する高度なスキルの習得が必須であった。

3. S1P3 Agonist の解析事例

S1P3 Agonist における有用性の検討を今回（2012 年 2 月）も実施した。前回調査（2006 年 8 月）と比べアッセイ数が 1 件から 31 件に、試験化合物数が 69 件から 60,253 件へと大幅に増加していた（図 1 参照）。前回調査では見劣りのした化合物の活性の強さについても、 $1\mu\text{M}$ 以下の化合物が 148 件と、Integrity の 14 件を上回っていた（図 2 参照）。

オフターゲット（S1P1 から S1P5）の化合物数を調べたところ、前回調査では S1P1 の情報しかなかったのに対し、全てのオフターゲットで膨大なデータが収録されていた。特に S1P2 に関しては Integrity には全く情報がないが、PubChem には 10 万近い化合物の活性データを収録していた（表 3 参照）。

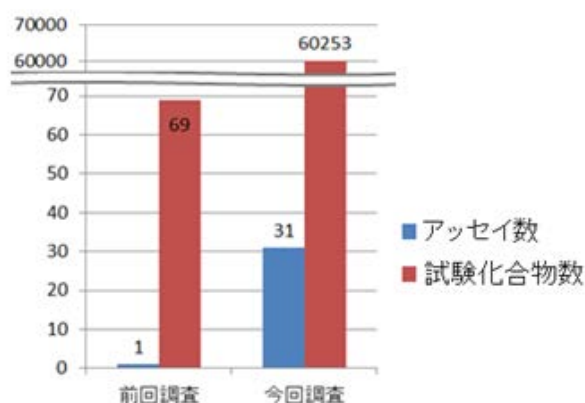


図 1. PubChem BioAssay における S1P3 Agonist のアッセイ数および試験化合物数の変化

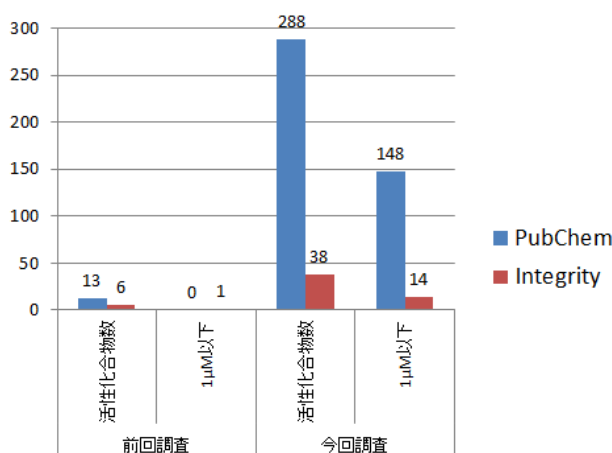


図 2. PubChem BioAssay と Integrity における S1P3 Agonist の活性化合物数の変化

表 3. PubChem BioAssay と Integrity における S1P サブタイプ別の収録化合物数（延べ数）

対象	PubChem					Integrity			
	アッセイ数	試験化合物数	Active化合物	1 μM以下	1 nM以下	化合物数	活性値あり	1 μM以下	1 nM以下
S1P3 Agonist	31	60,253	288	148	6	38	25	14	1
S1P1 Agonist	37	74,365	1,482	245	44	827	未調査		
S1P2 Agonist	16	97,174	496	4	0	0			
S1P4 Agonist	17	218,872	902	29	2	32			
S1P5 Agonist	18	143	87	57	5	41			

S1P3 Agonist の活性を有する 288 化合物について、オフターゲットも含めた活性、動態、毒性を総合的に活用することを目的に、データの抽出と解析を試みた。表 4 に示す方法を用いて、目的のデータの抽出を行った。解析対象である 288 化合物のうち S1P3 Agonist の EC_{50} の数値があった 225 化合物について、生物活性、薬物動態、毒性情報を整理した結果が表 5 である。それぞれの情報の収録率を俯瞰するため、S1P3 活性の強さで分類した化合物数に占める割合で色付け

している（収録率が高い>ピンク>オレンジ>黄>緑>収録率が低い）。また、遺伝毒性については、Yeast とヒトの情報をまとめて表記している。

PubChem BioAssay は Integrity に比べ多くの情報を収録していることがわかる。オフターゲットについては S1P1 と S1P2 等で大きく情報量に違いはあるが、選択性を考察することは可能と思われる。一方、毒性情報は偏りが大きく、特に S1P3 Agonist 活性の高い化合物の情報が少なかった。薬物動態情報も件数が少ないことから、いずれの情報も活用が難しいと思われた。薬物動態、毒性情報については、別の情報源からデータを追加するか、全データを対象にナレッジを抽出し、個々の事例に適用するなど、活用方法を考える必要がある。

表 4. 試験データからの活性、動態、毒性情報の抽出方法

1. PubChem のトップ画面から BioActivity Analysis を選び、BioActivity Summary の Assay-Centric の AID List 欄に S1P3Agonist を収録している 31 件の AID を入力して検索を実施。
2. アッセイの一覧画面から「Compound Summary」の「Add Active」を選択して 288 件の Active 化合物のみを抽出。
3. 抽出した Active 化合物の表示画面から 288 件の CID をダウンロード後、「BioAssay Summary」の「Add Tested」を選択して、Active 化合物を収録している全ての AID (1,418 件) を表示。
4. 1,418 件のアッセイのサマリーをダウンロードし、S1P1 から S1P5 の Agonist 活性、薬物動態、毒性情報を収録しているアッセイを確認して、以下の 161 アッセイを抽出。なお、S1P3 の件数が 31 件から 26 件に減っているのは、EC₅₀ の数値が記載された試験に限定したためである。

活性		サブタイプ		動態			毒性		
試験種	AID数	試験種	AID数	試験種	動物種	AID数	試験種	動物種	AID数
S1P3	26	S1P1	31	AUC	ラット	2	4日毒	ラット	2
		S1P2	7	BA	ラット	7	細胞毒	?	19
		S1P4	13	BA	イヌ	3	遺伝毒	Yeast	1
		S1P5	14	BA	サル	3	遺伝毒	ヒト	2
		計	65	Cmax	ラット	4	血圧	ラット	4
				Cmax	イヌ	1	脈拍	ラット	5
				t1/2	ラット	8	計		33
				t1/2	イヌ	3			
				t1/2	サル	3			
				t1/2	ヒト	2			
				t1/2	?	1			
				計		37			

5. PubChem のトップ画面から BioActivity Analysis を選び BioActivity DataTable に 288 化合物の CID と 161 件の AID を入力して検索を実施し、目的のデータを入手。

表 5. PubChem における S1P3 Agonist の EC₅₀ を有する活性化合物のデータ収録状況

DB	化合物	活性	サブタイプ					動態				毒性					
	S1P3活性	S1P3	S1P1	S1P2	S1P4	S1P5	Cmax	AUC	t1/2	BA	細胞毒	遺伝毒	血圧	脈拍	4日毒	急毒	
PubChem	10nM未満	12	12	6	7	7									3		
	10nM以上100nM未満	25	25				1		1	1					3		
	100nM以上1μM未満	79	74	3	6	20	5		11	10	1	1	1	1			
	1μM以上10μM未満	51	37	4	6	9	2	2	4	3	12	12	2	2	2		
	10μM以上	58	21		14	8					49	47					
	総計	225	169	13	33	44	8	2	16	14	62	60	3	9	2		
Integrity	10nM未満	3	3	2	3	2	2	2	2		1					1	
	10nM以上100nM未満	0															
	100nM以上1μM未満	12	7	3	5	5											
	1μM以上10μM未満	7	3		1	6											
	10μM以上	0															
	総計	22	13	5	9	13	2	2	2		1					1	

Spotfire を用いて選択性の解析を実施した結果を図 3 に示す。我々は計算化学の専門家ではなく、この解析結果を考察することは差し控えたい。また計算化学の専門家の方々にとっては EC₅₀ で解析することに何の意味があるのかと思われるかもしれない。確かに、文献をキュレートして得た EC₅₀ の数値ではばらつきが大きく意味が乏しいケースもあるかもしれないが、PubChem には数千、数万を超える化合物を単一のプロトコルでスクリーニングしている事例も多い。そのような場合は、EC₅₀ であっても十分に意味のある解析ができると思われる。今回の事例においても 8 試験は 1 万以上の化合物を試験しており、最も多いもので 22 万弱の化合物をスクリーニングしていた。また、1 万を超える化合物を試験しているアッセイは S1P5 を除く 4 つのターゲットについて実施されていた。

今回、紹介した事例はベストシナリオであり、全てのケースにおいて今回のように必要なデータがそろっているとは到底思えない。しかし、PubChem は確実にそのターゲット数とデータ量を日々拡大している。使えなかったデータが発想の転換や、データ量の増加により利用できるようになることもあることから、我々が行っているように PubChem に収録されているデータの全体像を定期的に把握しておくことは重要である。

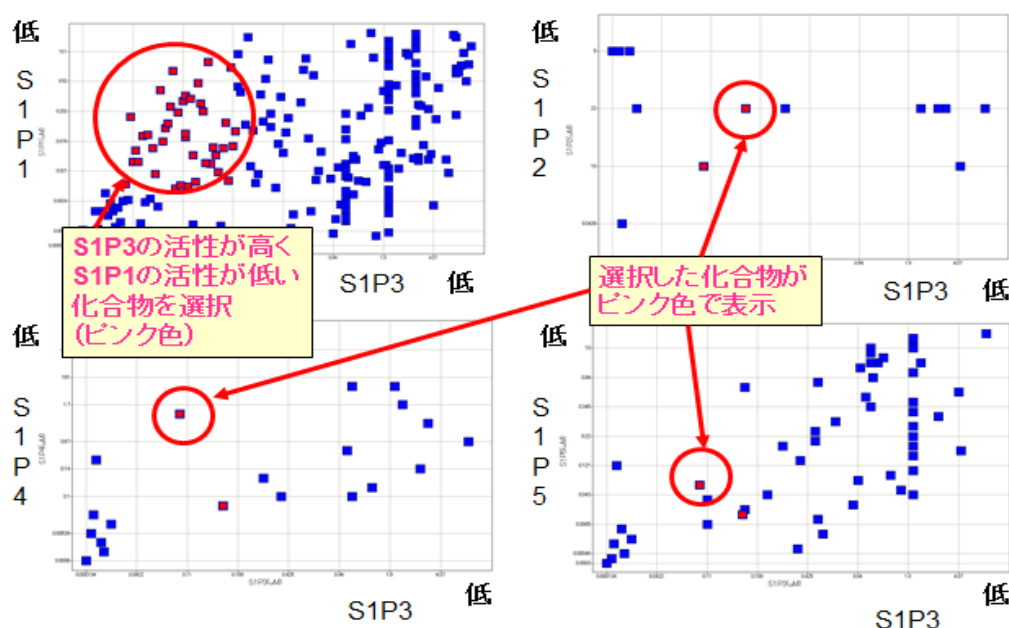


図 3. PubChem のデータを用いた Spotfire による S1P3 Agonist の解析例

4. 有料データベースの有用性

多くの製薬企業ですでに利用されている既存の有料データベースにも有益なファクト情報が数多く収録されている。しかし、そのデータをマクロ的に有効活用しているケースは少ない。特に有用と思われる PharmaPendium と Reaxys について、その概要の説明と活用方法を提案する。

PharmaPendium は欧米で上市された医薬品について、毒性、副作用、薬物動態情報を収録しているデータベースである。主な出典は、欧米の承認申請情報である。非臨床における毒性および臨床、市販後における副作用が収録されており、動物種ごとに整理することも可能である。また薬物動態情報は各試験ごとにパラメータ単位で数値情報を収録している。PharmaPendium のデータを用いることで、PubChem にはあまり収録されていない慢性毒性とヒトにおける副作用の情報を補うことができ、ヒトの副作用の予測や動物における毒性のヒトへの外挿性評価などに利用できるかもしれない。また、薬物動態情報は、同じ化合物における動物とヒトの情報を入手可能なことから、例えばラットからヒトへの動態の予測の精度を高めるといったことなどに活用できるとと思われる。

Reaxys は合成方法を調べるときに便利で合成研究者はよく利用しているが、実は実測物性を収録している世界最大のデータベースでもある。同じ化合物の物性であっても、ことなる論文ご

とに試験条件と実測物性値が収録されていることから、その化合物のより正確な物性値を把握することができる。この実測物性値を用いて物性値の予測精度を向上することが可能と思われる。

このように既存の有料データベースにも有益な情報が大量に収録されており、これらを組み合わせ、補い合うことで目的ごとに最適な解析データを作ることが可能となる。

【PharmaPendium の概要】

- ・欧米で承認された薬物（約 4,000 件）の安全性、薬物動態に関するデータベース。
- ・承認申請情報（米国:1992 年以降、欧州：1995 年以降）、添付文書、RTECS、Meyler's 副作用大辞典、AERS（市販後調査）からデータを抽出。
- ・約 4,000 件の医薬品の *in vivo* 毒性試験、臨床試験における約 17 万件の毒性データおよび約 75 万件の副作用データを収録。
- ・約 2,100 件の医薬品の動物およびヒトにおける約 100 万件の薬物動態データを収録。

【Reaxys の概要】

- ・1771 年以降の文献、ハンドブック、特許から反応（3,280 万件以上）および化合物情報（2,000 万化合物）を収録した世界最大級の反応データベース。
- ・おおよそ 60 種類の実測物性を収録（収録している主な実測物性値を以下に記載）。
 - 電気的および磁気的性質（比誘電率、静電誘電率）
 - 電気化学的作用（解離係数、プロトン親和力）
 - 多成分系データ（オクタノール水分配率、共沸点）
 - 光学的性質（旋光度、屈折率）
 - 安全性データ（引火点）
 - 物理および機械的性質（表面張力、圧縮率）
 - スペクトルデータ（NMR、MS）
 - 凝集状態（結晶、融点）
 - 構造およびエネルギーパラメータ（双極子モーメント）
 - 熱力学的物性（燃焼エンタルピー）
 - 輸送現象（粘性率）
- ・実測物性値は測定条件ごとに収録しており、同じ化合物でも複数の情報源からデータを収録。

5. 計算化学の研究者とインフォプロとの協業

PubChem に収録されている情報は膨大であり、そのすべてをダウンロードすることは効率的ではない。目的ごとに必要なデータのみをダウンロードし、最適なデータに整形する必要がある。また、データの整形においても、キーワードや分類の付与、統制が必要となり、インフォプロの持っている検索やインデキシングの技術、ノウハウが生きてくるケースも少なくないと思われる。また、PubChem に収録されているデータのみでは最適なデータとはいえない場合もある。そのような場合は、世の中にある有料、無料のデータベースから必要な情報を抽出し統合することで、最適なデータを作ることができる場合もある。我々インフォプロは、表 6 に示すような知識・ノウハウを持っており、情報が溢れる今こそ、情報を効率よく収集し、最適なデータに加工するインフォプロの力を活用していただきたいと思う。

表 6. インフォプロの持っているスキル

- ・情報収集に必要な幅広い情報源とその質に関する知識
- ・情報の収集方法に関する知識・技術
- ・データベースに関する各種知識・検索技術
- ・検索技術を用いたデータマイニング
- ・ダウンロードしたデータの加工技術
- ・マクロ的な解析に関するノウハウ
- ・情報活用に関する知識・ノウハウ

6. おわりに

一昔前まで、化合物の構造式と活性情報は最高の企業秘密であり、PubChem のようなデータベースを無料で利用できることなど想像もできなかった。開発中の化合物の詳細な毒性データといったネガティブな情報が公開される時代も遠くないかもしれない。日々新たな情報が公開される中、さまざまな情報源の創薬への有用性をマクロ的な視点で解析し、その有用性を研究員に発信することはインフォプロの大きな仕事の1つである。また我々インフォプロは今までのように公開された情報の活用のみではなく、創薬やヒトへのリスクを評価するために重要と思われるデータベースの作成にも積極的に関与しようと企画中である。低分子化合物の開発は成功確率が悪く、抗体など生物製剤への投資の割合が多くなりつつあるが、低分子化合物が創薬の世界からなくなることはないだろう。医薬品において低分子化合物は長い歴史がある。今まで合成してきた大量の化合物のファクトデータと先人達から受け継がれてきた各種ナレッジをうまく融合できれば、新しい可能性が見えてくるのではないだろうか。また、ナレッジの活用には、暗黙知化しているナレッジの表出と蓄積、共有が必要であるが、実験の傍らに研究員ができるような仕事ではない。研究者をサポートするインフォプロがナレッジを蓄積、活用する仕組みを構築していくことが望まれる。

謝辞

本稿の執筆にあたり、情報の解析およびデータのダウンロードにご尽力いただきました武田薬品工業の大倉政宏様、杉浦歩様とアクセルリス株式会社様に心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 小島史照ほか：薬学図書館, 52(2) 156-162, 2007.
- 2) 小島史照ほか：薬学図書館, 58(2), 2013, in press.

//// SAR Presentation Award ////

< SAR Presentation Award について >

「SAR Presentation Award」は、構造活性相関シンポジウムにおける若手研究者の発表を奨励し、構造活性相関研究の発展を促進するため、2010 年度に創設された。2012 年度からは、正式名称を「構造活性相関シンポジウム優秀発表賞」（英語表記 SAR Presentation Award）と定め、対象をすべての若手の口頭発表に拡大し実施している。

< 2012 年度選考結果について >

本年度常任幹事会にて、資格対象者の拡大ならびに選考方法の見直しが検討され、従来の応募方式を改め、2012 年度シンポジウムより、一般講演（口頭発表）のうち 45 歳以下の発表者（登壇者）による講演すべてを審査対象とすることとした。これに伴い、Award 応募講演の発表者に提出が義務づけられていた論文概要の提出、および、これに基づく事前審査を廃止した。受賞者の選考は、別途定めた評価基準に基づいて、審査対象講演ごとに座長および事前に指名された複数の審査員（ただし、審査員が共著者となっている発表の審査はしない）の評価結果をもとに、第 3 回常任幹事会に合わせて開催された選考会議にて協議の結果、審査員の評点（平均得点）が最も高かった上位の 2 名の発表者に対する授賞を決定した。

2012 年度構造活性相関シンポジウム優秀発表賞

若杉昌輝氏（北里大学大学院薬学研究科）
寺師玄記氏（北里大学薬学部）

受賞者の発表は本ニュースレターにおける誌上発表とし、受賞者には別途部会長名で授賞通知を送付するとともに受賞の諾否を確認し、表彰状と副賞（図書券）を贈呈した。なお、審査にあたっての観点と評価基準を以下に付す。

審査の観点と評価基準

- a. 講演要旨との関係 （講演要旨は発表内容を反映して適切に作成されているか）（5,4,3,2,1）
- b. 講演資料について （スライドは専門領域の異なる参加者にも分り易く、見易く、かつ発表時間に見合って適切に作成されているか）（5,4,3,2,1）
- c. 発表について（1）研究のねらい （研究の背景と目的、先行研究との関係、研究の新規性あるいは有用性が明確になっているか）（5,4,3,2,1）
- d. 発表について（2）論理構成の合理性 （研究方法が適切であるか。適切な文献資料、データに基づいて議論が進められているか。考察・結論は妥当か）（5,4,3,2,1）
- e. 質疑応答について （質問等に対し、的確な応答・議論がなされたか。活発な議論がなされたか）（5,4,3,2,1）
- f. 総合評価 （a.～e. を総合的に評価する）（5,4,3,2,1）

（5：大変優れている 4：優れている 3：良い（標準的） 2：改善が必要である 1：大いに改善が必要である）

2012 年度審査員（50 音順、敬称略）

赤松 美紀、飯島 洋、大田 雅照、岡田 孝、粕谷 敦、久保寺 英夫、清水 良、竹田一志鷹 真由子、中馬 寛、中川 好秋、中山 章、西谷 潔、広野 修一、本間 光貴、山下 富義、横山 祐作

< 受賞者コメント >

KO13

氏 名 若杉昌輝 (わかすぎ まさき)

所 属 北里大学大学院薬学研究科

演 題 ヒト酸性キチナーゼを標的とした新規喘息治療薬開発を目指したイン・シリコ創薬研究

この度、第40回構造活性相関シンポジウムにおきまして、栄えある優秀発表賞を受賞できたことを大変光栄に存じます。これも広野修一教授、そして直接の指導教員である合田浩明准教授をはじめ、日頃から熱心にご指導頂いた先生方や研究員の皆様のお陰であると深く感謝致しております。また、酵素アッセイ系を用いて化合物の阻害活性測定を行っていただいた塩見和朗教授、山本剛博士にこの場をお借りして御礼申し上げます。我々は新規喘息治療薬の設計を目指し、本研究で考案した多段階イン・シリコスクリーニング手順と結合様式解析手順を用いて *hAMCase* を阻害する新規リード化合物の発見と結合様式モデルの構築を行いました。その結果、非常に高いヒット率 (30.4%) で7個のリード候補化合物を発見し、その候補化合物の結合様式モデルを構築することができました。今後は、得られた結合様式に基づいたイン・シリコ構造最適化を行う予定であります。今回の受賞を励みにして、これからも精進を重ねて研究を遂行していきたいと思っております。最後になりますが、日本薬学会構造活性相関部会の諸先生方に深く感謝申し上げます。

KO14

氏 名 寺師玄記 (てらし げんき)

所 属 北里大学薬学部

演 題 タンパク質立体構造データベースに対する高速類似部分構造検索法の開発

このたびは、構造活性相関シンポジウム優秀発表賞という評価をいただき、審査にあたられた先生方ならびに日本薬学会構造活性相関部会の先生方に厚く御礼申し上げます。本研究のご指導を賜りました竹田一志鷹真由子教授、ならびに共同研究者の渋谷哲朗先生に心より御礼申し上げます。本研究で発表した手法は、大量な座標情報から高速にかつ簡便に類似部分構造を検索することを目的として開発されました。近年実験によるタンパク質構造解析法の技術革新により、タンパク質立体構造の情報は日々増大しております。本研究の手法によって、研究者が着目するタンパク質の三次元構造と類似した構造を短時間で網羅的に検索することが可能となりました。今後、タンパク質の三次元構造と機能の関係を研究する際に有用な手法となると期待されます。今回頂いた賞を励みにして、今後も一層の研究に励んでいきたいと考えております。この度は本当にありがとうございました。

< 受賞発表要旨 >

次頁以降に、優秀発表賞の要旨を掲載する。

KO13

ヒト酸性キチナーゼを標的とした新規喘息治療薬 開発を目指したイン・シリコ創薬研究

(北里大¹、北里生命科学研究²)

○ 若杉昌輝¹、合田浩明¹、廣瀬友靖²、菅原章公²、
山本剛²、塩見和朗²、砂塚敏明²、大村智²、広野修一¹

1. 背景と目的

キチナーゼは、N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc) が β -1,4 結合で直鎖状に連なったアミノ糖のポリマーであり、キチンの主鎖ポリマーの β -1,4 結合を切断することでキチンを小さなオリゴマーに分解する酵素である。このキチナーゼは、昆虫、線虫、真菌、細菌、植物からヒトを含むほ乳類まで幅広く分布している^{1),2),3)}。無脊椎動物にとっては、脱皮やふ化課程に利用され、微生物においては細胞壁の形態形成やキチンを分解資化するために利用されていると考えられている。一方、ヒトなどのほ乳類では、基質となるキチンを持たないため、ヒトのキチナーゼはキチンを構成成分とする病原体に対する防御機構に働くと考えられていた。しかし、2004年に喘息モデルマウスと喘息症患者の肺において酸性キチナーゼが大量に発現していること、およびキチナーゼ阻害剤が喘息モデルマウスの炎症を緩和できることが報告された⁴⁾。これにより、ヒトの酸性キチナーゼ (hAMCase) が喘息症に関与していることが示唆され、hAMCase を阻害する化合物は、新規な喘息治療薬となる可能性があると考えられている。

これまでに、強いキチナーゼ阻害活性を有する化合物として Allosamidin⁵⁾、Argadin⁶⁾、および Argifin⁷⁾ の3つの天然物が報告されており、キチナーゼ研究によく用いられている。しかし、Allosamidin は複雑な糖構造を有する化合物で、その全合成および誘導体合成は非常に難しいことが知られている。また、argadin および argifin は合成が比較的容易なペプチド性化合物ではあるが、その構造は体内への吸収のような ADME に関して大変不利である。したがって、これら3つの天然物に基づいた創薬研究は非常に困難である。

そこで我々は、イン・シリコ創薬技術を利用して、創薬研究のためのリード化合物が有すべき指標として知られている Oprea's スコア⁸⁾ を満足する新規 hAMCase 阻害剤の探索を行った。さらに我々は、分子ドッキング計算に基づいて、ヒッ

ト化合物と hAMCase の結合様式解析を行った。

2. 方法

2.1 分子ドッキング計算に用いる蛋白質構造の準備

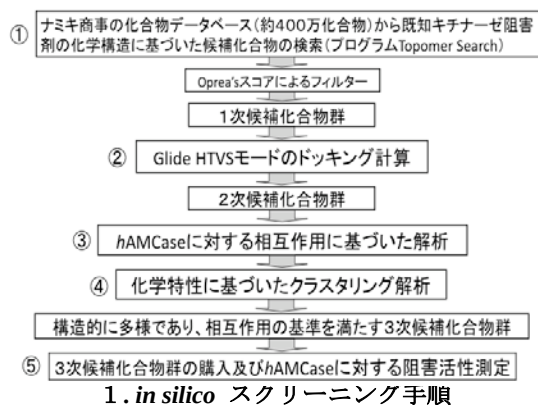
研究開始当初、Protein Data Bank (PDB) には hAMCase の立体構造として 3FY1 と 3FXY の二つが登録されていた。3FY1 には、Methylallosamidin との複合体構造 (ホロ構造) として二つの座標 (A 鎖と B 鎖)、3FXY にはリガンド非結合型構造 (アポ構造) として四つの座標 (A 鎖、B 鎖、C 鎖、D 鎖) が含まれていた¹¹⁾。そこで、全6個の結晶構造の活性部位周辺のアミノ酸残基に関する RMSD を計算することで、鍵穴構造に関するクラスター解析を行った。これにより分子ドッキング計算に用いる hAMCase の代表構造を決定した。

2.2 イン・シリコスクリーニング

本研究で用いた、多段階イン・シリコスクリーニング手順を図1に示す。まず、プログラム Topomer Search を用いて既知キチナーゼ阻害剤中の注目した部分構造とよく似た構造をもつ化合物群をナミキ化合物データベース (約 400 万化合物) から検索し、さらに Oprea's スコアに関するフィルターをかけることで、一次候補化合物群を抽出した。

次に、プログラム Ligprep により一次候補化合物群の立体構造を発生させた後、ドッキングプログラム Glide の HTVS モードを用いて、hAMCase の代表鍵穴構造に対する高速ドッキング計算を行った。その結果、HTVS モード Glide スコアが上位の 500 化合物を二次候補化合物群として選択した。

最後に、より精密な SP モードによるドッキング計算、および化学特性に関するクラスター解析を行うことで、購入すべき化合物を選別した。ここでは、まず、配座生成プログラム Confgen を用いて得られた各化合物の配座集団を hAMCase の



代表構造に対してドッキングさせ、各化合物についてSPモードGlideスコアが最良のポーズを観察した。このとき、hAMCaseの触媒残基であるE140、もしくはD138と水素結合を形成しており、さらに、hAMCaseの活性中心にある6残基(W99, D138, E140, Y212, Y213, およびW360)のうち2残基以上と水素結合を形成している化合物を代表二次候補化合物群として抽出した。次に、プログラムCanvasを用いて代表二次候補化合物群の化学特性に関するクラスター解析を行った。そして、化合物間の距離を表す指標であるMerge Distanceに基づいて、代表2次候補化合物群のグループ分けを行い、各グループから最も中心に近い化合物をそのグループの代表化合物とする。これにより、少数の化合物で、化合物空間をなるべく広く探索出来るようになる。最終的に各グループの代表構造を3次候補化合物群として選択した。この3次候補化合物群の化合物については実際に購入し、hAMCaseに対する阻害活性値(IC₅₀値)を測定した。

2.3 hAMCase に対するヒット化合物の結合様式解析

最初に、各ヒット化合物について、当研究室で開発された自動立体配座解析プログラムCAMDAS⁹⁾による配座解析を行った。まず、ディスタンスジオメトリー法により全10個の初期配座を発生させた。このように複数の初期配座を生成させることにより、広範囲な立体配座空間をサンプリングすることができるようになる。続いて、全10個の各初期配座について、温度:1200K、積分タイムステップ:1fsでの分子動力学計算を1ns行った。ここでは、100ステップごとに立体配座をサンプリングした。そして、分子動力学計算後、サンプリングされた立体配座のエネルギー極

小化計算、およびあらかじめ指定した二面角に関するクラスター解析を行った。エネルギー極小化計算での収束条件は0.05kcal/molÅとした。また、立体配座のクラスター解析では、二面角の値が30°以上異なる時に、異なる立体配座とみなすことにした。最終的に、最安定配座より12kcal/mol以内のエネルギーを有する立体配座集団を抽出し、次の分子ドッキング計算で用いることにした。

次に、精密なGlide SPモードを用いて、CAMDASにより得られた配座集団のhAMCaseの代表構造に対するドッキング計算を行った。そして得られたSPモードのGlideスコアのトップポーズを選択することでhAMCaseに対するヒット化合物の結合様式モデルとした。

3. 結果と考察

3.1 hAMCase の代表構造の選択

PDBに登録されていたhAMCaseに関する全6個の結晶構造(PDB ID: 3FY1 A-B鎖, PDB ID: 3FX1 A-D鎖)を用いて、活性部位周辺の全47残基に関するRMSDマトリックスを作成し、鍵穴構造に関するクラスタリングを行った。そして、RMSD値が0.6Åの基準で選択される各クラスターの中から中心構造を1つずつ選択することで、2つの代表構造(3FY1のB鎖、3FX1のC鎖)を決定した。

3.2 イン・シリコスクリーニングおよびhAMCase 阻害活性測定によるヒット化合物の同定

本研究では、化合物検索プログラムTopomer Searchで用いるクエリーとして、既知キチナーゼ阻害剤argifinの(methylamino)(3-methylureido)methaniminium原子団(図2)を用いることにした。これは、これまでに報告されているargifinと各種キチナーゼの複合体結晶構造(PDB ID: 1h0i)において、この原子団がキチナーゼの活性中心にあるアミノ酸残基と必ず水素結合を形成していたからである。それゆえ、この原子団によく似た原子団を含む化合物は、高い確率でhAMCaseに結合すると考えることができる。そこで、ナミキ化合物データベース(約400万化合物)から、図2の原子団とのtopomerにおけるsimilarity距離が185以下(デフォルト値)の原子団をもつ化合物を検索し、続いてOprea'sスコアを満足する化合物を選択したところ、一次候補化合物群として2529化合物を抽出できた。

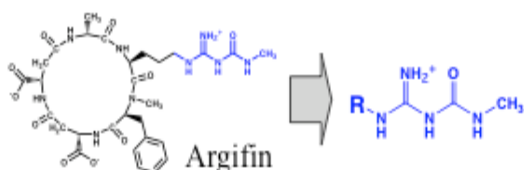


図2. 化合物検索に用いた argifin に基づくクエリー構造

次に、ドッキングプログラム Glide の HTVS モードを用いた高速ドッキング計算を行った。ここでは、まず、Glide の HTVS モードの有用性を確認するために、最近ファイザーにより報告された IC_{50} 値既知の低分子量 *hAMCase* 阻害剤について HTVS モードのドッキング計算を行い、HTVS モードの Glide スコアと IC_{50} 値との間の相関解析を行った。その結果、得られた Glide スコアと IC_{50} 値との間にある程度の相関があることを確認した。これにより、HTVS モードの Glide スコアの上位化合物を選択することで、一次候補化合物群の化合物から *hAMCase* に対して強い阻害活性を有すると思われる化合物を素早く選択できそうであることがわかった。実際には、一次候補化合物群 2529 化合物から、Glide スコアが上位の 500 化合物を二次候補化合物群として選択した。さらに、SP モードによる精密分子ドッキング計算を行い、そのトップポーズを観察したところ、500 個中 301 個の化合物が、*hAMCase* の活性中心にあるアミノ酸残基 (W99, D138, E140, Y212, Y213, および W360) の内 2 残基以上と水素結合を形成できそうであることが示唆された。これにより、代表二次候補化合物として 301 化合物を抽出した。さらに、化学構造に関するクラスター解析を行い、Merge Distance が $0.6\text{\AA}$ の基準でグループ分けしたところ、代表二次候補化合物群 301 化合物を全 23 グループに分類することができた。そして、各グループから最も中心に近い化合物を選択することで、23 個の三次候補化合物を抽出した。以上の結果より、実際に購入し、阻害活性を測定する三次候補化合物群として 23 化合物を選択した。

最後に、これら 23 化合物について *hAMCase* に対する阻害活性測定を行った。その結果、 IC_{50} 値で $100\mu\text{M}$ 以下の強い *hAMCase* 阻害活性を有する 7 個のヒット化合物を同定することができた (図3)。これらのヒット化合物は、最近ファイザーにより報告された低分子量 *hAMCase* 阻害剤の構造とは異なっており、我々は新規な骨格を有するリードライクな低分子量 *hAMCase* 阻害剤を発見できたと言える。また、本研究でのヒット率は

30.4%であり、この値は通常のインシリコスクリーニングで得られるヒット率 5~10% よりも、高かった。このことは、我々が構築した多段階インシリコスクリーニング手順が非常に有効であることを示している。

3.3 *hAMCase* に対するヒット化合物の結合様式解析

ここでは、まず、我々の解析手順が既に報告されていた allosamidin-*hAMCase* 複合体 X 線結晶構造における結合様式を再現できるかどうか確認した。すると、位置に関する RMSD は $1.22\text{\AA}$ 、位置に関する RMSD は $1.09\text{\AA}$ であり、共に値が $2\text{\AA}$ 以内であった。このことは、我々の解析手順が allosamidin-*hAMCase* 複合体 X 線結晶構造をよく再現できることを示している。そこで、この解析手順を用いて 7 個のヒット化合物の結合様式解析を行った。その結果を図4に示す。*hAMCase* に対して強い阻害活性を示すヒット化合物①と②は、図3で示すクエリーに相当する原子団が触媒残基である E140 やその周辺の W99、D213 と水素結合を形成することが観察された。さらにベンゼン環やヘテロ環が W360 と π - π 相互作用を形成し、F58、Y27、W360、および Y267 からなる疎水性結合部位とうまく相互作用することが観察

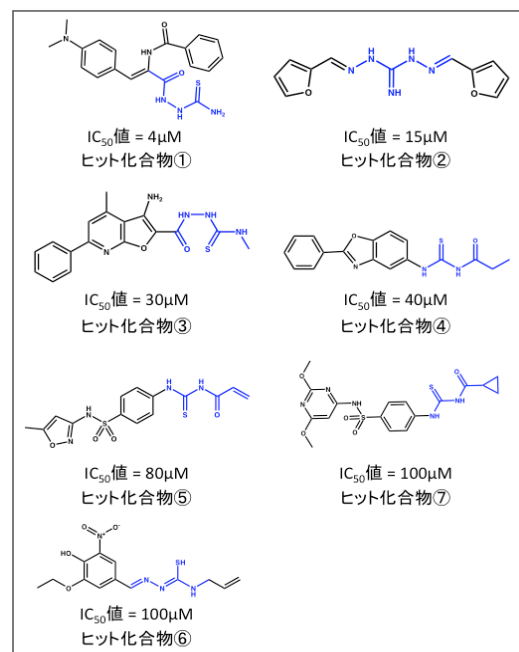


図3. *hAMCase* 阻害活性を有する 7 個のヒット化合物の化学構造と阻害活性値 (IC_{50} 値)

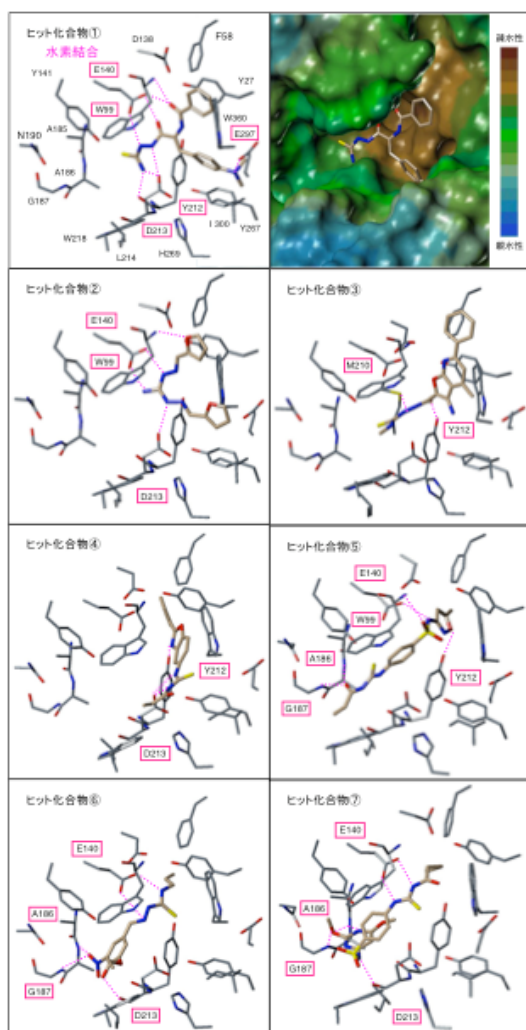


図 4. 結合様式解析で得られた 7 個のヒット化合物の *hAMCase* に対する結合様式と結合部位における疎水性部位

された。また、ヒット化合物③と④は E140 との水素結合は形成しないが、多環芳香族ヘテロ環 (furo[2,3-b]pyridine や benzo[d]oxazole) が W360 と強く π - π 相互作用を形成することで強い阻害活性を示したと考えられる。したがって、触媒残基である E140 や W99、D213 との水素結合を数多く形成し、さらに疎水性結合部位においては W360 と π - π 相互作用を形成するような化合物が、hAMCase に対して強い阻害活性を有すると予想される。一方、阻害活性が弱かったヒット化合物⑥と⑦のベンゼン環は、疎水性結合部位ではなく、W99 と W218 の間でうまく π - π 相互作用を形成することが示唆された。したがって、この結合部位も重要な相互作用ポイントであると考えられる。

そのため、W99 や W218 との付加的なファンデルワールス相互作用や A186、G187 との付加的な水素結合を形成するような化合物にヒット化合物①や②をデザインすることができれば、さらに強い阻害活性を示す阻害剤になると考えられる。そこで今後、これらの情報を考慮し、得られたヒット化合物①や②の *hAMCase* に対する結合様式に基づいた構造最適化を行う予定である。

4. 結論

我々は、*hAMCase* に対する新規喘息治療薬開発に有用なリードライク化合物を同定するために *in-silico* 創薬技術を用いた多段階スクリーニングと *hAMCase* のアッセイ系による阻害活性測定を行った。その結果、多段階スクリーニングにより選別した 23 化合物のうち、 IC_{50} 値で $100\mu M$ 以上の阻害活性を有する 7 個のヒット化合物を同定することができた。本研究でのヒット率は 30.4%であり、通常のインシリコスクリーニングに比べ非常に高い精度を示すことができた。

さらに、我々は本研究で確立した結合様式解析手順により、*hAMCase* に対するヒット化合物の結合様式モデルを構築することができた。そして、この結合様式モデルから *hAMCase* に対して阻害活性を示す 3 次元ファーマコフォア情報を得ることができた。

5. 参考文献

- 1) Kasprzewska A., Mol. Biol. Lett., 8, 809-824, 2003
- 2) G. Herma Renkema., et al., J. Bio. Chem., 270, 2198-2202, 1995
- 3) Rolf G. Boot., et al., J. Biol. Chem., 276, 6770-6778, 2001
- 4) Zhu, Z., et al., J. A. Science 2004, 304, 1678–1682.
- 5) Arai N., et al., Chem Pharm Bull, 48, 1442–1446, 2000
- 6) Omura S., et al., J. Antibiot., 53, 603-608, 2000
- 7) Gustav Vaaje-Kolstad., et al., J. Biol. Chem., 279, 3612-3619, 2004
- 8) Hann, M. M., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 8, 255–263, 2004
- 9) Andrea M. Olland., et al., PROTEIN SCIENCE, 18 569—578, 2009
- 10) Tsujishita H., et al., J. Comput. Aid. Mol. Des., 11, 305-315, 1997
- 11) Derek C. Cole., et al., J. Med. Chem., 53 (16), 6122–6128, 2010

KO14

タンパク質立体構造データベースに対する 高速類似部分構造検索法の開発

(北里大薬¹、東大医科研²)

○寺師玄記¹、渋谷哲朗²、竹田一志鷹真由子¹

1.1 序論

あるタンパク質の機能を推定する際、まずそのタンパク質と類似したタンパク質を検索する方法が多く用いられる。その際の「類似」とは、「アミノ酸配列の類似」と「タンパク質立体構造の類似」の二つがある。類似したタンパク質の検索において、一般的には BLAST, PSI-BLAST に代表されるアミノ酸配列を用いたアミノ酸配列データベースに対する検索が行われる。その理由として、三次元座標を直接用いるよりも計算速度が高速であり、高い検索能力を持ち、多くのデータ数を扱える、というものが挙げられる。しかしながら、アミノ酸配列の類似性が低いにも関わらずタンパク質の三次元構造が類似し、かつタンパク質の機能が類似している例が報告されている。このような場合、アミノ酸配列による検索手法では類似したタンパク質を検索することが困難である。その一方で、タンパク質の座標情報を用いてタンパク質の座標データベース (PDB や SCOP など) に対する検索は、扱う座標数が多く計算コストがかかるという問題点がある。

そこで我々は、任意のタンパク質の三次元座標を問い合わせ情報として巨大座標データベース (タンパク質の Ca 座標数が 2 千万以上) に対し高速に類似した部分構造検索する手法開発を目的とした。

2. 方法

2.1 定義

本研究では、タンパク質立体構造の類似度を Root Mean Square Deviation (RMSD) と定義した。ここで、データベース中の任意の部分構造を $S = (s_1, s_2, s_3, \dots, s_n)$ とし、問合せに使用する座標を $Q = (q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$ 、 q の座標の数を n とすると、以下の式(1)の値が最も小さくなる回転マトリクス (R) と平行移動ベクトル (v) を計算したときの式(1)の値が RMSD 値である。

$$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |s_i - (R \cdot q_i + v)|^2} \quad (1)$$

本研究の目的は、座標データベースから類似した部分構造を全て検索する事である。従って、本研究の課題は、問合せ構造 Q と、任意の RMSD の閾値 c 以下の RMSD 値を満たす部分構造 S を全て検索し、式(1)の計算を行う事である。

2.2 Index の作成

我々は、式(1)で定義される RMSD 値を計算する前にデータベース中の部分構造すべてに検索用の Index を付けることにした。部分構造 S_i を 6 つに分割し、それぞれを構造フラグメント $S_{i,1}, S_{i,2}, S_{i,3}, S_{i,4}, S_{i,5}, S_{i,6}$ とした。 i はデータベース中の場所を意味する。このそれぞれの構造フラグメントの重心から部分構造 S_i を 15 のパラメーターで表現した。この Index を使い、以下に示す Lower bound から RMSD が閾値以下の可能性があるものを先に検索する。

2.3 RMSD の下限(Lower bound)

Index の作成で計算された 15 のパラメーターと問合せ構造 Q の 15 のパラメーターから、必ず RMSD よりも小さい値を算出する関数を開発した。この時に計算される値は、RMSD の下限値(LB: Lower bound)である。関数の詳細は文献[1]に記載されている。この LB の値からデータベース中の部分構造 S_i と問合せ構造 Q の間の RMSD に関して式(2)の不等式が成り立つ。

$$RMSD(S_i, Q) \geq LB_i \quad (2)$$

式(2)より任意の閾値 c よりも大きな LB_i を持つ部分構造 S_i に関しては、RMSD が必ず c よりも大きい。すなわちデータベース中のすべての部分構造に対して RMSD の計算を行う前に、 $LB_i > c$ の部分構造 S_i は RMSD 計算から除外することができる。

3.2 SCOP データベースによる検索速度の検証

ドメインデータベース SCOP release 1.75 (SCOP1.75)を用いて検証を行った。SCOP1.75には約11万ドメインが登録されており、約2000万のC α 座標が登録されている。ランダムに選んだ100ドメインを問い合わせ構造とし、RMSDの閾値を1.0Åに固定し、問合せ座標の長さを10~200で検索を行った。本研究で開発された手法をLB3D、比較対象として、SCOP1.75中のすべての部分構造に対してRMSDの計算を行うNaïveを設定した。

結果をFigure 1に示す。横軸に問い合わせ構造の座標数、縦軸にデータベース中の100万部分構造の検索にかかった時間の平均値を対数目盛で示した。注意すべき点として、LB3D、NaïveどちらもRMSDが1.0Å以下の部分構造を全て検索しており検索速度は違うが検索結果は同じである。

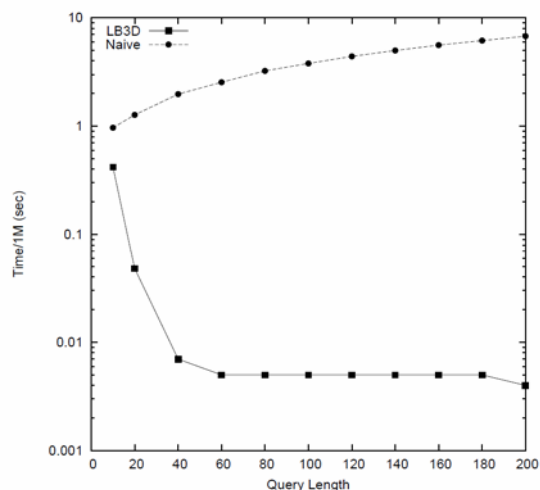


Figure 1. SCOP1.75 に対する検索速度の比較

SCOP1.75 に対する検索の結果から、Naïve の計算速度について、問合せ構造の座標数が増えるにしたがって、検索速度が低下している。一方 LB3D はその逆で、問合せ構造の座標数が増加するほど検索速度が速くなっている。これは、LB によるフィルタリングが、問合せ構造の座標数が多いほど効果的に働いていることを示している。

3.2 検索の実施例

Helix-turn-helix の構造モチーフを持つ Calcium-binding protein (PDBID: 2lap)の残基番号107-126 の20残基を問い合わせ構造とし、SCOP1.75 に対して検索を行った。RMSD の閾値は2.0Åとした。データベースの読み込みから計算結果の出力までの実計算時間は7.6sec、ファイルの入出力時間を除く計算時間は4.2secであった。RMSD $\leq$ 2.0Åの部分構造が1009個検索された。検索結果の一部をFigure 3に示す。検索された

SCOPID d2ggmb1 と d1g33a は類似した部分構造が Calcium binding site であった。このように全体の構造が異なっても、部分構造が類似しているタンパク質を高速に検索することが可能である。またアミノ酸配列検索では使用することが難しい20残基の部分構造でも、確実に類似構造を検索することが可能である。

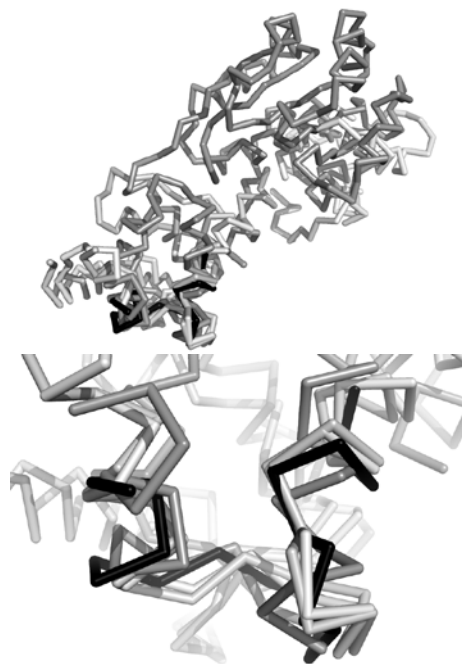


Figure 3. 2lap(Black)を問い合わせ構造にした検索結果 (上: 全体図。下: 部分構造の拡大図)

SCOPID: d2ggmb1 RMSD=0.66, White
SCOPID: d1g33a_ RMSD=1.00, Gray
SCOPID: d1xxhg2 RMSD=2.00, Dark gray

4. 結論

本研究で開発された部分構造検索法は、RMSD の下限値を使用し座標を問合せとする高速検索法である。データベース中のすべての部分構造に対して RMSD を計算する手法(Naïve)と比較して2.3~1536倍高速に検索可能であることが示された。今後 PDB に登録される情報が増大するに従い、本研究の高速部分構造検索法がタンパク質構造解析に有用な手法となると期待される。

文献

[1] Terashi, G., Shibuya, T. & Takeda-Shitaka, M. LB3D: A Protein Three-Dimensional Substructure Search Program Based on the Lower Bound of a Root Mean Square Deviation Value. *J Comput Biol* **19**, 493-503 (2012).

///// Activities /////

第9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開催報告

第9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
実行委員長 赤松美紀

第9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が2012年9月21-24日、中華人民共和国、桂林市で開催されました。中国医学科学院薬物研究所・徐柏玲教授（中国側）および私（日本側）が実行委員長を務めさせていただきました。残念なことに、開催の数日前に領土を巡る問題で中国各地において反日デモが起こり、当初日本側からは学生6名を含む23名が参加予定でしたが、参加者の所属会社、大学などで中国渡航を自粛するよう注意喚起が行われた結果、7名が参加を取りやめる事態となりました（実際の参加者は学生3名を含む16名）。しかし、中国の先生方の御配慮で、何の問題もなくシンポジウムは成功裡に終了しました。実行委員長の徐柏玲教授はもとより、シンポジウムの準備、運営に携わってくださった中国の先生方は大変に御心配になり、御苦勞されたことと思います。お世話になりましたことに心より御礼を申し上げます。また、開催に当たり、資金の御援助をいただきました日本薬学会およびAFMC（アジア医薬化学連合）、ならびに参加者の皆様に感謝いたします。

総参加者数72名、招待講演1件、若手の育成も図るという開催趣旨に基づき、学生2名の口頭発表を含む16件の口頭発表、21件のポスター発表が行われ、活発な議論が交わされました。今年は構造活性相関手法の創始者であるCorwin Hansch博士（アメリカ合衆国ボモナ大学名誉教授）および藤田稔夫博士（京都大学名誉教授）の最初の論文からちょうど50周年の年に当たります。Hansch博士は残念ながら一昨年、他界されましたが、藤田博士はこの分野で現在も活躍されていることから、藤田博士を御招待し、構造活性相関手法の基礎、この手法を用いた医薬品の開発成功例、新しい解釈・その応用について御講演いただきました。招待講演以外の講演は討論主題を反映して、薬物の構造活性相関・分子設計および合成・薬物代謝・天然生理活性物質など多岐にわたっており、今後の薬物の分子設計に関する指針が得られました。

日中合同シンポジウムの中国側の創始者の一人である中国医学科学院薬物研究所・郭宗儒教授がオープニングセレモニーで、このシンポジウムは講演などの学術的な交流のみならず、バンケット、エクスカージョンなどにおける日中科学者同士の交流が大切であり、その中での議論から、ドラッグデザインに関する新しい知見が生まれると言われたことが、印象的でした。政治における問題とは関係なく、今後もこのシンポジウムが日中間の親交を深める良い機会となり、科学の発展に寄与することを切に希望しています。

次回の日中合同シンポジウムは2015年に日本で開催予定ですので、皆様の御参加をよろしくお願い申し上げます。

///// Activities /////

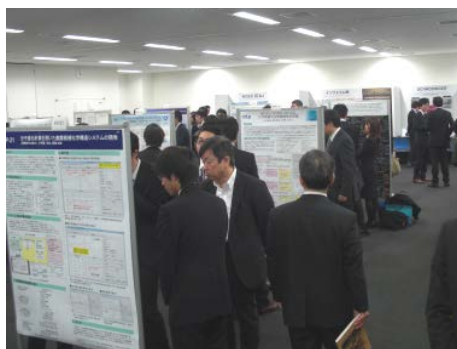
第 40 回構造活性相関シンポジウム開催報告

第 40 回構造活性相関シンポジウム実行委員長
豊橋技術科学大学大学院工学研究科 加藤博明

晩秋の愛知県岡崎市において、第 40 回構造活性相関シンポジウム（会場：岡崎市図書館交流プラザ・りぶら、2012 年 11 月 29 日（木）～11 月 30 日（金）、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。本年度は、昨年度に引き続き本シンポジウムの単独開催となりました。また、今回の新しい試みとして、口頭発表を 20 分発表（発表 15 分・質疑応答 5 分）に一本化し、「構造活性相関シンポジウム優秀発表賞」（SAR Presentation Award）の対象者を全ての若手の口頭発表に拡大しました（審査結果は本号に別記事として掲載）。地方での単独開催ということもあり懸念していた講演数も、特別講演 1 件、招待講演 2 件、口頭発表 16 件（うち Award 審査対象が 12 件）、ポスター発表 31 件と、例年に匹敵する件数になりました。参加者も 152 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、ご参加頂きました皆様と、実行委員の先生方、ならびに日本薬学会構造活性相関部会幹事の先生方のご助力、ご支援の賜と存じます。主催いただきました日本薬学会構造活性相関部会ははじめ、共催いただきました学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、ならびに関係企業の皆様に、深くお礼申し上げます。

堀井郁夫先生（ファイザー・昭和大学薬学部）には「創薬における安全性評価：毒作用発現とその分子毒性学的考究」と題して特別講演をしていただきました。また、黒田俊一先生（名古屋大学大学院生命農学研究科）には「ウイルス由来感染機構を有する非ウイルス性 DDS キャリアー：バイオナノカプセルの開発」、加藤晃一先生（自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター・名古屋市立大学大学院薬学研究科）には「複合糖質の構造生物学：創薬標的としての糖鎖」と題して、それぞれのご専門の立場から医薬品開発のヒントとなる貴重なご講演をいただきました。

次年度の第 41 回構造活性相関シンポジウムは、関西学院大学理工学部の岡田孝先生のお世話で、11 月 7 日（木）～11 月 8 日（金）に関西学院会館（兵庫県西宮市）で開催される予定です。皆様のご参加、ご講演、ご討論により、ますます活発な討論会になりますよう、どうか宜しくお願い申し上げます。



//// Activities ////

< 構造活性相関部会創設 10 周年功労者特別表彰 >

構造活性相関部会は平成 14 年 4 月 1 日より、日本薬学会醸成部会（当時）の一つとして設立
が承認され、活動を開始した。本年度は部会創設 10 周年を数える節目の年にあたる。このこ
から、本年度第 3 回常任幹事会（平成 24 年 11 月 29 日開催）において、部会創設ならびにこれ
までの部会運営、部会活動に特に功績のあった諸先輩の労に対し、顕彰によって謝意と敬意を表
したい旨の発議がなされ、協議の結果、以下の先生方を功労表彰することを全会一致で決定した。

（1）特別功労者（特別功労賞）（2 名）

藤田稔夫（京都大学名誉教授）

寺田 弘（東京理科大学教授）

推薦理由：部会創設および部会発展への多大な貢献

（2）部会功労者（功労賞）（3 名）

藤原英明（大阪大学名誉教授）

石黒正路（新潟薬科大学教授）

赤松美紀（京都大学准教授）

推薦理由：部会長および部会役員として永年にわたり部会運営に貢献

なお、表彰式は構造活性相関部会主催「第 40 回構造活性相関シンポジウム」（平成 24 年 11
月、岡崎）懇親会の席上、多数の参加者が見守る中で執り行われ、高橋部会長より表彰状が贈呈
された。

///// Activities /////

〈会告〉

構造活性フォーラム 2013

「タンパク質ーリガンド間相互作用解析と構造インフォマティクス」

近年、GPCR などの高難度膜タンパク質の構造も解かれるようになり、タンパク質の構造に基づいた医薬品設計は、ますます創薬の多くの局面で使われるようになってきている。精度の高いドッキングや親和性予測のために、大規模シミュレーションや量子化学計算の利用も身近になってきているが、同時に、PDB の 8 万を超える構造情報や、ChEMBL の 100 万を超える化合物のアクセシデータなどが公開されており、これらを用いた構造インフォマティクスの手法も実用的になりつつある。本フォーラムでは、SBDD において理論的な計算とインフォマティクスを融合し、双方を最大限活用した予測を目指す方法にフォーカスを当てる。

主催：日本薬学会構造活性相関部会

協賛：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、日本バイオインフォマティクス学会

日時：2013 年 6 月 28 日（金）10:40-17:20

会場：理化学研究所横浜研究所 交流棟ホール

[〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22、Tel: 045-503-9433、Fax: 045-503-9432]
<http://www.yokohama.riken.jp/outline/access/index.html>

交通：JR 新横浜駅→（10 分）→JR 東神奈川駅→（7 分）→JR 鶴見駅下車

JR 鶴見駅から鶴見駅東口バスターミナル 7 番乗降口より川崎鶴見臨港バス（鶴 08 系統）
 「ふれ〜ゆ」行きで「理研・市大大学院前」下車（15 分、210 円）、徒歩 1 分。

講演：

1. ABINIT-MP/BioStation による FMO 法の創薬への適用
福澤 薫（みずほ情報総研株式会社・東京大学生産研）
2. 3D-RISM 理論の基礎と生体分子の分子認識への展開
吉田 紀生（九州大学大学院理学研究院）
3. タンパク質ーリガンド間相互作用記述子を用いた活性予測
本間 光貴（理化学研究所）
4. ドッキングスタディにおける取り組み
前田 能崇（持田製薬）
5. 自由エネルギー変化の線形表現に基づくリガンドータンパク質結合自由エネルギー変化の超精密予測
中馬 寛（徳島大学大学院）
6. パネルディスカッション 相互作用解析データと予測モデルを繋ぐために必要なこと

申込み方法：下記 HP から申込みの上、参加費・懇親会費を所定口座にお振込みください。

http://www.yokohama.riken.jp/sbddteam/sarforum_2013/

申込み締切り：6 月 14 日（金）これより後にはご照会ください。

参加費：一般 4000 円、学生無料

懇親会費：一般・学生とも 3000 円

振替口座：三菱東京 UFJ 銀行 鶴見支店（店番号：621）普通 0162330

構造活性フォーラム 2013 実行委員会 本間 光貴

問合せ先：〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22 理化学研究所

構造活性フォーラム 2013 事務局 本間 光貴

Tel: 045-503-9433 Fax: 045-503-9432

E-mail: sarforum_2013@ssbc.riken.jp

//// Activities ////

〈会告〉

第 41 回構造活性相関シンポジウム

主催：日本薬学会構造活性相関部会

協賛：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、有機合成化学協会、他

会期：2013 年 11 月 7 日（木）～ 2013 年 11 月 8 日（金）

会場：関西学院会館

（〒662-8501 兵庫県西宮市上ヶ原一番町 1-155 http://www.kwansei.ac.jp/pr/pr_000374.html）

討論主題：

1. 生理活性物質の活性評価・構造展開・医薬品への応用
2. 基本パラメータ・基本手法・情報数理的アプローチ
3. 吸収・分布・代謝・毒性・環境毒性
4. *In silico* 技術（薬物-受容体相互作用計算、仮想スクリーニングなど）
5. バイオインフォマティクス
6. 分子情報処理（データベースを含む）・データ予測

発表形式：口頭発表およびポスター（優秀な発表には SAR Presentation Award を授与）

発表申込：6 月 1 日（土）～ 7 月 19 日（金）締切必着

(1) 演題、(2) 発表者氏名と所属、(3) 連絡先（住所、Tel、Fax、E-mail）、(4) 200 字程度の概略、(5) 口頭・ポスターの別、(6) 上記討論主題番号を明記の上、Web サイトまたは E-mail でお申し込みください。詳細は、シンポジウムホームページ上の発表申込要領をご覧ください。

講演要旨：9 月 13 日（金）締切

詳細は、シンポジウムホームページ上の講演要旨執筆要領をご覧ください。

参加登録予約申込：10 月 18 日（金）締切

詳細は、シンポジウムホームページ上の参加登録予約申込要領をご覧ください。

参加登録費：[一般] 予約 8,000 円、当日 9,000 円 [学生] 予約 2,000 円、当日 3,000 円

※要旨集前送希望の場合は、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 7 日（木）18:30 頃 関西学院会館

[一般] 予約 7,000 円、当日 8,000 円 [学生] 予約 3,000 円、当日 4,000 円

問合せ・申込み先：

〒669-1337 兵庫県三田市学園 2-1 関西学院大学 理工学部

第 41 回構造活性相関シンポジウム実行委員会 岡田 孝

<http://sar2013.dm-lab.info/>

E-mail: office@sar2013.dm-lab.info

//// Activities ////

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う、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24号をお届けいたします。前号に引き続き今号でも、創薬関連分野のデータベースをテーマとしました。Perspective/Retrospectiveでは、水口賢司先生(医薬基盤研究所)に創薬支援統合データベースTargetMineを中心として、創薬の初期研究のためのデータ統合の現状と今後の展望についてについてご解説いただきました。また、Cutting Edgeでは、小島先生(田辺三菱製薬)はじめPIAJの先生方に、PubChemのBioAssayなどのデータの創薬での活用について、ご紹介いただきました。データの集約と統合により、創薬研究におけるデータベース活用が、今後いっそう進められていくと考えられます。先生方には、大変お忙しい中ご執筆いただき、心よりお礼申し上げます。また、今号では、2012年度構造活性相関シンポジウム優秀発表賞の発表と受賞発表要旨の掲載も行っております。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.24 平成 25 年 4 月 1 日

発行：日本薬学会 構造活性相関部会長 高橋 由雅

SAR News 編集委員会

(委員長) 粕谷 敦

福島 千晶

飯島 洋

竹田一志 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。