



構造活性相関部会・ニュースレター <1 October, 2013>

SAR News No.25

「目次」

//// Perspective/Retrospective ////

- 経産省ライフサイエンスデータベースポータルサイト MEDALS と
データベース統合への課題 村上 勝彦、今西 規 … 2

//// Cutting Edge ////

- エピジェネティクスを標的とした医薬品開発 梅原 崇史 … 9
- 次世代エピジェネティックドラッグを目指した
ヒストン脱メチル化酵素阻害薬の創製研究 鈴木 孝禎 … 17

//// Activities ////

<報告>

- 構造活性フォーラム 2013 開催報告
「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」
本間 光貴 … 24

<会告>

- 第 41 回構造活性相関シンポジウム … 25

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

経産省ライフサイエンスデータベースポータルサイト MEDALS と データベース統合への課題

産業技術総合研究所 村上勝彦
東海大学 産業技術総合研究所 今西 規

1. はじめに

ライフサイエンス研究におけるデータベースと聞けば「研究者個人が知識の整理のために収集したデータベース」を想起する研究者はおそらく少数派で、ほとんどの研究者は「大規模研究による大量の測定データ」や「特定分野の公共データベース」を想定することであろう。大規模研究の例としては ENCODE や 1000 人ゲノムプロジェクト、公共データベースでは PubMed や PDB などが代表例である。しかし、ライフ分野のデータベースは実に多種多様であり、最新の Nucleic Acids Research データベースカタログによれば 2013 年 4 月時点で 1,512 種類がインターネット上で公開されている (<http://www.oxfordjournals.org/nar/database/c/>)。過去 10 年ほどの間に、データベースの数は爆発的に増加してきた。

データベース数の増加と並行して、ライフサイエンス研究におけるデータベースの位置づけも大きく変わった。ヒト全ゲノムの配列データが象徴的であるが、かつてはデータベースは「測定データを格納する書庫（アーカイブ）」であったが、今では「次の研究を企画するための材料」に変わってきた。例えば、iPS 細胞を発明した山中伸弥教授が、遺伝子発現データベースを使って ES 細胞に特異的な遺伝子を探したことが大発見につながったことは、有名である。きっと、「データベースをうまく使えば何かが見つかるかもしれない」と考える研究者が増えているはずだ。

こうした期待の高まりに対応すべく、我々は各種のデータベースを作る研究事業を進めてきた。本稿では、経産省ライフサイエンスデータベースプロジェクトの活動を紹介するとともに、我々が構築してきたヒト遺伝子の統合データベース H-InvDB や、データ ID に着目した世界のデータベース統合の試みについて述べる。

2. 産業技術総合研究所の統合データベースについて

ヒト遺伝子情報の統合データベース

産業技術総合研究所（以下、産総研）の我々のチームでは、ヒトの遺伝子と転写産物を主な対象とした統合データベース H-Invitational Database (H-InvDB; <http://h-invitational.jp/>) を 2004 年から公開している [1, 2]。これは、ヒトの全転写産物についてはそれらの遺伝子の構造・選択的スプライシング・機能性 RNA の情報、またタンパク質については機能・機能ドメイン・細胞内局在・代謝経路・立体構造・疾病との関連・遺伝子多型 (SNP、マイクロサテライト等)・遺伝子発現プロファイル・分子進化学的特徴・タンパク質間相互作用・遺伝子ファミリーの情報の様々なリソースを統合している。情報源としては UniProt や OMIM などの有名データベース、解析ツールによって独自予測した結果、文献から付与した情報を提供している。H-InvDB の特長として、実験的に検証されたタンパク質との相同性に基づいて転写産物や遺伝子座に信頼度指標 (Category) を付与している。例えば、UniProtKB/SwissProt と一致し、実験的にタンパク質の存在が確認されているものが Category I であり、数字があがっていくと実験的な証拠は弱くなる。図 1 (a) にカテゴリの定義と H-InvDB 8.3 における遺伝子数を示した。

(a)

Category	定義	遺伝子数
I	ヒト既知タンパク質に完全に一致する	16,139
II	既知タンパク質に相同性を有する	5,880
III	InterProドメインによって遺伝子機能推定	1,450
IV	機能未知遺伝子 (未知タンパク質で保存)	1,910
V	機能未知遺伝子	5,719
VI	機能未知遺伝子 (20-79aa のショートプロテイン)	5,691
VII	転写型偽遺伝子候補 (pseudogene)	692
合計		37,481

(b)

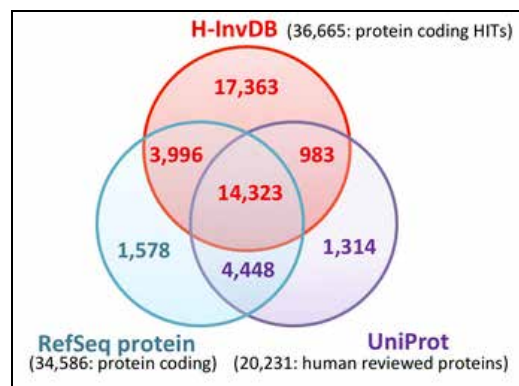


図 1 (a) H-InvDB のカテゴリ定義と遺伝子数。カテゴリ I, II および III の合計 23,469 個が特に信頼できる遺伝子と考えられる。(b) プロテオミクス研究に向けて開発した H-EPD データベースに登録されているタンパク質のベン図。H-InvDB, RefSeq protein, UniProt の 3 リソースにおけるタンパク質の一致する数を示す。遺伝子とタンパク質は必ずしも一対一の関係にならないため、(a)の遺伝子総数と(b)のタンパク質総数は一致せず、(b)の各データベース内のタンパク質総数も単純な合計とは一致しない。

2013 年 3 月に公開された H-InvDB 8.3 では、タンパク質コード遺伝子座 36,789 件のうち機能が推測可能な Category I から III は約 64% の 23,469 件であった。Category IV から VI の機能未解明の遺伝子については、新規遺伝子の発見が進むにつれて過去 5 年間で約 2,000 件減少した [1] が、将来タンパク質コード遺伝子と判明するかもしれない転写産物が 13,320 件ある。これら膨大な機能未知遺伝子座がタンパク質として発現しているかどうかを解明するため、昨年我々はタンパク質コード遺伝子座のデータをよりプロテオミクス研究に利用しやすい形に発展させた H-Inv Extended Protein Database (H-EPD; <http://hinj.jp/hinv/h-epd/>) [3] を公開した。H-EPD では、H-InvDB の転写物から予測したタンパク質に、RefSeq (Protein)、UniProtKB/Swiss-Prot のタンパク質情報を加え、総計 44,016 件のデータセットとして提供している。これらの 3 つのリソースに共通するタンパク質の数 (ベン図) を図 1 (b) に示す。3 つで共通なタンパク質はわずか 14,323 タンパク質であり、各リソースに対する割合は 39% から 71% に対応する。このことは、未だ予測の部分が多いことと、異なるリソースの統合・比較の重要性を示している。従来の H-InvDB は転写産物・遺伝子が主眼であったが、近年はタンパク質レベルでの実験情報の拡充を続けており、遺伝子・転写産物・タンパク質それぞれのカタログとしてさらに広く研究者に利用される統合データベースを目指している。

データベースは「参照する」利用方法だけでなく、将来研究を「企画する」ためのヒントの提示にも利用できる。そのような目的を念頭に、仮説を考察するためのシステム、H-InvDB Enrichment Analysis Tool (HEAT; <http://hinj.jp/heat/>) を作成したので紹介したい。このシステムは、マイクロアレイなどで同定した着目すべき遺伝子やタンパク質のリストを入力すると、H-InvDB のアノテーション情報を活用し、そのグループを特徴づけるアノテーションを探し、P 値とともに出力する。利用者は得られた特徴をもとに仮説を導きだし、次の実験計画を組み立てていくことができる。

3. 経産省の統合データベースプロジェクトとポータルサイト MEDALS

プロジェクトの背景

生命科学では、すでに蓄積されている研究成果を研究者自身のデータと対比することにより、仮説を考案する手がかりが得られるケースは多い。また、大きなプロジェクトの成果がどこにあるか分からない、などの声をうけて、データベースの統合の必要性が認識された結果、文科省では2007年にライフサイエンス統合データベースセンター(DBCLS)が設立され、そこからサービス業務を独立させて2011年にバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)が設立された。経産省ではこれと連動し、経産省の関連機関や資金により実施された研究開発プロジェクトについて、成果等の整備・情報提供するための活動、経産省の「統合データベースプロジェクト」を2008年に開始した。我々、産総研では、その委託を受けてポータルサイト MEDALS (図2; <http://medals.jp/>) をつくり公開した [4]。このプロジェクトはNBDCを省庁連携の中核機関と位置づけ、そこへ情報を集約するという枠組みで進めている。また、農水省系では、農業生物資源研究所(NIAS)が「AgriTOGO 農林水産生物ゲノム情報統合データベース」を公開し、成果を集約している。厚労省は直接のプロジェクトはないが、医薬基盤研究所(NIBIO)が独自に内部データベースの統合やデータ公開、NBDCへのデータ提供を進めている。



図2 MEDALS トップページとコンテンツ

主要コンテンツはデータベース便覧 (A)、横断検索 (B)、およびアーカイブ (C) の3つである。便覧のうち、データベースは80件、ツールは77件、及びそれらの関連プロジェクトは54件登録している。

MEDALS 主要コンテンツ：便覧（カタログ）、横断検索、アーカイブ

MEDALS トップページ(図2)には8つのアイコンが縦横に配列してあるが、それぞれが「データベース便覧」などのコンテンツのカテゴリを示している。主要コンテンツと位置づけているのはデータベース便覧（カタログ）（A）、横断検索（B）、アーカイブ（C）の3つである。これらについては NBDC と連携をとって共同で進めており、省庁連携としての統合の成果が integbio サイトにまとめられている (<http://integbio.jp/>)。これらは、MEDALS プロジェクト開始以来、NBDC への情報やデータ移管を逐次行ってきた成果といえる。

MEDALS の「データベース便覧」（図2A）に掲載してあるデータベースは全て integbio のカタログにも掲載されている。MEDALS 便覧が更新されると数日後には integbio のカタログに変更内容が反映される。ただし、integbio にある情報は12項目という範囲であり、詳細な説明（関連特許やデータベースの初歩的な使い方など）は MEDALS にしか掲載していない。また、「ツール便覧」、「プロジェクト便覧」も MEDALS 独自である。これらには関連リンクをつけているので、プロジェクト成果物の関係についても理解を深めることができる。このプロジェクト便覧には、フリーでは公開されていないようなデータへのアクセス方法（例えば NEDO プロジェクトの成果であるもので無償公開ではないが事業化されたサービスへのリンク）も独自に調査して結果を載せている。このように、独立したデータベースでない成果物はプロジェクト便覧に記述することになっている。またソフトウェアを紹介する「ツール便覧」は MEDALS にユニークなコンテンツである。なぜなら NBDC カタログはデータベースが掲載対象で、ツール（ソフトウェア）は対象外だからである。

「横断検索」（図2B）はデータの中身をキーワードで検索できる仕組みである。産総研の我々のチームだけでなく、産総研・糖鎖医工学センター（RCMG）、NBDC、NIAS、および NIBIO が担当データベースのインデックスをそれぞれ作成し、統合的に利用している。現在は 300 を超えるデータベースに対する検索が可能で、そのデータベース数は逐次増加している。検索インターフェースは、産総研（MEDALS）、NBDC、NIBIO の3者のサイトそれぞれで独自に趣向を凝らしている（MEDALS からリンクがある）。日本語・英語どちらを入力しても自動翻訳されて検索ができる。またキーワードを入力中にその後の文字列を補完する機能がある。MEDALS ではさらに独自機能として、1) 追加キーワードの提案（英語のみ）と 2) 同義語検索のレベル調整機能を追加してある。詳しくはサイトにあるマニュアルを参照されたい (http://medals.jp/xsearch/Cross-Search_HELP.pdf)。

「アーカイブ」（図2C）は、各データベースのデータ自体を共通かつ簡便なライセンス（クリエイティブコモンズ）のもとで、ユーザが取得し再利用するためのサービスである。アーカイブ対象物としてはデータ、ツール、および報告書がある。データベースのデータは NBDC アーカイブ (<http://dbarchive.biosciencedbc.jp/>) の統合対象なので NBDC に置いているが、ツールや報告書は MEDALS アーカイブ (<http://medals.jp/archives/list>) に置いている。我々はアーカイブ作成の際に、データの再利用をたやすくするため、開発者と協力してデータ説明項目の付加やデータ構造再編成をしている。もともとオリジナルサイトでダウンロードできなかったものが、できるようになったデータもある。この結果、アーカイブデータのメタデータに対して簡単な検索や、検索結果のみのダウンロードもできる。MEDALS 便覧にあるデータベースのうち、まだ全てをアーカイブに置くことは出来ていないが、有用なデータベースから選択して置いていることもあり、多くの研究者にとっては有用なデータが見つかるであろう。是非、自分の興味に関連するデータがないか NBDC アーカイブで探してみたい。

MEDALS ツール（ID 変換、PubMedScan、BioDBScan）

ユーザがデータや情報を扱う際に役立つと思われるツールを我々自身も開発しているので、そのいくつかを紹介する。

リンク自動管理システム・ID一括変換システム

リンク自動管理システム [5] (<http://biodb.jp/>) は、データベース開発者向けのサービスで、外部データベースのデータ更新に伴うリンク切れの解消を簡便にすることを目的としている。データベースの Web ページから外部データベースへのハイパーリンクがあったとき、リンク先の管理更新を代理で行うサービスである。遺伝子とタンパク質に関係する世界の主要データベースへのリンクを簡単に設定し、自動更新できる。「ID 一括変換システム」はデータベース利用者に向けたサービスで、リンク自動管理システムのデータを利用し、遺伝子とタンパク質と化合物に関係する世界の主要なデータベースの ID を相互に一括変換できるシステムである。複数のデータベースを統合したい時にそれぞれが異なる ID 体系である場合が多いが、このシステムで ID の対応関係がすぐに取得できる。

ID といえば、化合物の ID の統合状況については読者の関心が高いと思われる。そこで CAS 番号を扱う日本のデータベース 3 つを以下に簡単にまとめておく。

- ・ リンク自動管理システム・ID 一括変換システム：遺伝子・タンパク質・化合物等のリンクが豊富。
- ・ 化合物統合検索システム (CHRIIP)：CAS 番号、MITI 番号、EC 番号、キーワードで検索可能。
- ・ 日化辞 Web：科学技術振興機構 (JST) が作成提供している有機低分子化合物辞書。CAS 番号は全体の約 10% に付与されている。

PubMedScan/BioDBScan

新規関連文献お知らせツール PubMedScan は、特定分野の新たな論文収集を効率化するためのシステムである。PubMed に新しく登録された文献の中に、ユーザがあらかじめ登録した文献と類似した内容の文献があると、定期的に（基本設定では毎日）メールで知らせるツールである。"My NCBI"と違って、キーワードを登録しなくてよい。代わりに文献を登録する。また、PubMed と違って、複数文献をクエリとしてそれらの関連文献を知ることができ、さらに毎日お知らせメールがくる。類似文献間のリンクは重み付けされたキーワード群によって NCBI が計算しており、そのリンク情報を使う。PubMedScan を使うと、キーワード検索では漏れてしまう文献や頻繁には見ないジャーナルの文献を拾えるので、調査漏れを防ぐのに非常に有効である。最近、文献 ID だけでなく新たに公開された分子 ID をレポートするサブシステム BioDBScan を開発し公開した。また、前日に発行された文献だけでなく過去 1 ヶ月にさかのぼって関連文献を検索できる機能を追加した。

創薬研究等に有用と思われる成果物 (DB・ツール) の紹介

MEDALS 便覧に載っているデータベース等のうち、有害物質、化合物、医薬品研究などに有用そうなものを表 1 に示した。特に、分子シミュレーションソフトウェア myPresto は MEDALS でアクセス数の多い人気のソフトである。

表 1 MEDALS 便覧にある産業的に有用と思われるデータベースとツール (ソフトウェア)

名前	内容と MEDALS 便覧の URL
化学物質の有害性評価書	「化学物質有害性評価書」の要点のみを簡潔にまとめたデータ。 http://medals.jp/list/detail/181
発がん性予測システム	化合物を投与したラット肝臓における遺伝子の発現量を測定し、早期に化合物の発がんリスクを予測するもの。 http://medals.jp/list/detail/182

有害性評価支援システム統合プラットフォーム HESS	カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価を支援するためのシステム。NEDO プロジェクト「構造活性相関手法による有害性評価手法の開発」（平成 19～22 年度）の成果。 http://medals.jp/list/detail/187
化学物質統合検索システム CHRIP	化学物質の番号や名称等から、有害性情報、法規制情報及び国際機関によるリスク評価情報等を検索できる。 http://medals.jp/list/detail/127
myPresto	分子シミュレーション計算のプログラム群と LigandBox データベース。タンパク質等のモデリング、タンパク質-薬物ドッキング、in silico スクリーニング等を行う。トップレベルの高精度を保ちつつ速度が海外ソフトの 10 倍から 100 倍速いのが特徴である。 http://medals.jp/list/detail/61
MassBank	高分解能マスペクトルデータベース。MassBank では類似スペクトル検索、化合物検索、ピーク検索のサービスを提供している。 http://medals.jp/list/detail/121
DoBISCUIT	文献に基づきマニュアルキュレーションされた二次代謝産物合成遺伝子クラスターデータベース。 http://medals.jp/list/detail/176
DIAM	微生物産業利用支援データベース。微生物やバイオセーフティ関連情報、特に微生物の「同定・分類関連情報」、「安全関連情報」、「利用関連情報」に関する情報。 http://medals.jp/list/detail/113

4. 日本の統合データベースプロジェクト～現状と将来～

現状と課題

ここでは日本の課題について述べたい。アメリカでは大きな研究プロジェクトを企画する際には、データコーディネーションチームがデータ整備と公開を担当し、それらに必要な体制と資金が開始当初から計画されている。ヒトゲノム、HapMap、ENCODE などのプロジェクトではこれが成功して、高品質のデータベースやツールが公開され、国際的に使われている。日本国内のプロジェクトでも同様な試みが始まっているが、プロジェクト終了時のデータ継承・組織継承などに課題を抱えている。科研費など一部の公的資金では NBDC との連携が推奨されているが、システム的に行うには至っておらずまだ困難がある。

日本のライフサイエンス分野のデータベースの未来は決して安泰ではない。現在わが国では経産省、文科省、農水省で統合データベース関連の活動が進められているが、そこでは 10 年以上前から未解決の問題も多い。特に顕著なのは、慢性的な人材不足である。近年注目を浴びている DNA シークエンサーにしても、これによる大量データを解析できる人材の不足は深刻で、わが国の今後の研究論文の生産効率に影響を与えかねない。また、データベースの構築から更新、講習会などの運営を担うキュレーター等の人材も不足している。データベースの維持管理については、関連する外部データが変化するため、更新作業が必須である。これには開発時にもおとらない手間がかかるが、そのための資金獲得は新規開発よりも非常にきびしい。残念ながら多くの学会において、この事実は広く共有されてはいない。この背景には、データベース構築を業務とする定常的かつ中心的組織がわが国にはないという大きな欠陥がある。データベース組織の設立と人材確保のためには、データベース構築業務が専門家のキャリアパスとして評価されることが前提として必要である。一方で、優れたデータベースができるためには、優れた基礎研究による高精度かつ網羅的な測定データが欠かせない。この意味で、基礎研究とデータベースは車の両輪な

のであり、ウェットとドライのより緊密な連携がこれからの生命科学におけるイノベーションにつながる起爆剤となりうる。

国際的な連携と動向

MEDALS の国内活動に対応する国際的な連携としては以下の 2 つがある。1 つ目に、カタログ作成の国際的な取り組みとして、International Society for Biocuration (ISB, <http://biocurator.org/>) では、データベースに統一的なメタデータ項目を提案すべく、BioDBCore (<http://biocurator.org/biodbcore.shtml>) [6] とよばれる最低限のメタデータ項目を我々と共同で発表した (Gaudet et al., 2011)。メタデータとはこの場合、タイトルや URL などといった「データベースを説明するデータ」である。この活動は Nucleic Acids Research 誌と連携しており、同誌の database issue で紹介されたデータベースは、BioDBCore の提案に準じたメタデータが付与された上で BioDBCore カタログに登録される (<http://www.biosharing.org/biodbcore>)。2 つ目として、データの高度な利用についてはセマンティック Web 対応への取り組みがある。これに関しては、国際的な連携として、DBCLS が中心となって Biohackathon (<http://www.biohackathon.org/>) [7] というイベント (統合データベースのための技術情報交換ワークショップ) を毎年行っている。これらの取り組みが今後広がっていくだろう。

その他の注目したい動向としては、利用者が意見を出して参画する仕組みがとられている。有名な Gene Ontology (GO) [8] や、上記に紹介した BioDBCore もコミュニティベースの活動であるが、Wiki を使ってデータベースを構築するという取り組みが試みられており [9]、その後も 5 年ほどで次第に広がっている。こうした有望な諸活動は初期段階であり、今後の発展を期待したい。理想と現実とのギャップは大きい、あまた存在する諸問題を解決しつつ、我々は邁進していくのみである。

参考文献

1. Takeda, J., et al., *H-InvDB in 2013: an omics study platform for human functional gene and transcript discovery*. Nucleic Acids Res, 2013. **41**(Database issue): D915-9.
2. Imanishi, T., et al., *Integrative annotation of 21,037 human genes validated by full-length cDNA clones*. PLoS Biol, 2004. **2**: e162.
3. Imanishi, T., et al., *Full-length transcriptome-based H-InvDB throws a new light on chromosome-centric proteomics*. J Proteome Res, 2013. **12**(1): 62-6.
4. 村上勝彦, 今西規, *MEDALS: 経済産業省ライフサイエンスデータベース・解析ツールのポータルサイト*, 実験医学増刊, 2011. **29**(15): 54-9.
5. Imanishi, T. and H. Nakaoka, *Hyperlink Management System and ID Converter System: enabling maintenance-free hyperlinks among major biological databases*. Nucleic Acids Res, 2009. **37**(Web Server issue): W17-22.
6. Gaudet, P., et al., *Towards BioDBcore: a community-defined information specification for biological databases*. Nucleic Acids Res, 2011. **39**(Database issue): D7-10.
7. Katayama, T., et al., *The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with Semantic Web technologies*. J Biomed Semantics, 2013. **4**(1): 6.
8. The Gene Ontology Consortium, *Gene Ontology Annotations and Resources*. Nucleic Acids Res, 2013. **41**(Database issue): D530-5.
9. Hoffmann, R., *A wiki for the life sciences where authorship matters*. Nat Genet, 2008. **40**(9): 1047-51.

//// Cutting Edge ////

エピジェネティクスを標的とした医薬品開発

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 梅原 崇史

1. はじめに

エピジェネティクス（後成遺伝学）は、先天的な遺伝情報に付加される後成的な生命情報であり、がんや生活習慣病、老化といった様々な疾病や生命現象を制御している。エピジェネティクスは、ゲノム DNA のメチル化や、ゲノム DNA と複合体を形成しているヒストンタンパク質に対するアセチル化やメチル化等の微小で局所的な化学修飾が主な実体であり、これらの修飾反応を担う酵素群は実現性が高い創薬標的と位置づけられる。実際に今世紀に入ってから、DNA メチル基転移酵素とヒストン脱アセチル化酵素を標的とした 4 種類の低分子阻害剤が FDA 承認薬として難治性がんの治療に使われている。本稿では、これまでに医薬品として実用化されたこれらのエピジェネティクス阻害剤をはじめとして、エピジェネティクスを制御するタンパク質を標的として進められている阻害剤開発の現状について、エピジェネティクスの制御カテゴリーごとに分類して紹介する。

なお、エピジェネティクスの定義は研究者によっても解釈が異なる部分があり、広義にはエピジェネティクス情報を含んだゲノム（エピゲノム）に結合する RNA 等の核酸分子や、非ヒストンタンパク質に対する翻訳後修飾を含める場合がある。本稿では比較的狭義のエピジェネティクスとして、「ヒストンタンパク質とゲノム DNA を主成分とするヌクレオソームやクロマチン繊維に対して、ゲノム DNA の配列変化を伴わずに外部から可逆的に脱着され、体細胞分裂や減数分裂を越えて伝播しうる化学修飾」をエピジェネティクス情報として取り扱う。本稿では、これらの生命情報の付加・認識・消去に関わるタンパク質の機能を制御する低分子化合物を概説する。図 1 にエピジェネティクス制御タンパク質による修飾と作用の代表的な種類を示す。

2. FDA 承認を受けたエピジェネティクス制御薬

2.1. DNA メチル基転移酵素の阻害剤

DNA メチル基転移酵素（DNA methyltransferase; DNMT）は、酵素分子内に含まれる補酵素 SAM（S-adenosyl-L-methionine; AdoMet）の活性メチル基を DNA の特定の塩基に転移させる酵素である。哺乳類においては DNMT の作用により、ゲノム DNA の CpG ジヌクレオチド配列のシトシンの 5 位にメチル基が付加されうる。哺乳類の DNMT は、新生のメチル化反応を担う酵素（DNMT3a, DNMT3b）と、DNA 複製後の DNA メチル化を維持する酵素（DNMT1）に大別される。これらの酵素によって CpG シトシンのメチル化を受けた DNA は、他のタンパク質によって特異的に認識される。例えば、DNA の両鎖がメチル化されたフルメチル化 DNA は MBD ドメイン（methyl-CpG-binding domain）によって認識され、DNA の片鎖がメチル化されたヘミメチル化 DNA は SRA（SET- and RING-associated）ドメインによってそれぞれ認識される。これらの DNA メチル化修飾のパターンは体細胞分裂後の姉妹細胞のゲノム DNA に維持され、上記のようにメチル化の有無を認識して遺伝子発現を制御する機構が核内に備わっていることから、ゲノム DNA のメチル化は代表的なエピジェネティクス情報として知られている。

DNMT を標的とした医薬品としては、アザシチジン（5-azacytidine; Vidaza）とデシタビン（decitabine; Dacogen）の 2 種類が骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome; MDS）の治療薬として実用化されている（図 2）。これらの化合物はともにヌクレオシドの類縁体であり、その開発は 1960 年代から知られているが、1980 年代以降の臨床試験を経てアザシチジンは 2004 年に、またデシタビンは 2006 年に、それぞれ米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）から承認を受けた。このアザシチジンがエピジェネティクス制御を標的として実用化された医薬品開発の最初の実例と位置づけられる。アザシチジンおよびデシタビンの

作用機序は、新規合成 DNA への取り込みや DNMT1 等の阻害・枯渇を引き起こすことにより、細胞核内の DNA メチル化酵素活性を低下させ、遺伝子の発現制御を介して細胞増殖を抑制する点にあると考えられている。アザシチジンは、RNA への取り込みを介してタンパク質合成を阻害する経路も示唆されており、細胞核内における作用経路は多岐にわたると考えられる。エピジェネティクスの制御経路に関しては、MDS ではがん抑制遺伝子を始めたとした多種類の遺伝子プロモーター領域の CpG の高メチル化やそれらの遺伝子発現抑制が報告されており、アザシチジンおよびデシタビンが引き起こす DNA メチル化阻害活性が細胞の分化誘導作用や増殖抑制作用に働くと考えられている。その一方、骨髄抑制等の副作用も報告されている。

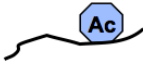
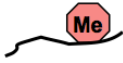
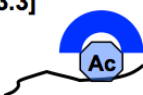
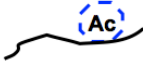
作用の種類 修飾の種類	ヒストンのアセチル化	ヒストンのメチル化	ゲノムDNAのメチル化
付加酵素 (書く)	HAT/KAT 	HMT/KMT [§ 3.1] 	DNMT [§ 2.1] 
認識因子 (読む)	bromodomain [§ 3.3] 	PHD, MBT etc. [§ 3.4] 	MBD, SRA etc. 
除去酵素 (消す)	HDAC/KDAC [§ 2.2] 	HDM/KDM [§ 3.2] 	— (Tet) 

図 1. エピジェネティクスの主要な制御カテゴリー

エピジェネティクス制御に関わる代表的なタンパク質ファミリーを機能別に示す。修飾の種類は上記以外にもリン酸化やユビキチン化等がある。なお、DNA のメチル化修飾を除去する酵素は現在までに報告されていない。表中の Tet ファミリーは、メチル化されたシトシンに対するヒドロキシル化等の反応により DNA のメチル化修飾の除去に働く。ヒストンアセチル基転移酵素 (HAT/KAT) に対する制御分子も報告されているが、現時点での創薬への実現性が比較的低いことから本稿では割愛する。

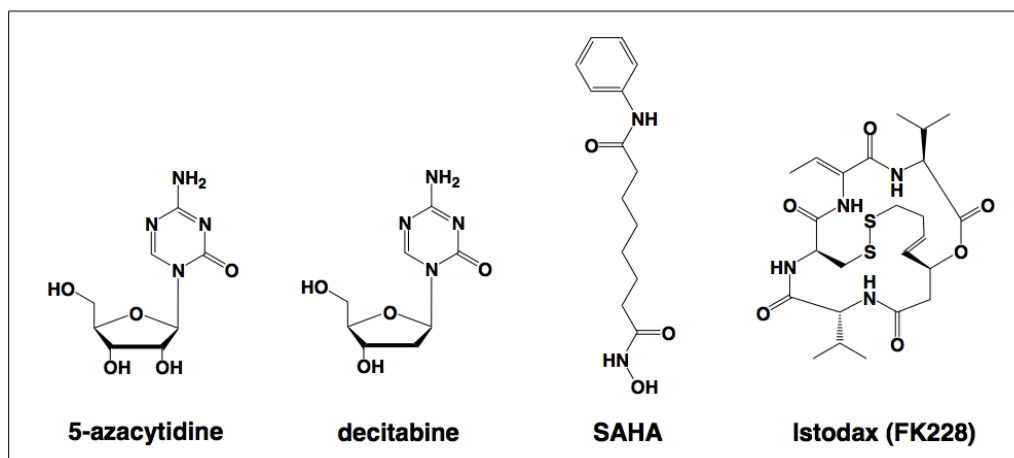


図 2. FDA 承認を受けたエピジェネティクス制御医薬品

DNA メチル基転移酵素の阻害剤 (左側の 2 化合物) とヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤 (右側の 2 化合物) の構造式を示す。

2.2. ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤

ヒストンはヒトを始めとする真核生物のクロマチンの主要構成タンパク質であり、ゲノム DNA を核内に収納するための凝集構造の形成に不可欠である。この凝集構造は、4 種類のコアヒストンタンパク質 (H2A, H2B, H3, H4) が 2 分子ずつ集合したヒストン 8 量体に約 146 塩基対の DNA が巻きついたモノヌクレオソームを最小単位として高度に凝縮し、クロマチン繊維を形成している。ヒストン脱アセチル化酵素 (histone/lysine deacetylase; HDAC/KDAC) は、ヌクレオソーム内のヒストンのリジン側鎖アミンに付加されたアセチル基を脱離する酵素であり、タンパク質配列の相同性から 4 種類のクラスに大別される。ヒトではクラス I, II, IV に属するアイソザイム (HDAC1 から HDAC11) が亜鉛イオンを含む酵素活性ドメインを持ち、ヒストンをはじめとする基質タンパク質のアセチル化リジン側鎖の脱アセチル化反応を担う。クラス III に属するアイソザイム (SIRT1 から SIRT7) は亜鉛非依存性で、NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) を補酵素として各種基質の脱アセチル化触媒反応を行っている。HDAC によって脱アセチル化を受けるヒストンサブユニットの種類やサブユニット内のリジン残基の位置は様々であるが、基本的にヒストンの脱アセチル化はヌクレオソームやクロマチンを凝集した状態に保ち、そのクロマチン周辺に位置する遺伝子の発現を抑制する方向に働いている。

HDAC を標的とした FDA 承認医薬品としては、SAHA (vorinostat) と Istodax (FK228; depsipeptide; romidepsin) の 2 種類が存在する (図 2)。このうち、SAHA は皮膚性 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T-cell lymphoma; CTCL) に対する治療薬として 2006 年に FDA 承認された。Istodax/FK228 は、CTCL と末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma; PTCL) に対する治療薬として FDA 承認されている。SAHA と Istodax/FK228 はともにクラス I, II, IV の HDAC ファミリーの阻害剤であり、クラス III の SIRT ファミリーには作用しない。

化合物の作用機序としては、SAHA は化合物中央のアルキル部分が HDAC の酵素活性ポケットの基質リジン側鎖結合部位に結合し、化合物末端のヒドロキサム酸が HDAC 酵素活性中心の亜鉛原子に配位結合することにより、基質タンパク質のリジン側鎖アミンの脱アセチル化反応を競合的に阻害すると考えられている。一方 Istodax/FK228 は、分子内の S-S 結合が還元されることにより、リジン側鎖を模倣したチオール基が分子内に出現する。この部分が HDAC の酵素活性中心に至る基質結合部位に結合することにより、基質タンパク質の脱アセチル化反応を競合的に阻害すると考えられている。

3. 現在開発が進められているエピジェネティクス制御化合物

3.1. ヒストンメチル基転移酵素の阻害剤

上記のように、DNA のメチル化反応とヒストンの脱アセチル化反応を標的とした低分子阻害剤は難治性がんに対する治療薬として実用化されている。これら 2 種類のエピジェネティクス制御カテゴリー以外にも、阻害剤の開発が精力的に進められている。これらの阻害剤開発の現状を修飾カテゴリーごとに概説する (図 1)。

ヒストンメチル基転移酵素 (histone/lysine methyltransferase; HMT/KMT) は、分子内に含まれる補酵素 SAM から基質タンパク質のリジン残基側鎖にメチル基を転移する酵素であり、多種類のファミリーから構成されている。なお修飾する残基としては、リジンの代わりにアルギニンをメチル化する別の酵素も存在する。ヒストンのリジン残基のメチル化反応についても、HMT のファミリーによって修飾されるサブユニットの種類やサブユニット内のリジン残基の位置は様々に異なる。ただし、リジンメチル化の場合は、メチル化の反応が mono-, di-, tri-と 3 段階あること、修飾を受けるサブユニットや残基が異なると修飾の役割が大きく異なることが特徴的である。例えば、ヒストン H3-K4 のメチル化は基本的に遺伝子発現を活性化する方向に働くが、ヒストン H3-K9 のメチル化は一般的にクロマチンの凝縮と遺伝子発現の不活性化に働く。また、細胞核内のクロマチンを構成しているヒストンのメチル化状態は、HMT のファミリー間による基質特異的なメチル化だけでなく、ヒストン脱メチル化酵素によるメチル基除去反応とのバランスやゲノム DNA の複製等の事象とも関連している。

ヒストンリジンメチル基転移酵素を標的とした阻害剤としては、chaetocin、BIX-01294、UNC0638、DZNep、GSK343、EPZ-6438、DAAM-3、EPZ-004777、EPZ-5676 等が知られてい

る(図3)。このうち chaetocin と BIX-01294 は、ヒストン H3-K9 をメチル化する HMT である SUV39 と G9a に対する阻害剤としてそれぞれ見出された。UNC0638 は、BIX-01294 と G9a 様タンパク質 GLP との共結晶構造に基づいて開発された後継化合物である。DZNep (3-deazaneplanocin A) は従来、SAH (S-adenosyl-L-homocysteine; AdoHcy) の加水分解酵素を阻害する SAM 類縁体阻害剤として知られていたが、後に HMT 複合体の一種である PRC2 を抑制することにより、ヒストン H3-K27 のメチル化を阻害し、がん細胞のアポトーシスを誘導することが示された。PRC2 複合体内においてヒストン H3-K27 のメチル化を担う責任酵素 EZH2 に対しては、GSK 社の GSK343 や、Epizyme 社の EPZ-6438 (エーザイ E7438) 等の阻害剤が知られている。EPZ-6438/E7438 は、非ホジキンリンパ腫患者に対する臨床試験が現在進められている。

SAM の類縁体については、SAH や DZNep、sinefungin をはじめとしてこれまでに多種類の HMT 阻害剤が報告されている。著者らは、東京医科歯科大学の平野智也准教授らのグループが開発した SAM 類縁体の DAAM-3 が HMT の一つである SET7/9 を阻害する分子機構を結晶構造解析により明らかにした(文献1)。SAM は補酵素として多種類の HMT や DNMT に含まれることから、SAM 類縁体による酵素認識特異性は出しにくいと考えられやすかったが、Epizyme 社が開発した EPZ-004777 やその結晶構造に基づいた設計分子の EPZ-5676 は、HMT の1種である DOT1L に極めて高い選択性を示す(文献2)。EPZ-5676 は現在、MLL 遺伝子再構成を含む白血病に対する治療薬としての臨床試験が進められている。

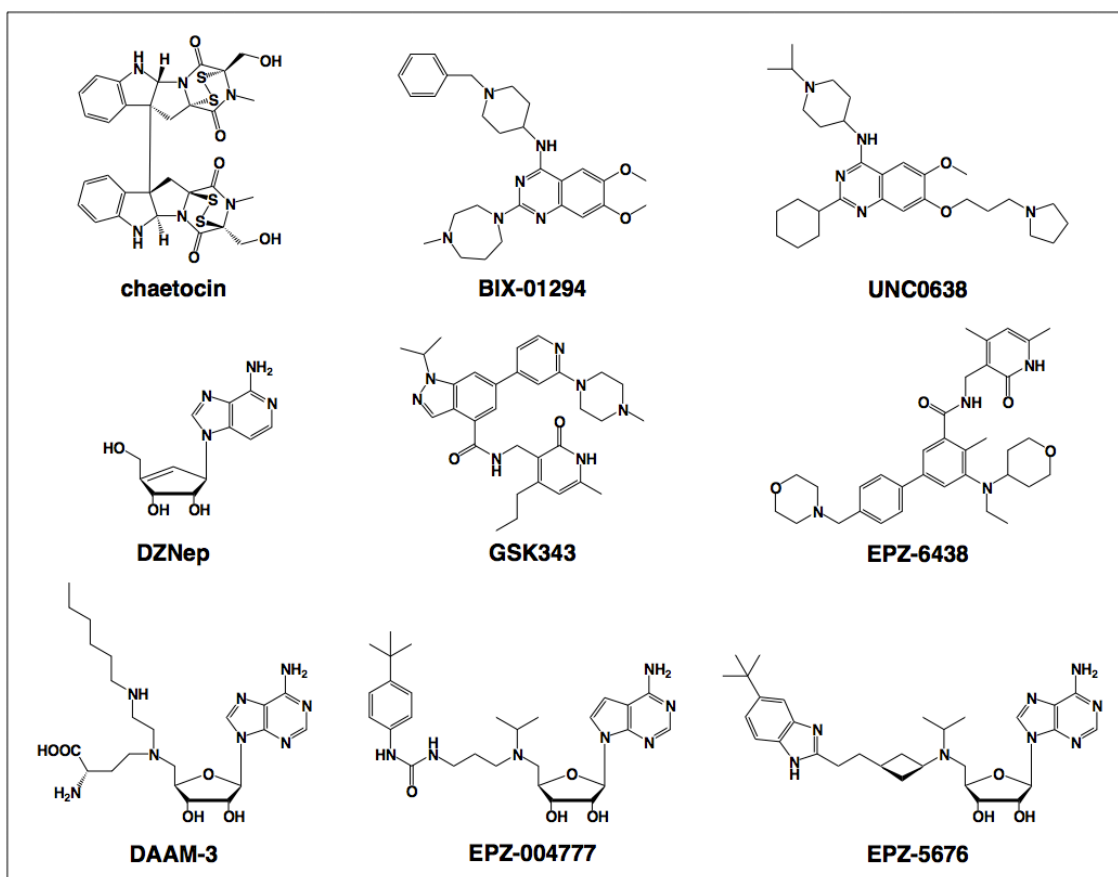


図3. ヒストンメチル基転移酵素の阻害剤の例

3.2. ヒストン脱メチル化酵素の阻害剤

ヒストンのメチル化修飾を脱メチル化する酵素は長らく不明であったが、2004年にヒストン H3-K4 を脱メチル化する酵素 LSD1 (lysine-specific demethylase-1) が報告されて以降、多種類のヒストン脱メチル化酵素 (histone/lysine demethylase; HDM/KDM) がこれまでに同定されて

いる。これらの酵素は、FAD (flavin adenine dinucleotide) を補酵素としてリジン側鎖アミンの mono-または di-メチル化修飾を脱メチル化するアミノキシダーゼ類縁型 (LSD1/KDM1A と LSD2/KDM1B) のファミリーと、2 価鉄イオンと α ケトグルタル酸を用いて mono-、di-、tri-メチル化修飾の脱メチル化に働く Jumonji ドメイン型のファミリーに大別される。脱メチル化するヒストンのサブユニットや残基は酵素ごとに異なり、メチル化修飾の場合と同様に、脱メチル化酵素反応が遺伝子発現に及ぼす影響も異なる。またヒストン脱メチル化酵素には、リジン残基でなく、アルギニン残基のメチル化修飾を脱メチル化する酵素も存在する。

アミノキシダーゼ類縁型の LSD1 を標的とした阻害剤としては、FAD 共有結合性の非特異的阻害剤 *trans*-2-phenylcyclopropylamine (*trans*-2-phenylcyclopropylamine; 2-PCPA) が LSD1 を阻害する知見が報告されて以降、多数の化合物が報告されている (図 4)。著者らは、LSD1 と *trans*-2-phenylcyclopropylamine との共結晶構造解析に基づいて、LSD1 を特異的に阻害する化合物 S2101 等を開発した (文献 3)。また、FAD との共有結合に関わるシクロプロピルアミン基を改変した阻害剤も Oryzon 社が出願した文献 4 の compound 57 をはじめとして複数のグループから報告されている。また、非共有結合性の LSD1 阻害剤として、ポリアミンの類縁化合物や基質ペプチドの模倣化合物も報告されている。LSD1 阻害剤の創薬に向けた対象疾患としては、乳がんや急性白血病等が挙げられる。Jumonji 型のヒストン脱メチル化酵素に対しても、 α ケトグルタル酸と競合して活性中心の鉄イオンと結合する阻害剤が知られている。代表的な化合物として、JMJD2E/KDM4DL の阻害剤 (文献 5 の compound 15c) や、JMJD3/KDM6B の阻害剤である GSK-J1 (文献 6)、KDM7 の阻害剤 (文献 7 の compound 9) 等が挙げられる。

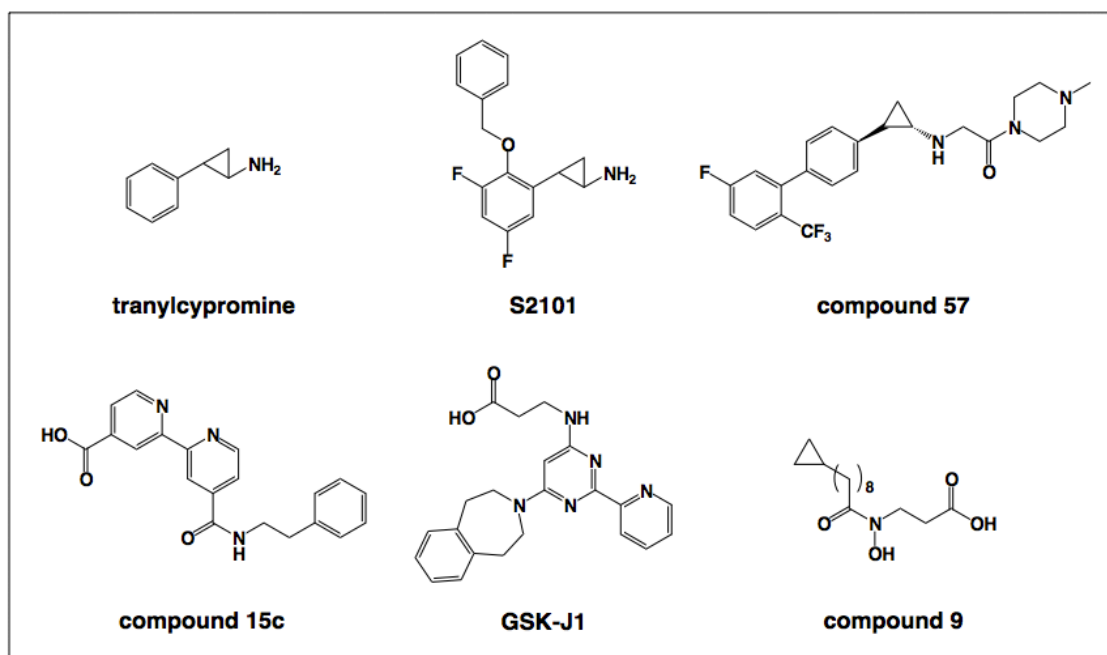


図 4. ヒストン脱メチル化酵素阻害剤の例

3.3. アセチルリジン認識因子の阻害剤

ヒストンのリジン残基のアセチル化反応は、ヒストンアセチル基転移酵素 (histone/lysine acetyltransferase; HAT/KAT) のファミリーに担われる。HAT/KAT によってアセチル化されたヒストン等は、ブロモドメイン (bromodomain) と呼ばれるアセチルリジン認識ドメインによって認識される。ブロモドメインはヒトでは 41 種類のタンパク質に含まれており、その多くはヒストンや非ヒストンタンパク質のリジン側鎖アミンのアセチル化修飾を認識する。また、GCN5 や PCAF 等の HAT 自身も酵素活性ドメインとは別にブロモドメインを分子内に有している。ブロモドメインの場合も、ファミリーによって認識するタンパク質やリジン残基の位置は異なる。

阻害剤開発の観点では、上述してきたエピジェネティクス制御の標的分子はすべて酵素であり、その酵素活性中心や補酵素結合部位、基質結合部位を作用点とした阻害剤が開発されてきている。これに対し、ブロモドメインはエピジェネティクスの修飾認識因子であり、阻害剤の作用点はタンパク質-タンパク質相互作用部位となる。このようなエピジェネティクスの修飾認識因子に対する阻害剤の開発は、エピジェネティクス制御酵素に対する阻害剤の開発と比べると結合強度等の観点で困難が予想されたこともあり、比較的研究が遅れていた。

ブロモドメインファミリーでは、PCAF のブロモドメインに対する阻害剤として文献 8 の compound 2 が 2005 年に初めて報告されたが、この化合物は創薬への実用化には至っていない。現在、創薬への実用化が最も期待されているブロモドメイン阻害剤は、BET (bromodomain and extraterminal domain) ファミリーの BRD2, BRD3, BRD4, BRDT に対する阻害剤である。BET ファミリーの阻害剤は、BRD2 のブロモドメイン構造に基づいて著者らが開発した BIC1 (文献 9) を含め、現在多数の低分子化合物が知られている。このうち、田辺三菱製薬の出願情報 PCT/JP2008/073864 (WO/2009/084693) に基づいてハーバード大とオックスフォード大のグループが合成した(+)-JQ1 (文献 10) や、GSK 社が開発した I-BET 化合物 (文献 11) のシリーズについて、NUT 遺伝子再構成がん (NMC) 等の治療薬を目指した臨床研究が現在進められている。BET ファミリーの阻害剤は、NMC 以外にも急性骨髄性白血病 (AML)、混合型白血病 (MLL)、多発性骨髄腫 (MM) や、炎症への治療効果も期待されている。また Resverlogix 社は、BET 阻害剤 RVX-208 をアテローム性動脈硬化治療の後期第 2 相試験に進めている。OncoEthix 社も田辺三菱製薬からライセンスを受けた BET 阻害剤の OTX015 (Y-803) について、悪性血液がん治療のための第 1 相試験を進めている。さらに Pfizer 社も構造活性相関解析により独自の BET 阻害剤の PFI-1 等を開発している (文献 12)。

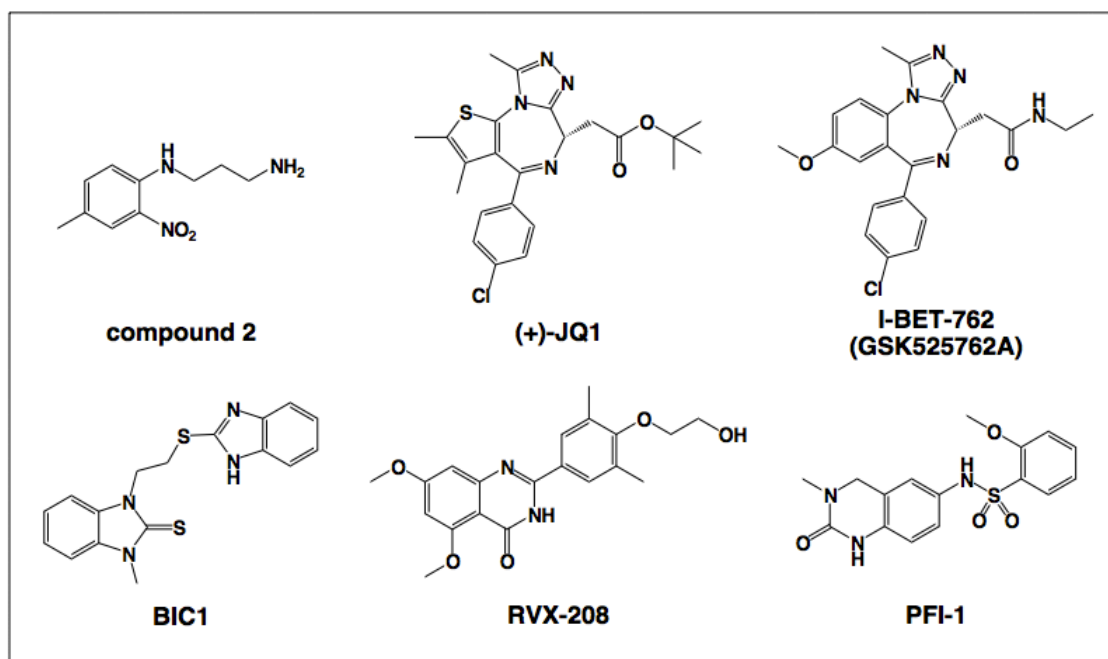


図 5. アセチルリジン認識因子阻害剤の例

3.4. メチルリジン認識因子の阻害剤

HMT によってリジン側鎖がメチル化されたヒストン等は、メチルリジン認識因子によって結合・複合体化されることにより、ゲノム DNA の凝縮・弛緩や遺伝子発現の抑制化・活性化等の次の作用につながっていく。メチルリジンを認識するタンパク質のドメインとしては、PHD ドメイン (plant homeodomain)、MBT (malignant brain tumor) ドメイン、クロモドメイン (chromodomain)、Tudor ドメイン、CW ドメイン等の多種類のファミリーが存在している。し

かしながら、上述してきたような他のエピジェネティクス制御カテゴリーと比べると、メチルリジン認識因子に対する阻害剤の開発は遅れている。

メチルリジン認識ドメインに対しては、2011 年に L3MBTL3 (lethal (3) malignant brain tumor-like protein 3) の MBT ドメインに解離定数 $5 \mu\text{M}$ で結合する化合物 UNC669 がノースカロライナ大から報告された (図 6)。その後、今年 (2013 年) になって L3MBTL3 をより特異的に阻害する改良化合物 UNC1215 が同グループから発表された (文献 13)。UNC1215 は、L3MBTL3 に含まれる 3 ヶ所の MBT ドメインのうち、1 番目と 2 番目の MBT ドメインに結合することにより、L3MBTL3 に 120 nM の解離定数で選択的に結合する。この化合物による臨床試験は現在までに報告されていない。このように MBT ドメインの特異的阻害剤が報告されたことから、アセチルリジンの認識だけでなく、メチルリジンの認識を作用点としたタンパク質-タンパク質相互作用阻害剤の創薬研究も今後実現性が期待される状況となっている。

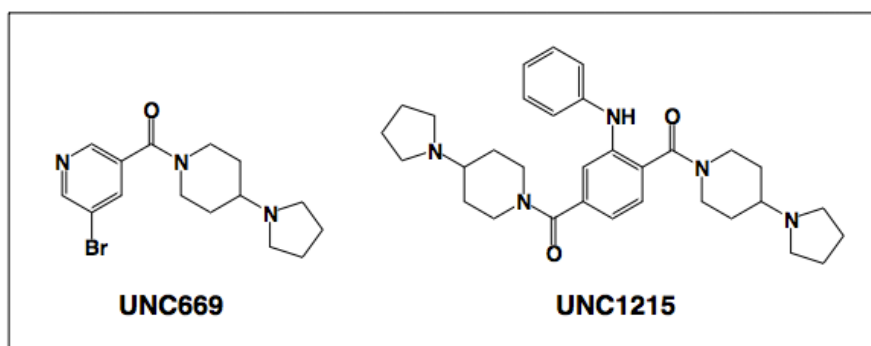


図 6. メチルリジン認識因子の阻害剤

4. おわりに

細胞核内のゲノム DNA を標的とした医薬品では、シスプラチン（固形がん）や核内受容体の拮抗薬（乳がん）等が実用化されているものの、ゲノム DNA の制御機構には未知の点も多く、創薬研究はまだ熟しきっていない。近年、特に 1990 年代中盤以降の研究において、ゲノム DNA に対する局所的で多様な化学修飾（エピジェネティクス）の実体とそれらの制御機構が一気に明らかとなり、本稿に述べたようなエピジェネティクスの制御分子が多様な疾患治療に有効なことが示されてきている。エピジェネティクスについては、ゲノムを標的とした特異性の観点から創薬としての実用性を疑問視する声が今でも聞かれる。しかし、2004 年のアザシチジンの FDA 承認を端緒としてエピジェネティクス制御医薬品が次々と実用化され、今後も FDA 承認に至る化合物が現れると予想される。低分子によるエピゲノムの特異的な制御は現在も課題の一つであるが、エピジェネティクスの阻害剤はがん分野にとどまらず、動脈硬化や炎症の分野でも臨床研究が進められている。また、エピジェネティクスの阻害剤は iPS 細胞の樹立過程にも貢献することから、疾病治療のみならず再生医療においても今後の実用化が期待される。

エピジェネティクス制御分野における国際競争については、我が国では古くから先駆的な研究がなされてきている。本稿に述べた HDAC 阻害剤のうち、FDA 承認薬の SAHA は、吉田稔博士（東京大学大学院農学系研究科、理化学研究所）らのグループが初の HDAC 特異的阻害剤として見出した trichostatin A に基づいた化合物であり、Istodax/FK228 もアステラス製薬（旧 藤沢薬品）のグループが発見した化合物である。BET 阻害剤では田辺三菱製薬のグループが見出した化合物に基づいて臨床研究が進められ、このカテゴリーでも医薬品の実用化が期待される状況となった。このようにエピジェネティクス創薬を隆盛に導いた草分け研究が国内に多数存在する一方、近年、世界的に激化したエピジェネティクスの医薬品開発競争では欧米による新種の大規模組織研究の波が押し寄せてきている。我が国がエピジェネティクス創薬分野において国際競争力を維持・発揮していくためには、産・官・学が一体となった交流や新しい枠組みの構築が不可欠と考えられる。

謝辞

本稿の執筆にあたり、理化学研究所の本間光貴先生(ライフサイエンス技術基盤研究センター)と横山茂之先生(横山構造生物学研究室)には数多くのご助言と励ましを頂きました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Niwa H, Handa N, Tomabeche Y, Honda K, Toyama M, Ohsawa N, Shirouzu M, Kagechika H, Hirano T, Umehara T, Yokoyama S. *Acta Crystallogr. D* 2013; 69: 595-602.
- [2] Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA, Basavapathruni A, Jin L, Boriack-Sjodin PA, Allain CJ, Klaus CR, Raimondi A, Scott MP, Waters NJ, Chesworth R, Moyer MP, Copeland RA, Richon VM, Pollock RM. *Blood* 2013; 122: 1017-1025.
- [3] Mimasu S, Umezawa N, Sato S, Higuchi T, Umehara T, Yokoyama S. *Biochemistry* 2010; 49: 6494-6503.
- [4] Ortega MA, Castro-Palomino LJ, Fyfe MCT. 2011; Patent WO2011035941A1.
- [5] Chang KH, King ON, Tumber A, Woon EC, Heightman TD, McDonough MA, Schofield CJ, Rose NR. *ChemMedChem* 2011; 6: 759-764.
- [6] Kruidenier L, Chung CW, Cheng Z, Liddle J, Che K, Joberty G, Bantscheff M, Bountra C, Bridges A, Diallo H, Eberhard D, Hutchinson S, Jones E, Katso R, Leveridge M, Mander PK, Mosley J, Ramirez-Molina C, Rowland P, Schofield CJ, Sheppard RJ, Smith JE, Swales C, Tanner R, Thomas P, Tumber A, Drewes G, Oppermann U, Patel DJ, Lee K, Wilson DM. *Nature* 2012; 488: 404-408.
- [7] Suzuki T, Ozasa H, Itoh Y, Zhan P, Sawada H, Mino K, Walport L, Ohkubo R, Kawamura A, Yonezawa M, Tsukada Y, Tumber A, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Schofield CJ, Miyata N. *J. Med. Chem.* 2013; DOI: 10.1021/jm400624b.
- [8] Zeng L, Li J, Muller M, Yan S, Mujtaba S, Pan C, Wang Z, Zhou MM. *J. Am. Chem. Soc.* 2005; 127: 2376-2377.
- [9] Ito T, Umehara T, Sasaki K, Nakamura Y, Nishino N, Terada T, Shirouzu M, Padmanabhan B, Yokoyama S, Ito A, Yoshida M. *Chem. Biol.* 2011; 18: 495-507.
- [10] Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith WB, Fedorov O, Morse EM, Keates T, Hickman TT, Felletar I, Philpott M, Munro S, McKeown MR, Wang Y, Christie AL, West N, Cameron MJ, Schwartz B, Heightman TD, La Thangue N, French CA, Wiest O, Kung AL, Knapp S, Bradner JE. *Nature* 2010; 468: 1067-1073.
- [11] Nicodeme E, Jeffrey KL, Schaefer U, Beinke S, Dewell S, Chung CW, Chandwani R, Marazzi I, Wilson P, Coste H, White J, Kirilovsky J, Rice CM, Lora JM, Prinjha RK, Lee K, Tarakhovsky A. *Nature* 2010; 468: 1119-1123.
- [12] Fish PV, Filippakopoulos P, Bish G, Brennan PE, Bunnage ME, Cook AS, Federov O, Gerstenberger BS, Jones H, Knapp S, Marsden B, Nock K, Owen DR, Philpott M, Picaud S, Primiano MJ, Ralph MJ, Sciammetta N, Trzupek JD. *J. Med. Chem.* 2012; 55: 9831-9837.
- [13] James LI, Barsyte-Lovejoy D, Zhong N, Krichevsky L, Korboukh VK, Herold JM, MacNevin CJ, Norris JL, Sagum CA, Tempel W, Marcon E, Guo H, Gao C, Huang XP, Duan S, Emili A, Greenblatt JF, Kireev DB, Jin J, Janzen WP, Brown PJ, Bedford MT, Arrowsmith CH, Frye SV. *Nat. Chem. Biol.* 2013; 9: 184-191.

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

次世代エピジェネティックドラッグを目指した ヒストン脱メチル化酵素阻害薬の創製研究

京都府立医科大学大学院医学研究科 鈴木 孝禎

1. はじめに

近年の研究により、ヒストンのメチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化や DNA のメチル化などの化学修飾が塩基配列に依存せず遺伝子の発現を制御する機構、すなわちエピジェネティクス機構の一部であることが明らかにされてきた。ヒストンのメチル化やアセチル化などのエピジェネティクスを制御する化合物は、生命現象を理解するための重要なツールとなるであろうし、エピジェネティックな異常はがんなどの疾病をもたらすことも明らかになっていることから、治療薬として応用できる可能性もある。実際に、DNA のメチル化を制御する DNA メチル基転移酵素 (DNMT) 阻害剤の azacitidine と decitabine は、骨髄異形成症候群治療薬として¹⁾、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤の vorinostat²⁾ と romidepsin³⁾ は、皮膚 T 細胞腫治療薬として臨床応用されている (図 1)。現在、これら DNMT 阻害剤と HDAC 阻害剤に続く次世代エピジェネティックドラッグの研究、開発が進められている。本稿では、近年特に注目されているヒストン脱メチル化酵素の一つである lysine specific demethylase-1 (LSD1) に対する阻害薬の創製研究について、我々の研究成果の一部⁴⁾を紹介する。

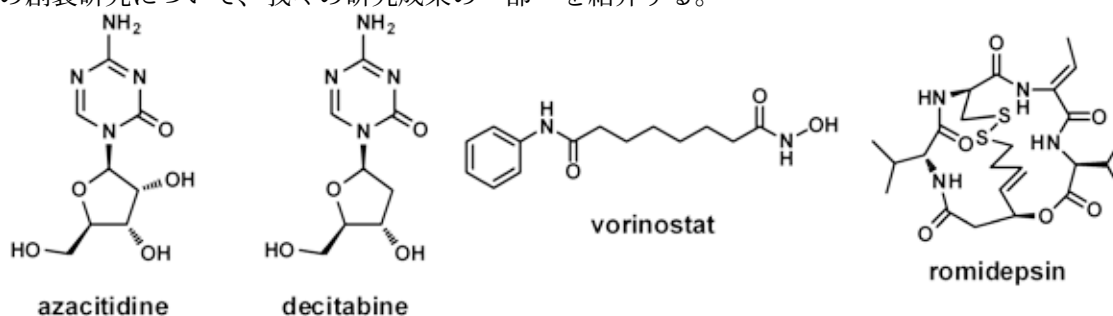


図 1 DNMT 阻害剤 azacitidine、decitabine と HDAC 阻害剤 vorinostat、romidepsin

2. LSD1 選択的阻害薬の創製

LSD1 阻害薬

LSD1 は、FAD 依存性のリシン脱メチル化酵素であり、遺伝子発現をエピジェネティックに制御している⁵⁾。LSD1 は前立腺がん細胞、乳がん細胞、急性骨髄性白血病細胞など様々ながん細胞の増殖やα-ヘルペスウイルスの再活性化に関与していることが報告されている⁶⁾。このことから、LSD1 阻害薬は、LSD1 の機能を調べるためのバイオプローブとしてだけでなく、新たな作用機序の抗がん剤、抗ウイルス剤として期待されている。しかし、既存の LSD1 阻害薬は LSD1 阻害活性、LSD1 と相同性の高いモノアミンオキシダーゼ (MAO) に対する選択性、細胞活性において問題のあるものが多い。例えば、PCPA は LSD1 を阻害する ($IC_{50} = 32 \text{ nM}$) が、MAO をさらに強く阻害してしまう (IC_{50} for MAO A = 7.3 nM ; IC_{50} for MAO B = 4.3 nM)⁷⁾。LSD1 を高発現する神経芽腫細胞に対する PCPA の増殖阻害活性も低い ($EC_{50} = 500 \text{ nM}$)。そこで我々は、それらすべての点で優れている LSD1 阻害薬の創製を目指した。

LSD1 に阻害薬を送り届けるドラッグデリバリー型分子

非選択的 LSD1 阻害薬である PCPA は LSD1 活性中心中で FAD と共有結合を形成し、LSD1 を不可逆的に阻害する (図 2A)。その際、PCPA の窒素原子はアンモニア分子として LSD1 活性中

心中から放出される。この機構から、我々は「ドラッグデリバリー型標的酵素不活性化薬」という概念に基づいて、リシン部分および PCPA 部分を有する LSD1 不活性化薬 **1** を設計した (図 2B)。メチル化リシンは LSD1 の基質であるため、**1** のリシン部分は MAO には認識されず、LSD1 により選択的かつ効率的に認識されると考えられる。続いて LSD1 活性中心中に運び込まれた **1** の PCPA 部分は FAD と付加体を形成し LSD1 を阻害する。その際、**1** のリシン部分はイミン中間体となり、続く加水分解を受けることで LSD1 活性中心から放出されると予想される (図 2B)。すなわち、**1** のリシン部分は MAO および LSD1 阻害薬である PCPA を LSD1 活性中心中に選択的かつ効率的に運び込む“輸送体”として働くと予想された。この機構により、**1** はドラッグデリバリー型の強力な LSD1 選択的不活性化薬となることが期待された。

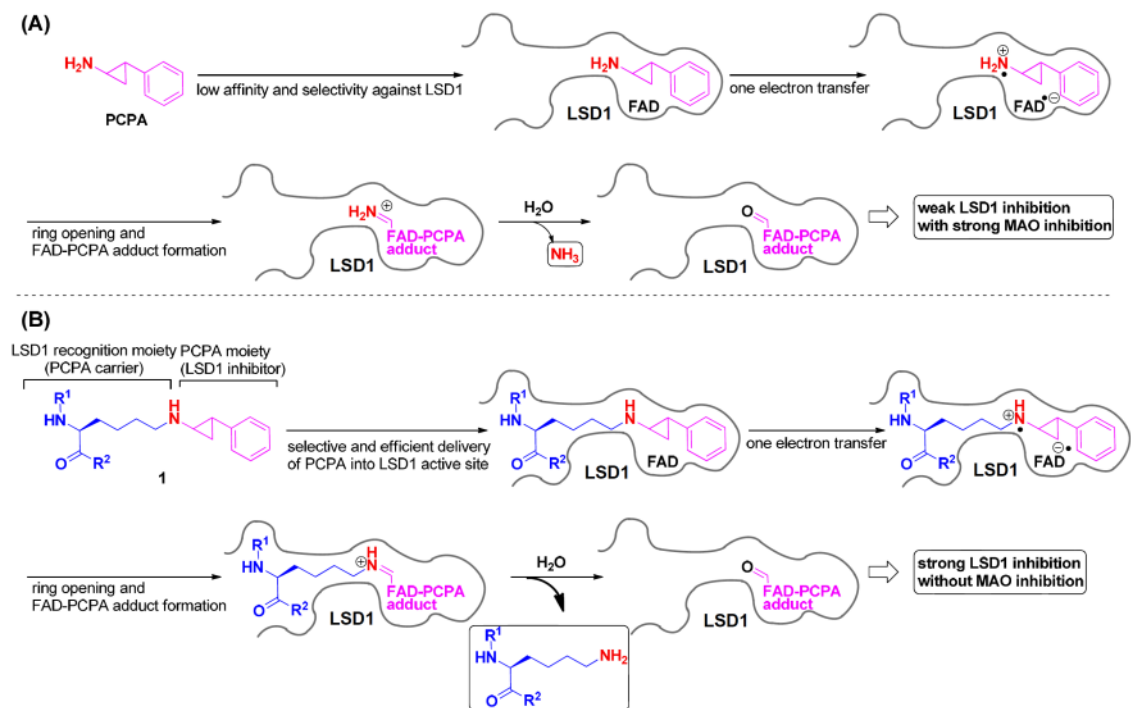


図 2 (A) PCPA による LSD1 阻害、(B) 期待した **1** による LSD1 不活性化機構

ペプチド型 LSD1 不活性化薬

まず、「ドラッグデリバリー型標的酵素不活性化薬」の概念を検証するために、LSD1 の基質である H3 タンパクの N 末端ペプチドを PCPA 輸送体としたペプチド **1a** を設計、合成した (図 3)。**1a** の生物活性を評価した結果、期待通り、**1a** は MAO を阻害せず ($IC_{50} > 100$ nM)、強力に LSD1 を阻害した ($IC_{50} = 0.16$ nM) (図 3)。しかし、**1a** はペプチド化合物であることから、LSD1 を高発現する子宮頸がん HeLa 細胞、神経芽腫 SH-SY5Y 細胞においても、強い細胞増殖阻害活性を示さなかった。そこで、つぎに **1a** の低分子化を試みることにした。

低分子型 LSD1 不活性化薬

低分子型 LSD1 不活性化薬の分子設計は、LSD1 の X 線結晶構造 (PDB code 2UXN)⁸⁾ に基づいて行った。LSD1 の活性ポケット付近には、二つの特徴的な疎水性ポケットが存在する (図 4)。その二つの疎水性ポケットに納まり得る置換基として、リシン構造の C 側にベンジルアミノ基を、N 側にベンゾイル基を持つ低分子化合物 **1b** を設計、合成した (図 4)。

化合物 **1b** の生物活性評価を行ったところ、**1b** は IC_{50} で PCPA の 100 倍以上と非常に高い LSD1 阻害活性を示した。また、HeLa 細胞および SH-SY5Y 細胞に対して比較的高い増殖阻害活性を示した (表 1)。化合物 **1b** が細胞系で活性を示したのは、ペプチド **1a** に比べ細胞膜透過性が改善されたためであると考えられる。これらの結果から、予想通り、**1b** のリシン部分が PCPA の生物活性を向上させたので、PCPA の輸送体として最適な構造を見出すため、また、より高いがん細胞増殖阻害活性を有する LSD1 阻害薬を見出すために、**1b** のリシン構造の最適化を行った。

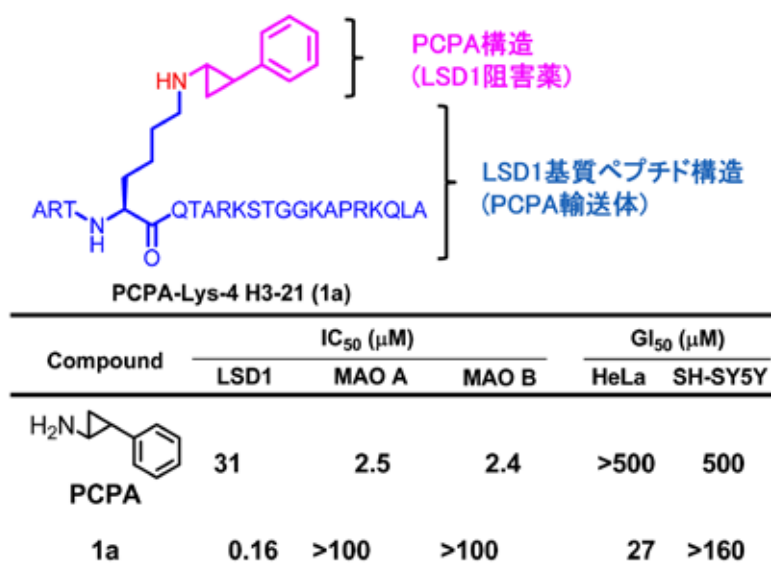


図3 ペプチド 1a の生物活性評価

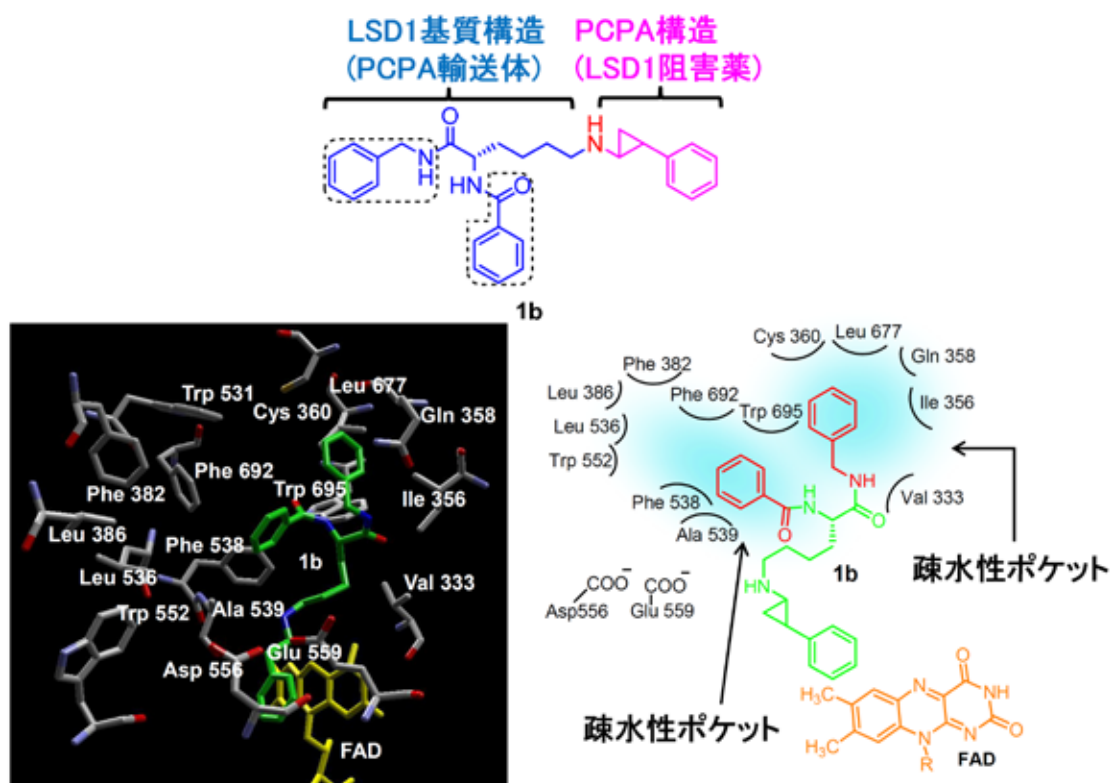
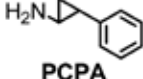


図4 低分子化合物 1b と LSD1 のドッキングスタディ (Molegro Virtual Docker 5)

1b と LSD1 のドッキングスタディ (図4) から、1b のベンゾイル基のパラ位近傍に Phe 382、Leu 386、Leu 536、Trp 552 から成る疎水性ポケットが存在することが示唆された。そこで、この疎水性ポケットとの相互作用を期待して、1b のベンゾイル基のパラ位に疎水性の置換基を導入した誘導体 1c から 1h を設計、合成した (図5A、表2)。また、ベンゾイル基のメタ位近傍にはアニオン性アミノ酸残基である Asp 556、Glu 559 が存在するため、これらのアミノ酸残基との相互作用を期待した 1i および 1j も設計、合成した (図5B、表2)。1i、1j がプロトン化

表1 PCPA、ペプチド 1a、化合物 1b の LSD1 阻害活性およびがん細胞増殖阻害活性

Compound	IC ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)	
	LSD1	HeLa	SH-SY5Y
 PCPA	31	>500	500
1a	0.16	27	>160
1b	0.30	35	17

され、正に帯電したアミノ基と Asp 556、Glu 559 のアニオン性アミノ酸残基がイオン結合および水素結合を形成することで、**1h**、**1i** の LSD1 への親和性が向上することを期待した。

表 2 に示すように、**1b** のベンゾイル基のメタ位にアミノエチルアミノカルボニル基を有する **1i** および、ピペラジンカルボニル基を有する **1j** は高い LSD1 阻害活性を示したが、240 nM の濃度でも HeLa および SH-SY5Y 細胞に対し細胞増殖阻害活性を示さなかった。おそらく、**1i**、**1j** の 2 つの塩基性窒素原子が正に帯電し、細胞膜透過性が著しく低下することにより、細胞増殖阻害活性を示さなかったと考えられる。一方、**1b** のベンゾイル基のパラ位に疎水性の置換基を導入した **1d**、**1e**、**1g**、**1h** は、高い LSD1 阻害活性を示すと同時に、HeLa 細胞および SH-SY5Y 細胞に対して **1b** より高い細胞増殖阻害活性を示した。**1g** の HeLa および SH-SY5Y 細胞に対する増殖阻害活性が最も高かったことから、4-フェニルベンゾイル基をリシン部分のアミノ基の最適置換基として固定し、さらに **1g** のベンジルアミノ基の最適化を行うこととした。

1b と LSD1 のドッキングスタディー (図 4) から、**1b** のベンジルアミノ基のベンゼン環付近に Cys 360、Leu 677、Gln 358、Ile 356 から成る疎水性ポケットが存在することが示唆された。そこで、この疎水性ポケットとの相互作用を期待して、**1g** のベンジルアミノ基のパラ位またはメタ位に疎水性の置換基を導入した誘導体 **1k** から **1t** を設計、合成した (図 5C、表 2)。

生物活性評価の結果、**1k** から **1t** のうち、パラ位に大きな置換基を導入した **1m** と **1n** 以外の化合物が IC₅₀ < 1 nM の LSD1 阻害活性を示した (表 2)。また、**1n**、**1o**、**1r** から **1t** がリード化合物である **1g** よりも強い HeLa 細胞および SH-SY5Y 細胞増殖阻害活性を示した。中でも **1s** は、高い LSD1 阻害活性を示し、HeLa 細胞に対して GI₅₀ が 3.7 nM、SH-SY5Y 細胞に対して GI₅₀ が 1.7 nM と最も高い細胞増殖阻害活性を示した。これらの結果から、PCPA の輸送体構造としては **1s** のリシン構造が最適であると考えられた。また、化合物 **1s** は、ほとんど MAO を阻害せず (IC₅₀ > 100 nM)、高い LSD1 選択性を示した。これらの結果から、化合物 **1s** は、PCPA を MAO 活性中心へは運ばず、LSD1 活性中心へ高効率に運ぶことで LSD1 を選択的かつ強力に不活性化していることが示唆された。

LSD1 阻害メカニズム解析

つぎに、LSD1 阻害活性およびがん細胞増殖阻害活性の両方で優れた結果を示した **1s** に対して、この化合物が PCPA のドラッグデリバリー型機構で LSD1 を不活性化しているかを酵素速度論解析、質量分析により調べた。

様々な濃度の阻害剤の存在下、時間に対して酵素反応生成物をプロットした際に、阻害剤が可逆的阻害剤ならば時間対生成物のグラフは直線系となり、阻害剤が不可逆的阻害剤ならば時間対生成物のグラフは非線形上昇カーブを描いた後に頭打ちとなることが知られている⁹⁾。**1s** の LSD1 不活性化機構が図 2 に示すように不可逆的であるかどうかを調べるため、反応時間に対する生成物の量をプロットしグラフの形を調べた (図 6A)。その結果、反応時間対生成物のグラフは非線形のカーブを描いた。この結果は、LSD1 活性が時間依存的に低下していることを示しており、**1s** が LSD1 を不可逆的に阻害していることが示唆された。

1s が図 2 に示す機構で LSD1 を不活性化していれば、化合物のリシン構造に関わらず FAD-PCPA 付加体が生成することが予想される。そこで、この FAD-PCPA 付加体の生成を確認するために、MALDI-TOF MS 解析を行い、FAD-PCPA 付加体の分子量の検出を試みた。その結果、**1s** と LSD1 をインキュベーションした溶液からは FAD-PCPA 付加体 (*m/z* 918) および、その

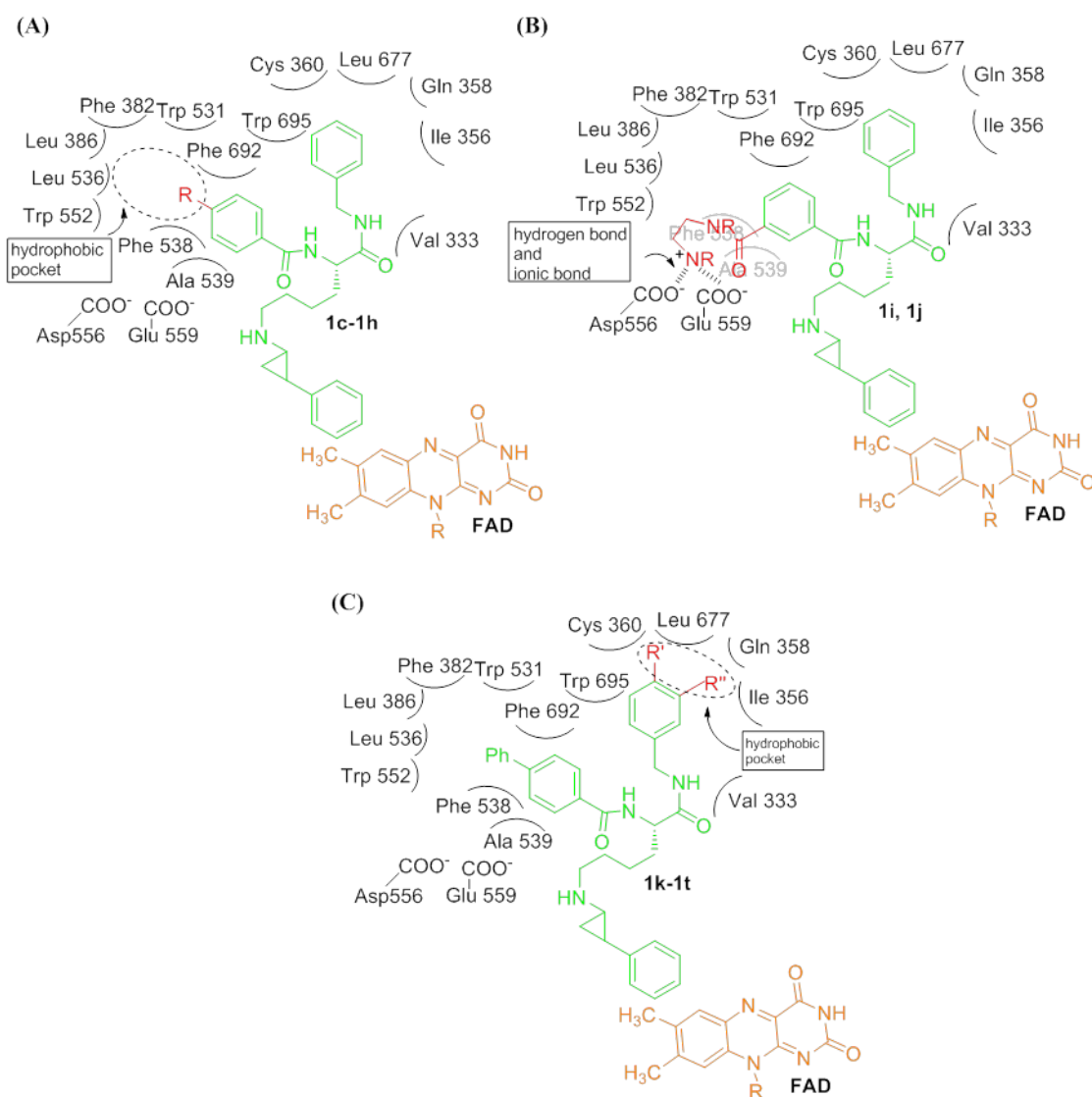


図5 化合物 1c-h (A)、化合物 1i,j (B)、化合物 1k-t (C) の分子設計

脱水体 (m/z 900) に対応するピークが観測された (図 6B)。LSD1 の代わりに FAD を加えた条件下では FAD-PCPA 付加体に対応するピークは観測されなかった。さらに、**1f** および **1r** と LSD1 をインキュベーションした溶液から、**1f** および **1r** のリシン構造に相当するピークも観測された。

以上の酵素速度論解析および質量分析の結果から、**1s** が LSD1 の活性中心に PCPA を送り届けるドラッグデリバリー型の機構 (図 2) で LSD1 を阻害していることが強く支持された。

3. おわりに

本稿では、紙面の都合上、次世代エピジェネティックドラッグの開発例として、LSD1 阻害薬の例のみを取り上げたが、エピジェネティクスを基盤とする他の創薬ターゲットも多数あり、研究開発が進んでいる。また、今後も、様々な疾病におけるエピジェネティクス関連タンパク質の発現や変異が調べられ、病態との関連が明らかになり、新たな創薬ターゲット候補が登場することが予想される。これらのエピジェネティクス関連タンパク質を分子標的とする創薬研究が、近い将来実を結び、一刻も早く病気で苦しむ患者さんの手元にくすりが届くことを期待している。

表2 化合物 1b-t の LSD1 阻害活性およびがん細胞増殖阻害活性^a

1b-1j					1k-1t				
Comp	Structure	IC ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)		Comp	Structure	IC ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)	
		LSD1	HeLa	SH-SY5Y			LSD1	HeLa	SH-SY5Y
PCPA		31±12	>500	500±39	1k		0.52±0.21	4.4±0.14	3.5±0.13
1b		0.30±0.13	35±1.4	17±1.3	1l		0.68±0.18	4.4±0.15	3.9±0.34
1c		0.36±0.15	37±0.99	13±0.62	1m		2.1±1.8	5.2±0.61	6.4±2.6
1d		0.63±0.30	12±0.72	4.8±0.16	1n		1.1±0.24	4.0±0.13	2.7±2.0
1e		0.18±0.04	13±0.17	11±0.75	1o		0.63±0.14	4.2±0.14	2.3±1.4
1f		0.22±0.07	36±2.6	14±0.36	1p		0.69±0.09	11±0.43	4.1±0.38
1g		0.48±0.28	10±1.3	3.3±0.76	1q		0.76±0.38	9.7±0.62	3.8±0.28
1h		0.30±0.17	13±0.25	5.3±0.86	1r		0.58±0.10	4.1±0.21	2.4±1.5
1i		0.12±0.04	>240	>240	1s		0.41±0.08	3.7±0.42	1.7±0.35
1j		0.25±0.02	>240	>240	1t		0.59±0.32	4.3±0.10	2.7±1.9

^a 基質であるジメチル化ヒストンペプチドの濃度 20 nM で酵素アッセイを行った。

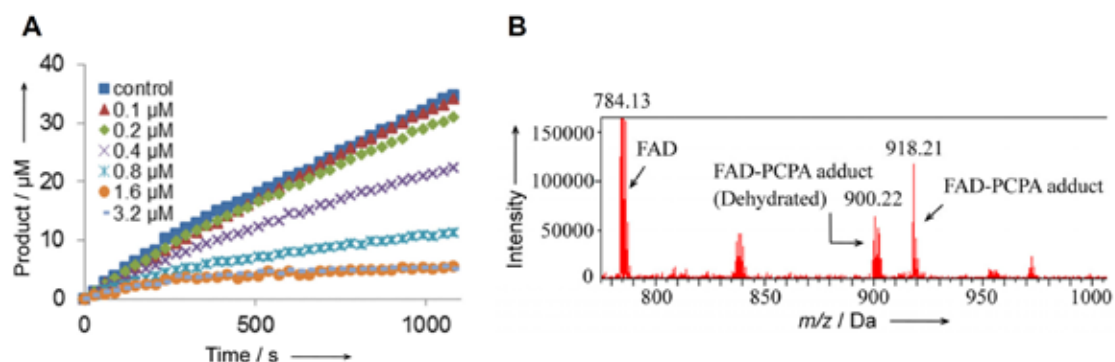


図 6 化合物 1s 存在下での LSD1 速度論解析 (A) および化合物 1s と LSD1 の混合物の MALDI-TOF MS 解析 (B)

参考文献

- 1) Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. *Nature* **2004**, 429, 457–463.
- 2) Sato A. *Onco. Targets Ther.* **2012**, 5, 67–76.
- 3) Lyseng-Williamson KA, Yang LP. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2012**, 13, 67–71.
- 4) Ogasawara D, Itoh Y, Tsumoto H, Kakizawa T, Mino K, Fukuhara K, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Miyata N, Suzuki T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8620–8624.
- 5) Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstone JR, Cole PA, Casero RA, Shi Y. *Cell* **2004**, 119, 941–953.
- 6) Suzuki T, Miyata N. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8236–8250.
- 7) Ueda R, Suzuki T, Mino K, Tsumoto H, Nakagawa H, Hasegawa M, Sasaki R, Mizukami T, Miyata N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17536–17537.
- 8) Yang M, Culhane JC, Szewczuk LM, Gocke CB, Brautigam CA, Tomchick DR, Machius M, Cole PA, Yu H. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2007**, 14, 535–539.
- 9) Copeland RA. *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis*, 2nd ed., Wiley-VHC, New York, **2000**.

//// Activities ////

構造活性フォーラム 2013 開催報告

「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」

構造活性フォーラム 2013

実行委員長 本間光貴

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ます。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ますが、同時に、PDB の構造情報や ChEMBL/PubChem のアッセイ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ります。今年のフォーラムでは、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、6 人の先生方にご講演をいただきました。

プログラムは以下の通りです。(Thierry Langer 教授はランチョン講演)

1. ABINIT-MP/BioStation による FMO 法の創薬への応用
福澤 薫 (みずほ情報総研株式会社・東京大学)
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)
3. How to achieve a great track record in drug research services
Thierry Langer (Prestwick Chemicals)
4. 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)
5. ドッキングスタディにおける取り組み
前田 能崇 (持田製薬株式会社)
6. 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)
7. 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

当日は、梅雨の中休みの良い天候にも恵まれ、116 名に及ぶ多数の参加者が集まりました。創薬の最前線の研究者を中心に高い関心を得ることができ、活発かつ有意義な議論が行われました。特に、相互作用解析方法と、その基となる結晶構造の品質について会場からも要望をいただき、今後の方向性についてアカデミア研究者と創薬の現場の研究者で共有することができました。

ご講演いただきました先生方、開催の準備に協力いただきました実行委員、事務局、ならびに構造活性相関部会の皆様に御礼申し上げます。なお次回の構造活性フォーラム 2014 は、大阪大学・高木達也先生が務められ、6 月 27 日に開催される予定です。



///// Activities /////

<会告>

第 41 回構造活性相関シンポジウム

日時：平成 25 年 11 月 7 日（木）・8 日（金）

会場：関西学院会館（兵庫県西宮市上ヶ原）

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

前日（11 月 6 日）

15:50 理研・計算科学研究機構エントランスに集合

16:00 スーパーコンピュータ「京」見学会

第 1 日目（11 月 7 日）

10:30 - 10:35 開会

10:35 - 11:15 一般講演（会場：レセプションホール）座長：赤松美紀

KO01 *Chemical structure mining characteristic of adverse drug reactions*

医薬副作用に特徴的な化学構造マイニング

(関学大理工) ○大森紀人, 堀川裕志, 岡田孝

KO02 *Correlational analysis of mutation and activation for DOI synthase mutants*

DOI 合成酵素変異体における変異と活性の相関解析

(新潟薬大応生) ○大久保崇之, 佐藤雅人, 田宮実, 高久洋暁, 岩澤裕喜, 石黒正路

11:15 - 11:55 一般講演（会場：レセプションホール）座長：飯島 洋

KO03 *Automatic homology modeling in consideration of non-natural amino acids*

非天然型アミノ酸に対応したホモロジーモデリング

(中央大院理工) ○工藤麻由, 佐藤亘, 梅山秀明, 岩館満雄

KO04 *Computational de novo design of functionalized proteins with ideal structure*

計算機による理想的な構造を持つ機能タンパク質のデノボデザイン

(ワシントン大) ○小杉貴洋, 古賀信康, 古賀-巽理恵, David Baker

13:30 - 14:30 招待講演（会場：レセプションホール）座長：山下富義

KI01 *Large-scale prediction of drug targets and drug side-effects with machine learning*

機械学習による薬物の標的分子や副作用の網羅的予測

(九州大学生体防御医学研究所、高等研究院) 山西芳裕

14:40 - 16:40 ポスターセッション（会場：1 階会議室 翼の間）

14:40 - 15:40 奇数番発表 15:40 - 16:40 偶数番発表

16:50 - 18:00 特別講演（会場：レセプションホール）座長：清水 良

KS01 *The “K computer” project ~ The state of art technology and the best in class people ~*

次世代スーパーコンピュータ「京」誕生までの軌跡

～世界一への挑戦とそれを支えた技術、人財～

(富士通次世代テクニカルコンピューティング開発本部) 伊東広樹

18:10 - 懇親会（会場：レストラン ポプラ）

ポスターセッション [11月7日 14:40 - 16:40] (会場: 1階会議室 翼の間)

KP01 *Structure-activity relationship of 2-phenyliminochromene derivatives as potent inhibitors of the tumor maker, AKR1B10*

2-Phenyliminochromene 誘導体の癌マーカーAKR1B10 阻害活性に関する構造活性相関
 (1 岐阜大, 2 富山大, 3 岐阜大) ○陶山美穂¹, 遠藤智史¹, 松永俊之¹, 胡大イ²,
 杉本健士², 松谷裕二², 豊岡尚樹², 桑田一夫³, 原明³

KP02 *Calculation and measurement of binding free energy of 7-azaindole derivatives with glycogen synthase kinase-3 β*

Glycogen Synthase Kinase-3 β と 7-Azaindole 誘導体の結合自由エネルギー解析
 (1 大正製薬, 2 徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部) ○田村勇之進¹, 宮川博夫¹,
 中馬寛²

KP03 *Prediction of a ligand bound in the ATP binding site of human CK2 α during the preparation process of an apo form enzyme*

タンパク質調整過程で結合したヒト CK2 α リガンドの推定
 (1 近畿大薬, 2 大阪府大院理, 3 阪大蛋白研) ○櫻井淳史¹, 中村真也¹, 仲庭哲津子^{2,3},
 関口雄介², 曾我部祐里², 木下誉富², 仲西功¹

KP04 *LERE-QSAR analysis of binding affinity of azole compounds with human cytochrome P450 2B6*
 分子科学計算によるアゾール系化合物-ヒト CYP2B6 複合体における相互作用解析に基づく LERE-QSAR 解析

(徳島大院薬) ○坂本修平, 笹原克則, 吉田達貞, 中馬寛

KP05 *Development of a ligand-based virtual screening method for preliminary compound selection (part 3): Validation and tuning of the method using DUD-E data set*

予備的化合物選択のためのリガンドベースバーチャルスクリーニング手法の開発
 (その3): 化合物選択手法の改良と検証
 (北里大薬) 郡司久恵, 関達徳, 山崎広之, ○西端芳彦

KP06 *Predicting bioactivity of compound-drug target protein pairs by support vector regression models using ligand efficiency-based training data*

Ligand Efficiency にもとづく学習データを用いた Support Vector Regression による化合物活性値の予測
 (ファルマデザイン) ○菅谷昇義

KP07 *Toxicity prediction of chemical substances by active sampling: Neighbor search methods and model selection*

アクティブサンプリングによる化学物質の毒性予測に関する研究: 近傍探索法とモデル選択
 (豊橋技科大院) ○山崎友也, 高橋由雅

KP08 *Relationship between the structure and the toxicity toward *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis* bacteria of halogenated anilines*

ハロゲン化アニリン類のバクテリアに対する毒性と構造との関係
 (東海大理) ○中川祥子, 石原良美, 高野二郎

- KP09** *Influences of three dimensional structures of peptides on stereoinversions of aspartic acid residues*
 アスパラギン酸残基周辺の環境が立体反転反応に及ぼす影響
 (¹金沢大院医薬保, ²阪大蛋白研, ³東北薬大) ○小田彰史^{1,2}, 高橋央宜³, 福吉修一¹, 中垣良一¹
- KP10** *Evaluation of predicted structure of complex between CYP2B6 and artemether by molecular simulations*
 野生型および変異体 CYP2B6 と抗マラリア薬 artemether との複合体予測構造の分子動力学シミュレーションによる評価
 (¹東北薬大, ²東北大院薬, ³北里大薬, ⁴金沢大院医薬保, ⁵阪大蛋白研) ○小林佳奈¹, 高橋央宜¹, 平塚真弘², 山乙教之³, 広野修一³, 小田彰史^{4,5}
- KP11** *QSARs toward interspecies sensitivity assessment for amines and phenols*
 種差依存性を考慮に入れたアミン・フェノール類の生態毒性 QSAR
 (国立環境研) ○古濱彩子, 今井宏治, 蓮沼和夫, 青木康展
- KP12** *QSAR on ecotoxicity to fish using chemical compounds' classification*
 化合物分類を用いた多変量解析による魚類に対する環境毒性予測
 (¹阪大院薬, ²阪大微研) ○伊藤光文¹, 岡本晃典¹, 川下理日人^{1,2}, 高木達也^{1,2}
- KP13** *New development and improvement of two-class classification KY-methods that targets drug safety prediction*
 安全性予測をターゲットとした2クラス分類KY法の改良と新規開発
 (インシリコデータ) ○湯田浩太郎
- KP14** *Ligand-based drug design using the diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitors*
 ジアシルグリセロールアシル基転移酵素-1 阻害剤の Ligand-Based Drug Design
 (¹北里大薬, ²昭和薬大, ³明治薬科大薬) ○若杉昌輝¹, 合田浩明², 平野遼太郎³, 小林健一³, 古源寛³, 広野修一¹
- KP15** *Computational study on the binding mode of β -glucocerebrosidase inhibitor, calystegine B2*
 新規 β -glucocerebrosidase 阻害剤 calystegine B2 のインシリコ結合様式解析
 (¹北里大薬, ²富山大病院薬) ○中込泉¹, 加藤敦², 山乙教之¹, 足立伊左雄², 広野修一¹
- KP16** *Clustering for protein structures composed of main chain and side-chains focussing on ligand-binding site*
 リガンド結合部位周辺に注目しての側鎖を含んだタンパク質立体構造クラスタリング
 (中央大院理工) ○佐藤亘, 梅山秀明, 岩館満雄
- KP17** *Stationarity of 3-dimentional structure between the local structure of query protein and that of predicted query model around ligand binding sites*
 タンパク質予測構造の結合リガンド周辺の立体構造保存性について
 (中央大院理工) ○吉山晃太郎, 梅山秀明, 岩館満雄
- KP18** *ASEDock2013: A novel method to place water molecules into putative water bridging sites*
 ASEDock2013: リガンド-受容体間相互作用に関与する水分子の検出と複合体モデルの予測
 (菱化システム) 東田欣也, ○岡田晃季, 片岡良一, 後藤純一
- KP19** *Novel model quality assessment method based on a residue-residue distance map prediction*
 残基間距離予測に基づく新たなタンパク質予測構造評価法の開発
 (北里大薬) ○寺師玄記, 中村裕樹, 下山紘充, 竹田一志 鷹真由子

- KP20** *Generation of drug-like molecules using the 3D conformation of a known ligand molecule*
 リガンドの立体構造の類似性を利用した分子設計
 (¹ 科研製薬, ² 豊橋技科大) ○河合健太郎¹, 永田尚也¹, 高橋由雅²
- KP21** *Development of compound clustering method for evaluation of in silico screening efficiency*
 In silico スクリーニングの効率を検証するためのクラスタリング方法の開発
 (理研 CLST) ○幸瞳, 佐藤朋広, 本間光貴
- KP22** *Management status of hazard evaluation support system integrated platform (HESS)*
 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS) の運用状況
 (¹NITE, ² 安評センター) ○櫻谷祐企¹, 山田隆志¹, 池永裕¹, 山田隼¹, 太田聡¹, 林真²
- KP23** *Structure profiling of drug molecule using eigenvector of molecular matrix*
 分子行列の固有ベクトルを用いた薬物構造プロファイリング
 (豊橋技科大) ○齋藤佳介, 高橋由雅
- KP24** *Diversity of chemical compounds and fragments using StarDrop*
 StarDrop を用いた化合物とそのフラグメントの多様性評価
 (¹ ヒューリンクス, ² 日産化学工業) ○田島澄恵¹, 石川誠²
- KP25** *Development of the 3D structural feature analysis system for proteins based on the neighborhood fragment representation*
 近傍フラグメント表現に基づくタンパク質三次元構造特徴解析システムの開発
 (豊橋技科大) ○飯塚雅明, 加藤博明
- KP26** *Development of the phylogenetic tree analysis system for proteins based on 3D spatial arrangements of amino acid residues*
 アミノ酸の空間配置に注目したタンパク質分子系統樹解析システムの開発
 (豊橋技科大) ○牧野祐基, 加藤博明
- KP27** *Chemical space analysis of natural and commercial compounds*
 三次元構造を使用した天然化合物のケミカルスペース解析
 ((独) 生物研) ○前田美紀
- KP28** *LERE-QSAR analysis of hydroxamic acid MMP inhibitors*
 ヒドロキサム酸系 MMP 阻害剤の LERE-QSAR 解析
 (徳島大院薬) ○杉本拓弥, 野々下航, 濱野綾那, 林敬久, 吉田達貞, 中馬寛

第2日目 (11月8日)

10:00 - 10:40 一般講演 (会場: レセプションホール) 座長: 久保寺英夫

KO05 *In silico methods for drug repositioning*

ドラッグリポジショニングのためのイン・シリコ法の開発

(¹九大生医研, ²九大高等研究院) ○岩田浩明¹, 吉原美奈子¹ 山西芳裕^{1,2}

KO06 *Molecular recognition and 3D-RISM theory; Calcium binding affinity to calbindin D9K*

液体の統計力学理論に基づいた分子認識機構の解明; カルビンディン D9k のカルシウム結合能評価

(北里大薬) ○清田泰臣, 竹田一志 鷹真由子

11:00 - 12:00 一般講演 (会場: レセプションホール) 座長: 大田雅照

KO07 *LERE-QSAR of inhibitors differences in the absolute configuration: Inhibition of pyrrolidine compounds against influenza virus neuraminidase*

LERE-QSAR 解析による絶対立体配置の識別: インフルエンザ・ノイラミニダーゼとピロリジン系化合物との相互作用解析

(徳島大院薬) ○河野明大, 芝田雄登, 林敬久, 倉橋昌大, 吉田達貞, 中馬寛

KO08 *Refinement and validation of LERE-QSAR procedure*

LERE-QSAR 解析の精密化とその検証

(¹徳島大院薬, ²九州大先導物質化学研) ○吉田達貞¹, 馬島彬¹, 笹原克則¹, 芝田雄登¹, 江口将大¹, 比多岡清司², 中馬寛¹

KO09 *LERE-QSAR analysis on catalytic reaction of serine protease: Trypsin-series of substituted phenyl hippurates complex*

セリンプロテアーゼ触媒反応の LERE-QSAR 解析ートリプシンによる置換馬尿酸フェニルの加水分解反応機構

(徳島大院薬) ○馬島彬, 倉橋昌大, 吉田達貞, 中馬寛

13:30 - 14:10 一般講演 (会場: レセプションホール) 座長: 岡島伸之

KO10 *SDOVS: A solvent dipole ordering-based method for virtual screening*

(京大院薬) ○永田尚也, 村田克美, 仲西功, 北浦和夫

KO11 *Structure-activity relationships of novel α -glucosidase inhibitors derived from salacinol*

サラシノールを基点とする新規 α -グルコシダーゼ阻害剤の構造活性相関および創出研究

(近畿大薬) ○中村真也, 高平和典, 島田和子, 田邊元三, 村岡修, 仲西功

14:30 - 15:30 招待講演 (会場: レセプションホール) 座長: 辻下英樹

KI02 *Thermodynamics of biomolecular interactions for drug design and screening: SITE*

相互作用の熱力学情報と創薬: SITE 法

(東京大学大学院工学系研究科、医科学研究所) 津本浩平

15:30 - 15:35 閉会

//// Activities ////

構造活性相関部会の沿革と趣旨

1970年代の前半、医薬品を含む生理活性物質の活性発現の分子機構、立体構造・電子構造の計算や活性データ処理に対するコンピュータの活用など、関連分野のめざましい発展にともなって、構造活性相関と分子設計に対する新しい方法論が世界的に台頭してきた。このような情勢に呼応するとともに、研究者の交流と情報交換、研究発表と方法論の普及の場を提供することを目的に設立されたのが本部会の前身の構造活性相関懇話会である。1975年5月京都において第1回の「懇話会」(シンポジウム)が旗揚げされ、1980年からは年1回の「構造活性相関シンポジウム」が関係諸学会の共催の下で定期的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25号をお届けいたします。今号のPerspective/Retrospectiveでは、前号にひきつづいて統合データベース関連として、村上勝彦先生(産総研)と今西規先生(東海大学・産総研)に、MEDALSを中心とした統合データベースの国内および国際的な現状と今後の展望についてご解説いただきました。統合と連携が進むことで、各領域の研究でデータベースが今後一層活用されることが期待されます。また、Cutting Edgeではエビジェネティクスと創薬をテーマとして、梅原崇史先生(理研)にエビジェネティクスを標的とした創薬研究全体についてご解説いただき、また鈴木孝禎先生(京都府立医大)にはヒストン脱メチル化酵素阻害薬を例としたエビジェネティックドラッグの創薬研究についてご紹介いただきました。この分野の研究の最新の状況について両先生からご紹介いただき、大変興味深いものになったと思います。ご寄稿いただいた先生方には、大変お忙しい中でのご執筆、心よりお礼申し上げます。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.25 平成25年10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。