



構造活性相関部会・ニュースレター <16 October, 2014>

SAR News No.27

「目次」

SAR News 表紙ロゴマークについて 高橋 由雅 … 2

//// Perspective/Retrospective ////

理研におけるインシリコ創薬の取り組み kinase 阻害剤設計を例に
本間 光貴 … 3

//// Cutting Edge ////

インシリコ創薬における FMO 法と周辺基盤技術の進歩
福澤 薫 … 10

カルボランを用いた新規アンドロゲン受容体拮抗薬の創製

太田 公規 … 18

//// Activities ////

<報告>

構造活性フォーラム 2014 開催報告
「困難化する医薬品開発の現状と将来」 高木 達也 … 25

<会告>

第 42 回構造活性相関シンポジウム … 27

SAR News 表紙ロゴマークについて

少し傾いたフレーム（四角形）は構造活性相関の世界を（Hansch-Fujita 法をはじめ、パターン認識や量子化学計算など）異なる視点（角度）から眺めることの大切さを表現している。フレームの光と陰は、どんな手法も一つですべてを照らし出すことは困難であり、必ず「光」と「陰」のようにそれによって照らし出される部分とそれだけでは見えない部分があることを表している。フレーム内の文字は構造活性相関研究会（当部会の前身）の英語名（Structure Activity Relationships Society of Japan）をシンボライズしたものであり、未知の構造活性相関の世界が異なる色の光で照らしだされることを示している。また、少し傾いた四角形のフレームとそれを下方で水平に横切るタイトル文字の配置はアルファベットのQをイメージしている。（デザイン：高橋由雅）

※SAR News は構造活性相関研究に関する情報発信を目的とし、2001 年 10 月に当部会の前身である構造活性相関研究会により発行が開始されました。表紙のロゴマークについては部会移行後も創刊当初のものを使用してきましたが、本号より、背景デザインはそのまま機関名部分のみを部会正式名称（英語）に改訂して引き続き利用することとなりました。（編集委員会）

//// Perspective/Retrospective ////

理研におけるインシリコ創薬の取り組み kinase 阻害剤設計を例に

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 本間 光貴

1. はじめに

戦後の高度経済成長と軌を同じくして 1970 年から 1990 年代初頭にかけて、日本の製薬企業における創薬は黄金期を迎えた。また、それと少し遅れる形で、日本のライフサイエンス分野の基礎研究投資も実を結び、Nature, Science, Cell などの一流誌の論文掲載数は、欧米先進国と比べて遜色のないレベルまで向上している。しかし、その基礎研究の成果は必ずしも日本国内の医薬品開発に結びついてはおらず、1990 年代以降、新薬の承認数が減少傾向にある。特に、New England Journal of Medicine や Lancet などの医学専門誌の日本からの論文掲載数は、欧米先進国よりも著しく少なく、最近では、中国などの新興国を下回る状況が続いている。米国においては、基礎研究を医薬品に結びつけるアカデミア発のバイオベンチャーが次々と誕生し、活発な創薬活動が繰り広げられ成果を挙げている[1]。一方、日本では、健全な創薬バイオベンチャー（特に臨床段階またはリード化合物まで進めることができ可能なパイプラインベンチャー）が育っておらず、アカデミアの創薬シーズが、国内で医薬品に結びつかないばかりか、欧米のメガファーマに持たれられる事例も見られる。

このような国内の基礎研究と医薬品開発の間のギャップを埋めるために理化学研究所（理研）では、2010 年に、旧藤沢薬品工業およびアステラス製薬においてタクロリムスの開発を主導した後藤俊男氏を迎へ、創薬・医療技術基盤プログラムをスタートさせた。本稿では、理研における、それらのプログラムを通じた創薬活動の現状と、先行している例として白血病治療薬を目指した kinase 阻害剤設計の例について紹介する。

2. 理研 創薬・医療技術基盤プログラム

創薬・医療技術基盤プログラム（DMP）は、日本発の革新的な医薬や医療技術の創出を目標にして、理研のライフサイエンス研究で培われた研究基盤を活用し、理研の各研究センターや大学等で見出されたシーズを取り上げ、医薬品・医療技術に結びつけることをミッションとしている。病院をもたない理研は臨床試験を実施する主体にはなれないことから、DMP が推進するテーマ・プロジェクトは、適切なタイミングで臨床試験以降の開発を担うベンチャー企業、製薬企業あるいは医療機関へ導出する必要があり、図 1 に示す 3 種類の出口戦略を設定している。

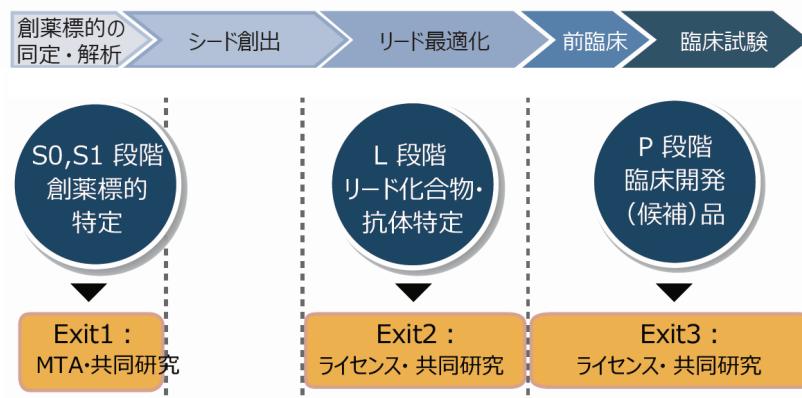


図 1. 研究開発ステージと出口戦略

Exit 1 は、生物学研究者による創薬標的発見段階での導出である。Exit 1 は、従来のアカデミア創薬においても試みられてきたが、技術的に難易度の高い創薬標的・細胞医療技術であったり、マーケットが小さい分野の場合も多く、スムーズに受け渡しができない場合が多かった。そこで DMP では、リード化合物・抗体段階での導出 (Exit 2) と臨床試験の段階での導出 (Exit 3) を設定し、それらのステージまで DMP 側で創薬展開できる態勢を整備しつつある。

理研は最先端の創薬関連基盤技術を持つ複数の研究センターから、創薬の現場で実用的に実施できる技術を選定し、8つの創薬基盤ユニットを編成した(図2)。創薬基盤ユニットのメンバーは各テーマリーダー (TML)・プロジェクトリーダー (PL) のもとでテーマ・プロジェクトを推進する。因みに理研内にない技術基盤については外部機関との連携やアウトソーシングによってカバーしている。東京大学(東大)創薬オープンイノベーションセンターや産業技術総合研究所(産総研)とは化合物ライブラリーの提供、スクリーニング等の面で密接に連携している。また、臨床応用については大学の医学部や医療機関との連携を進めている。

各創薬プロセスと創薬・医療技術基盤とは以下の関係にある。シード化合物を見いだすプロセスでは、ケミカルバンク基盤、シード化合物探索基盤 (HTS)、創薬分子設計基盤、タンパク質解析 (X 線、NMR、生化学評価) 基盤を設置している。リード創出プロセスおよびリード化合物最適化プロセスでは、タンパク質解析基盤、創薬化学基盤、創薬イメージング基盤を設置している。抗体医薬では抗体基盤が抗原タンパク質調製機能を持つタンパク質解析基盤と連携して研究を進めている[2]。先端計算科学基盤では、数年後の実用化を目指した次世代の技術開発を行っており、D. E. Shaw Research が開発した Anton に匹敵する分子動力学専用計算機(MD-GRAPE4)の実用化を進めている。

創薬基盤を有する各研究センターは創薬以外の固有のミッションも持つので、研究センターと DMP とを縦横の関係とするマトリックスマネジメント体制の確立が重要である。このようなマネジメントは製薬企業では一般的であるが、アカデミア研究機関では珍しい。また、DMP は後藤プログラムディレクターの下にポートフォリオマネージャー(テーマ・プロジェクトの採

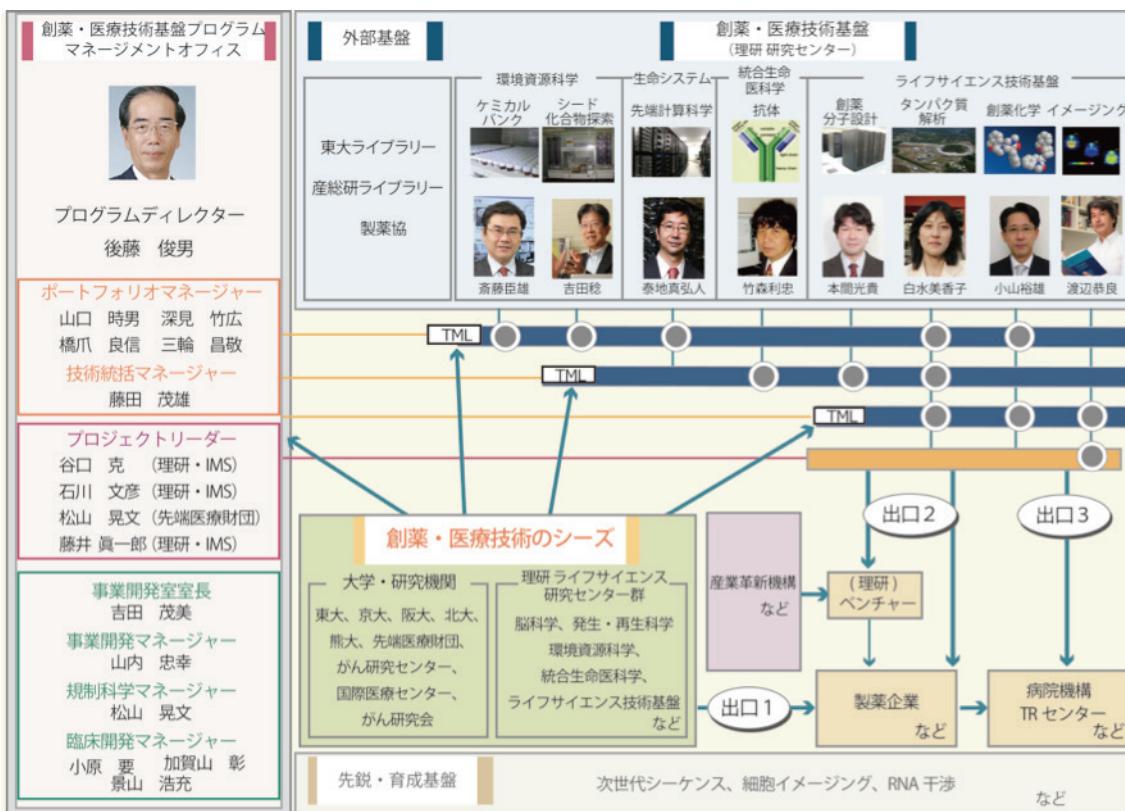


図 2. DMP のマトリックススマネジメント

択や推進を主導する)、技術統括マネージャー(技術基盤の強化を指導する)、プロジェクトリーダー(リードステージ以降のプロジェクトを統括する)、事業開発室(企業との交渉を担当する)、

規制科学マネージャー(医薬品承認に向けた方針を指導する)、臨床開発マネージャー(臨床開発の進め方を指導する)を設けているが、彼らのほとんどは製薬企業において、臨床候補品を創出した経験のある人材であり、創薬の必要不可欠な各段階・各領域に経験のある人材をここまで配置していることも、DMP の大きな特徴である。

2.1 創薬テーマ・プロジェクトの採択と推進

テーマ・プロジェクトは、スクリーニング段階(S0, S1, S2, S3)、リード段階(L1, L2, L3)、臨床段階(P0, P1, P2, P3)の3カテゴリー、11段階に分かれ、S0 から最終医薬品(または医療技術)を包含しうる特許を取得する L2 までのステージを「テーマ」、開発候補品を選択した L3 ステージ以降を「プロジェクト」と呼んでいる。

テーマ・プロジェクトの募集は、理研内研究センターや大学などの研究機関から推薦を受ける方法と、ホームページで公募を行う方法がある。公募の場合の応募資格は、理研研究者に限定されている(共同研究者の1人に理研研究者が入っていれば可)。理研研究者が見つからない場合には、後述の創薬支援ネットワークの創薬ナビから申し込むことができる。応募されたテーマ・プロジェクトは、必要に応じて外部有識者を加えた DMP 関係者による書面審査、面接審査が実施され、採択が決定される。テーマ・プロジェクトの選定ガイドラインとして、特に注目して審査すべき6項目[疾患領域、作用機序、druggability、先行品情報、研究ステージ、研究リーダー]が定められている。疾患領域は、治療満足度、治療における薬剤の貢献度を求めた調査結果(日本ヒューマンサイエンス財団より)からアンメットメディカルニーズとしてアルツハイマー病や難治性がんなどの難病が取りあげられ、さらにアカデミア発創薬の観点から希少疾患やネグレクテッド・ディジーズも取りあげられている。また、理研の科学・技術が効果的に活用される、これまでにない治療方法やターゲットも重要である。例えば、iPS細胞などを利用した細胞治療や、これまでのアプローチでは困難とされていたタンパク質間相互作用ターゲットに対する低分子医薬品の開発などが含まれる。

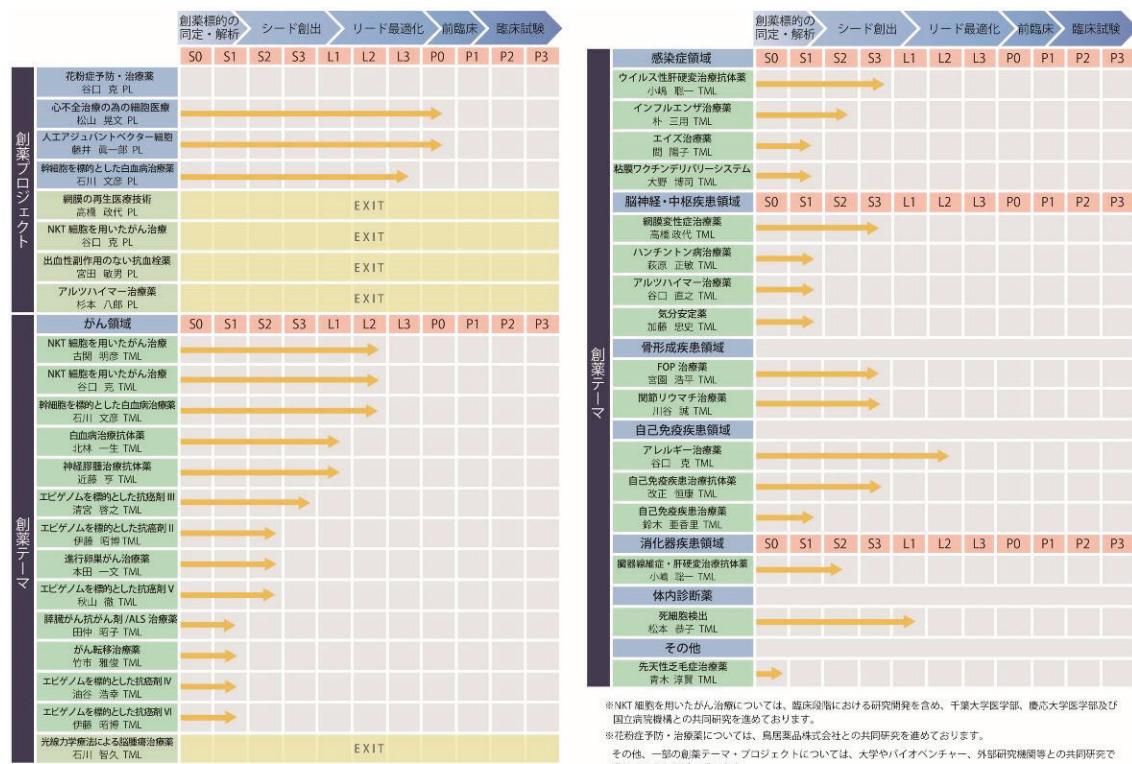


図3. テーマ・プロジェクトリスト

プログラム発足時の 2010 年 4 月には、理研内研究センターや大学など研究機関から推薦されたテーマ・プロジェクトから、アカデミア発創薬・医療技術の観点から 22 のテーマ・プロジェクトを採択した。その後、卒業、中止、新規テーマの採択を適宜行い、現在（2014 年 4 月現在）は 4 つのプロジェクト、32 のテーマを推進している。DMP が推進中のテーマ・プロジェクトはホームページに公開しており[2]、随時更新している。（図 3）

現在までの成果として、高橋政代 PL（理研）による iPS 細胞による網膜再生プロジェクトの臨床研究の開始の他、NKT 細胞を用いたがん治療（谷口克 PL（理研））、出血性副作用のない抗血栓薬（宮田敏男 PL（東北大））、アルツハイマー治療薬（杉本八郎 PL（ファルマエイト））が、ベンチャー企業や医療機関に導出された。また、低分子において DMP が初期の探索から担当したテーマでは、後の 3.1 で述べる幹細胞を標的とした白血病治療薬（石川文彦 TML（理研））などがあり、特許取得段階まで到達するテーマが出始めている。

2.2 創薬支援ネットワーク、日本版 NIH との連携

2013 年 5 月、医薬基盤研究所創薬支援戦略室が設立され、創薬支援ネットワーク構想が具体化した。このネットワークは 2011 年内閣府医療イノベーション推進室の初代室長である中村祐輔氏の創薬支援機構構想の提唱が端緒である。その後の糸余曲折を経て、創薬支援ネットワーク構想と名前を変え、省庁横断的な国家プロジェクトとして始動した。ネットワーク構築の主旨は「アカデミア発の創薬シーズを対象とした橋渡し機能を強化し基礎研究の成果を医薬品の実用化につなげるため、医薬基盤研究所を中心となって、理研及び産業技術総合研究所と連携しながら、大学・研究機関や関係府省で構成するネットワークを構築し、有望なシーズに対して切れ目がない支援を行う」ことである。DMP も創薬支援ネットワークも設立趣旨を同じくしており、2014 年度から、創薬支援ネットワークによって日本全体から採択された有望なテーマ・プロジェクトの推進のために基盤ユニットの提供などで密接に連携している。2015 年度からは、独立行政法人日本医療研究開発機構（日本版 NIH）が立ち上がり、そのもとで創薬支援ネットワークが力強く推進される予定であり、理研 DMP もその一翼を担うことになる。

3. インシリコ創薬を担う創薬分子設計基盤ユニット

これまで紹介してきた DMP の創薬活動において、インシリコによる医薬分子設計を担う基盤として、理研・ライフサイエンス技術基盤研究センター内に創薬分子設計基盤ユニットが新設され、インシリコスクリーニング・設計などの支援研究を行っている。インシリコスクリーニングを行う基盤技術としては、創薬の現場における実用性を重視して整備を進めてきた。図 4 に示すように、半自動ドッキング条件最適化システム PALLAS[3]、相互作用パターンに基づく機械学習活性予測システム MUSES[4]、多面的リガンド探索システム LAILAPS などを開発して運用している。PALLAS は、タンパク質構造の動きや、ドッキングアルゴリズムを含む多くのドッキング条件を半自動的に検討し、目的のターゲットに結合し得る低分子化合物のドッキングに最適な条件を見出す手助けをする。得られた条件によって数十万ないしは数百万化合物に対してドッキングを行い、通常のドッキングスコアや X 線構造で結構様式がわかっている化合物との共有体積などによって数千個程度まで絞り込み、さらにその後の絞り込みでは、相互作用記述子を用いた機械学習活性予測 MUSES を使う場合もある。タンパク質構造や既知のリガンド情報が豊富な場合は、MUSES が効果的だが、情報が少ないターゲットの場合には利用が難しい。そのような場合の最後の絞り込みに利用できるように、3.2 で述べる FMO-PBSA 法を開発中である。LAILAPS は、単一ではなく、多くの観点からのリガンド探索法を組み合わせる手法であり、部分構造検索、2D/3D の類似検索、2D/3D の機械学習予測を組み合わせて、スコアを標準化して出力することができる。特に 3D 形状プロファイルによる機械学習予測法は、我々が新規に開発した手法である[5]。LAILAPS は、タンパク質構造が無い場合にも実施可能で短時間で計算でき、ヒット探索能力も大きいため、糖尿病モデルに対して薬効を示す世界初のアディポネクチン受容体活性化剤の発見等に貢献している[6]。また、データベースに関しては、市販化合物データベース、ChEMBL/PubChem 等の公共データベース、合成容易化合物データベースを統合し、インシリコスクリーニング用に前処理した合計 1 億 1 千万化合物の統合データベースを整備している。

このデータベースは、重原子数、druglikeness、忌避構造、納期によって数百カテゴリーに分類されており、インシリコスクリーニングを行う際には、目的に応じてどの範囲を検索するか簡単な操作で選択することができる。

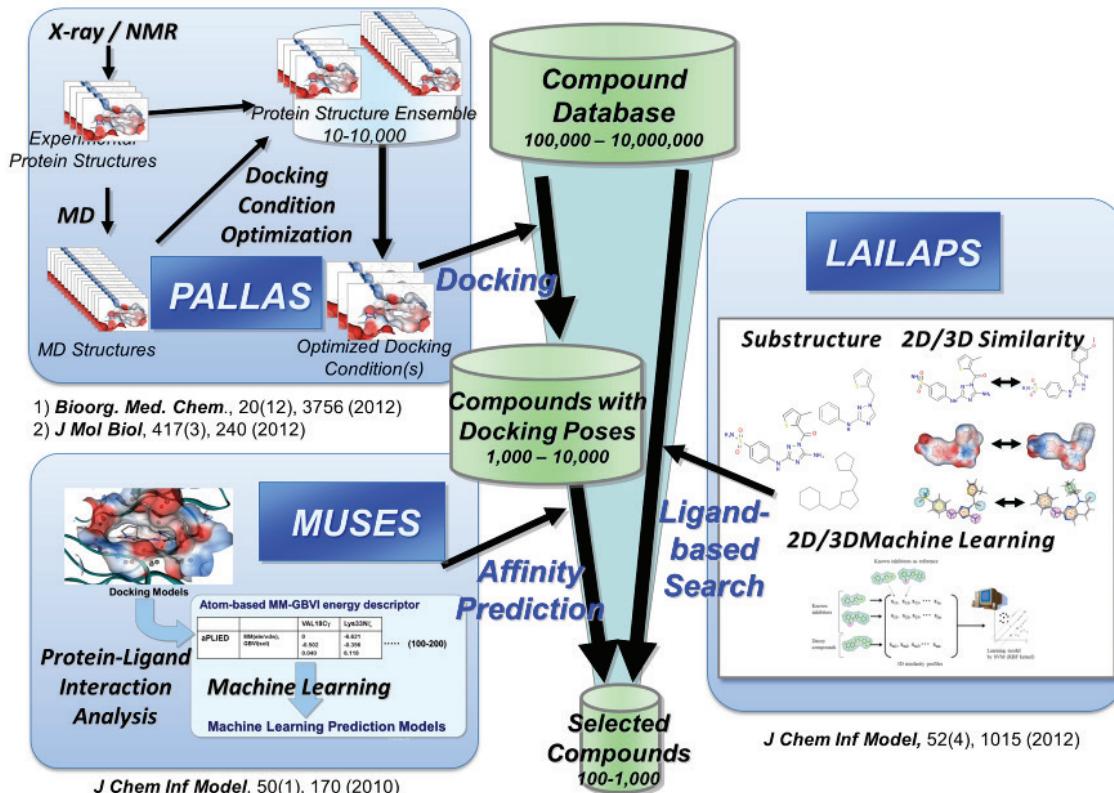


図 4. 創薬分子設計基盤ユニットのインシリコスクリーニング技術

3.1 HCK 阻害剤のインシリコスクリーニングと設計

急性骨髄性白血病は、初発の場合には既存の治療薬による寛解が可能な場合が多いが、骨髄中に白血病幹細胞が残っている場合があり、再発すると効果的な治療は困難である。理研の石川らは、白血病幹細胞と造血幹細胞の間の発現遺伝子の比較解析により、HCK を含むいくつかの遺伝子が白血病幹細胞において有意に発現レベルが上昇することを突き止めた[7]。この知見を受けて、理研 DMP では、2010 年から HCK をターゲットとした白血病治療薬の探索研究を開始した。HCK は、SRC family に属する kinase であり、すでにタンパク質構造・既知阻害剤情報ともに豊富であり、それらの情報に基づいて、PALLAS と LAILAPS によるインシリコスクリーニングを行った結果、東大の創薬オープンイノベーションセンターのライブラリー[8]から選択した化合物 RK-9024466 が、HCK に対して IC_{50} : 7.7 nM の阻害活性を示した。(図 5) HCK と RK-9024466 の複合体構造を理研の横山らのグループが解析し、それに基づいた設計を行い、比較的迅速に IC_{50} : 0.43 nM を持つ RK-0020449 を見出すことに成功した。

RK-449 は、白血病患者由来の幹細胞や、その幹細胞を増殖させ免疫不全マウスに移植した動物モデルにおいて高い効果を示し[9]、現在、臨床試験へ向けて開発を進めている。

3.2 Pim1 阻害剤における Activity Cliff の FMO-PBSA による活性予測

Pim1 はリンパ腫から発見された Ser/Thr kinase であり、STAT パスウェイの活性化等を通して白血病細胞等の増殖と生存において重要な働きをしている、急性骨髄性白血病の創薬ターゲットである。文部科学省ターゲットタンパク研究プログラムにおいて、理研の田仲らのグループが発案し、東大・長野らのグループとの共同研究によって阻害剤のインシリコスクリーニングとその

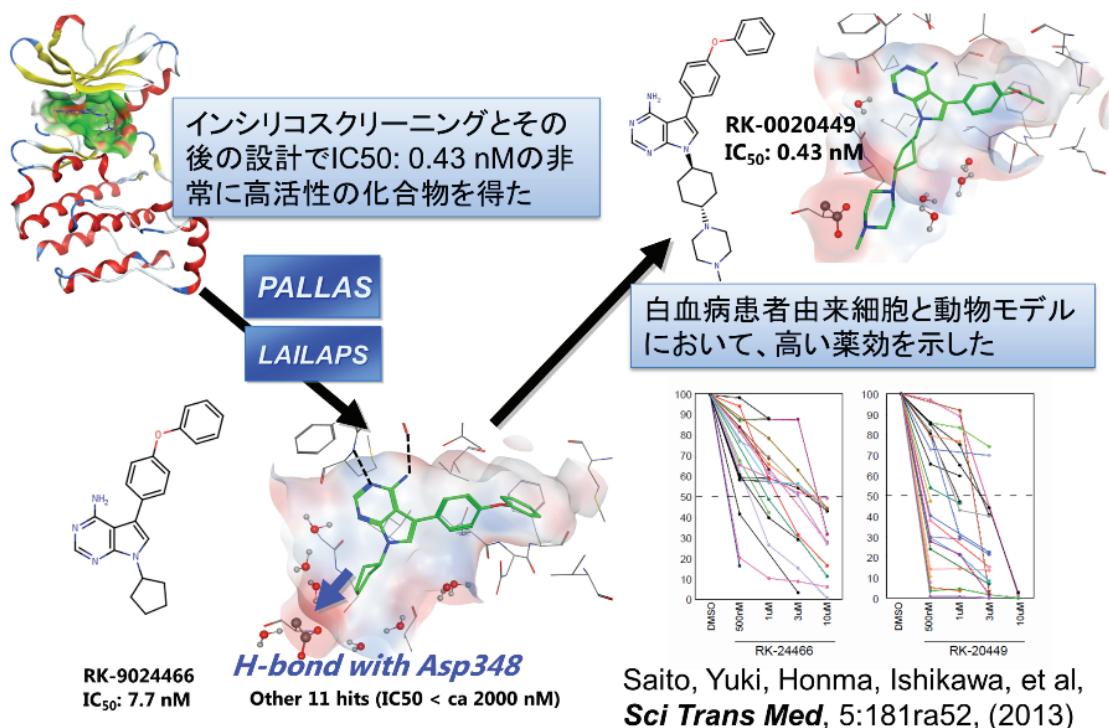


図 5. HCK 阻害剤のインシリコ創薬

後の誘導化展開を行った。その過程については、紙面の都合もあり詳しく述べないが、PALLASによって選択したドッキング条件によるインシリコスクリーニングによって、 IC_{50} : 400 nM 程度の阻害剤を発見し[10]、その後の設計と合成によって 1 nM 程度の阻害剤まで到達している[11]。この Pim1 の阻害剤設計において、構造の小さな変化によって予期しない大きな活性変化（いわゆる activity cliff）を経験した。図 6 の左側に化合物の構造と活性を示すが、右翼の 5-6 縮環系の 1 個の炭素が窒素に変わることによって最大で 200 倍程度活性が低下している。6 化合物のうち、4 化合物は複合体の X 線構造が解かれているが、ほとんど構造は同じであり、従来の分子力場に基づく MM-PBSA では、 $\log IC_{50}$ との R^2 が 0.59 と低い相関しか示さなかった。そこで、これらの複合体構造（及び X 線構造の無い 2 化合物のモデル構造）を QM-MM によってエネルギー最適化計算し、FMO の IFIE（フラグメント間相互作用エネルギー）の合計値と MM-PBSA の PBSA 項部分を合わせた値を計算し、 $\log IC_{50}$ との相関を見たところ、 $R^2=0.92$ という高い相関を示した（論文投稿準備中）。

本研究においては、タンパク質-リガンド複合体の構造の品質が重要であった。X 線構造そのものや、分子力場でエネルギー最適化した構造では、MM-PBSA では負の相関、FMO-PBSA でも R^2 で 0.3-0.5 程度であり、今回のような構造変化の小さな化合物セットにおける activity cliff の予測では、特に構造の品質が重要であることが示唆された。しかし、まだ 1 ターゲットでの結果であり、データセットも小さいので、今後は複数の異なる種類のターゲットで 10 化合物以上のセットでの検証を繰り返す予定である。また、PB (Poisson-Boltzmann) 項については、当研究室の渡邊らによって FMO によって計算する方法も開発済み[12]であるが、1 個の計算値を得るために FMO 計算を何回か繰りかえす必要があり、計算時間が非常に長い。この部分の効率化等も行い、量子化学計算で構成された FMO-PBSA 法を完成させたい。

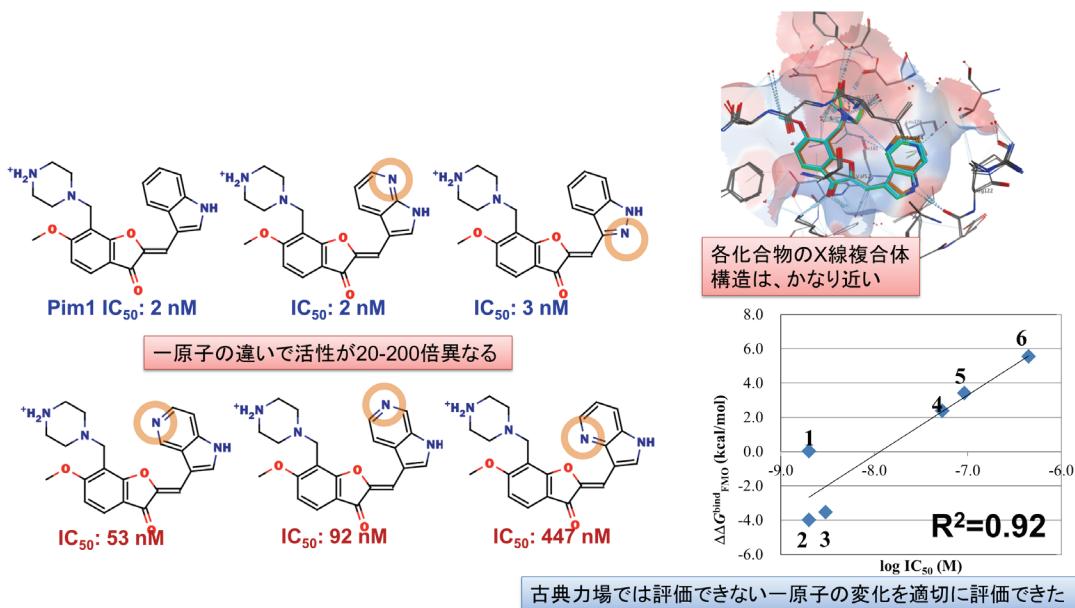


図 6. Pim1 の Activity Cliff の FMO-PBSA による予測

4. おわりに 超分解能 FMO 構造決定法への期待

アカデミア創薬におけるインシリコスクリーニング、設計の役割は非常に大きい。大手製薬企業のように物量によって阻害剤の探索・合成を行うことが困難であるため、低コストで大きなchemical space を探索し、合成する化合物を絞り込むことは重要である。私たちの研究室では、実用的な技術(PALLAS, MUSES, LAILAPS)の開発とともに、次世代の最先端技術(FMO-PBSA)の開発にも取り組んでいる。特に精度の高い結合親和性予測では、従来の古典力場で作成したモデルを電子密度に適合させて決定する X 線構造では不十分である。現在、日本大学の福澤、神戸大学の田中らとともに最初から FMO によって構造決定する手法(FMO 超分解能構造決定法)を開発しており、エクサなどの次世代大規模計算機と連携すれば、PDB に登録されている全タンパク質構造の再決定も夢ではない。日本発の世界標準の構造解析手法に発展することを期待している。

謝辞

本稿の執筆にあたり、ご協力いただきました理研 DMP の深見竹広様、保田真友子様、日本大学の福澤薰先生に御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Robert, K. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 867-882 (2010).
- [2] <http://www.riken.jp/research/labs/dmp/>
- [3] Sato, T., Honma, T. et al., *Bioorg Med Chem*, **20**, 3756-67 (2012).
- [4] Sato, T., Honma, T. et al., *J Chem Inf Model*, **50**, 170-85 (2010).
- [5] Sato, T., Honma, T. et al., *J Chem Inf Model*, **52**, 1015-1026 (2012).
- [6] Okada-Iwabu, M., Kadokawa, T. et al., *Nature*, **503**, 493-499 (2013).
- [7] Saito, Y., Ishikawa, F. et al., *Sci Transl Med*, **2**, 17ra9 (2010).
- [8] <http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/>
- [9] Saito, Y., Ishikawa, F. et al., *Sci Transl Med*, **5**, 181ra52 (2013).
- [10] Tsuganezawa, K., Tanaka, A. et al., *J Mol Biol*, **417**, 240-52 (2012).
- [11] Nakano, H., Nagano, T. et al., *J Med Chem*, **55**, 5151-64 (2012).
- [12] Watanabe, H., Tanaka, S. et al., *Chem Phys Lett*, **500**, 116-119 (2010).

//// Cutting Edge ////

インシリコ創薬における FMO 法と周辺基盤技術の進歩

日本大学松戸歯学部・福澤 薫

1. はじめに

1999 年に北浦和夫教授らによって提案されたフラグメント分子軌道（FMO）法[1-4]は、この 10 年間で大きく発展し、生体高分子系の相互作用解析ツールとして定着しつつある。量子化学計算によってタンパク質やリガンド複合体全体の電子状態が得られるこの方法は、特に創薬分野においては早くから Structure-Based Drug Design (SBDD) への活用が期待され、製薬企業による利用も進んでいる[5-8]。FMO 法に関しては、最近の日本化学会の情報化学部会誌に三回に渡って特集されていることからも注目度がうかがえる[9]。

FMO 法は、タンパク質をアミノ酸残基単位などのフラグメントに分割し、周辺のフラグメントからの環境静電ポテンシャル中でフラグメントのモノマーやダイマーの電子状態を解き、分子全体の電子状態を再構築する近似手法である。並列化効率がよく超並列計算機に向いておりかつ汎用性も高い。何よりも高速高精度な全電子計算手法であることに留まらず、分子間相互作用の概念を踏襲しているため化学的直観に沿った情報が得られるのが最大の強みであろう。FMO 法のための計算プログラムは複数あるが、本稿では我々の研究グループで開発中[10]の ABINIT-MP による創薬分野への展開について概説する。FMO 法は相互作用の解析において極めて有用な方法であるが、可視化解析機能を充実させることでさらに有用性が増すため、専用可視化 GUI である BioStation Viewer の開発も積極的に進めている。

2. 相互作用解析ツールとしての FMO 法

FMO 法では、分子を「フラグメント」に分割すること、そして「フラグメント間の相互作用」を解析できることが大きな特徴であり、それらとうまく付き合うことが大切である。「フラグメント」が相互作用の基本単位なので、注目したい相互作用が得られるような分割をしておくことで後の解析がやり易くなる。分割に際して精度が検証されているのは、 sp^3 炭素を Bond Detached Atom (BDA) とした単結合での切断であることに注意し、それ以外の場合には検証してからの利用をお勧めする。通常は、タンパク質はアミノ酸単位で分割し、リガンドの低分子化合物は全体を 1 つのフラグメントとして表現すると良い計算精度の結果が得られる。化合物の分割やアミノ酸側鎖の分割については多体 FMO 法[11, 12]が用いられる。

2.1 IFIE と PIEDA

フラグメント間の相互作用として最も簡便で良く用いられるのが、フラグメント間相互作用エネルギー (Inter-Fragment Interaction Energy; IFIE、または Pair-Interaction Energy; PIE) であり、これらは全エネルギーの算出と同時に得られる。受容体-リガンド複合体に対する FMO 計算は、IFIE をエネルギー指標としてリガンド-残基間あるいは残基同士の相互作用を定量的に評価することができるため、論理的なドラッグデザインに適している。一例として、図 1 に肺がんのターゲットである EGFR チロシンキナーゼと阻害剤 erlotinib (商品名タルセバ®) との複合体構造に対する FMO2-MP2/6-31G* の計算結果を示す。上左の立体図では、IFIE の値と立体構造上の関係を考察することができ、上右の IFIE map では、フラグメントの全組み合わせに対して得られる IFIE 値を網羅できる上に distance matrix と比較することで高次構造と相互作用の関連付け也可能である。つまり X 線結晶構造解析等によって得られる立体構造からは距離情報が明らかになり水素結合などの相互作用も予想することができるが、その結晶構造に対して FMO 計算を行うことで定量的な相互作用情報を付加することができる。

さらに、IFIE を 4 つのエネルギー成分 (静電エネルギー; ES、交換反発エネルギー; EX、電荷移動エネルギー+高次項; CT+mix、分散エネルギー; DI) に分割する方法「PIEDA (Pair-Interaction

Energy Decomposition Analysis)」が北浦・Fedorov らによって提案されている [13]。Erlotinib は疎水的な官能基を多く含み、キナーゼと水素結合しているのはキナゾリン環のピリミジン部分だけであり本数も少ないが、PIEDA 解析から、水素結合に加えて電荷の移動を伴った CH...O 水素結合や CH/π 相互作用によって相互作用が安定化していることが明らかになった。特に分散力を主成分としてリガンドと相互作用する残基が多数存在している（図 1）。

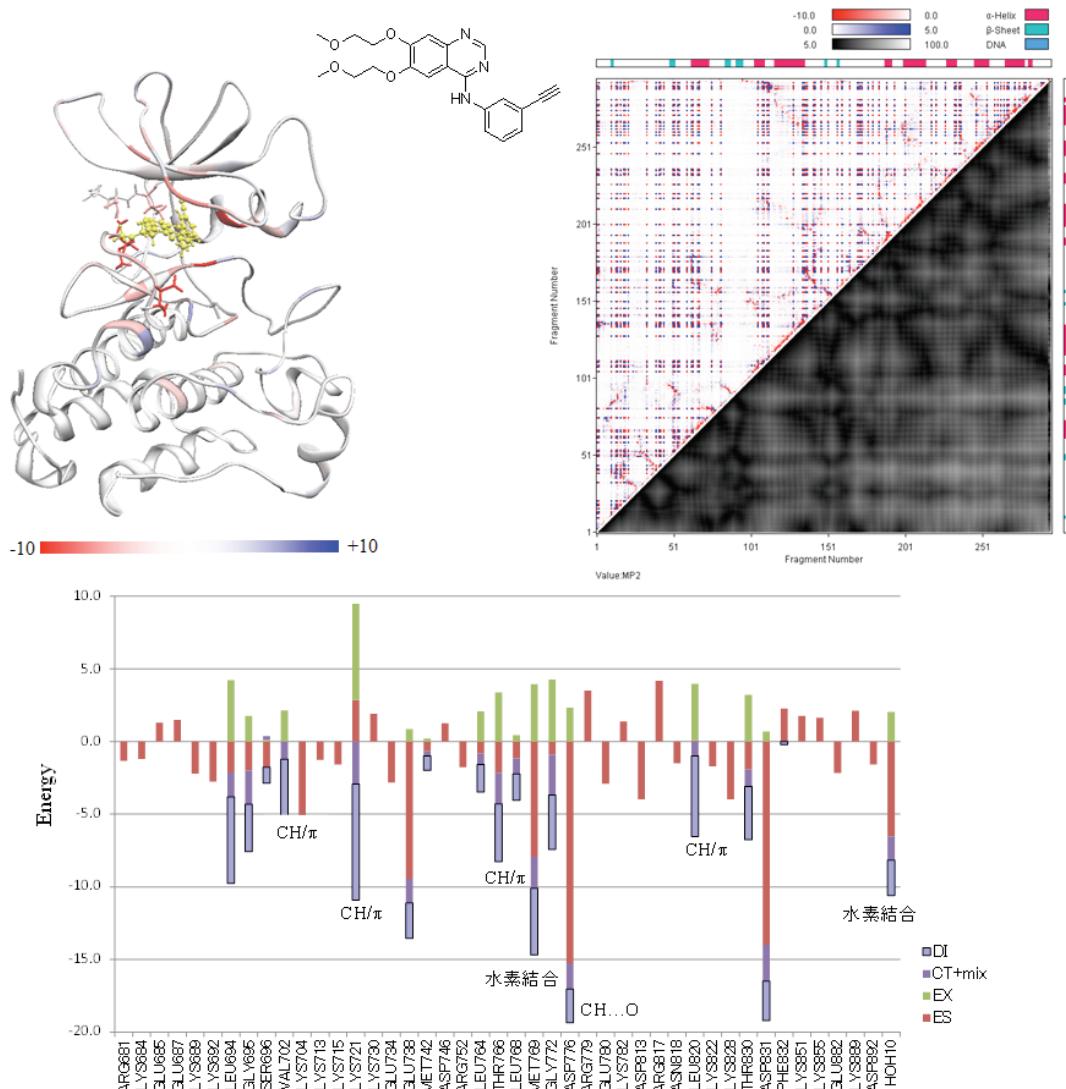


図 1 EGFR チロシンキナーゼと erlotinib との相互作用解析。上左は IFIE の立体可視化図であり、黄色で示すリガンドに対して各残基の相互作用の強さを赤青色の濃さで表している。上右は IFIE map および distance matrix、下は PIEDA 解析[14]による ES、EX、CT+mix、DI 各成分への分割を表す。エネルギーの単位は kcal/mol。

2.2 多体 FMO 法とリガンド分割

PIEDA によるエネルギー成分の分割を行うと、相互作用の性質がわかるため SBDD による論理的な創薬に役立つ。一方で、大きな化合物を幾つかのフラグメントに分割し、部分構造の相互作用を評価できると役立つこともある。官能基単位の相互作用を評価する方法としては、いわゆるフラグメント化合物（Fragment-Based Drug Design におけるフラグメント）のような官能基程度の小さい分子に分けてしまう方法と[6]、1 つの化合物を FMO 法のフラグメント分割処理で分

ける方法がある[12]。後者の例として、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) と zanamivir (商品名リレンザ®) の相互作用においては、両性イオンであるリガンド全体をまとめたりは機能部位ごとにフラグメント分割した方が、周囲のアミノ酸残基との相互作用を適切に評価できる。図 2 は zanamivir を 4 つの部分構造(1)~(4)に分割した FMO4-MP2 計算結果である。負電荷を持つ(1)と正電荷を持つ(2)のフラグメントが周辺の荷電性アミノ酸残基と逆の安定化相互作用をしている様子や、中性フラグメントである(3)(4)と水素結合する周辺残基との間に局所的な安定相互作用がある様子を数値的に評価できる。このような情報は官能基のデザインに有用である。但し、より細かいフラグメントへの分割は計算精度を落とすことになる恐れがある。1 つの対処法はこの例のように多体補正 FMO 計算[11]を用いることで、分割したリガンドの電子状態の乱れを補正し、化合物としての性質を損なうことなく解析することができる[12]。リガンド結合サイトの IFIE に関しては、sp³炭素での切断を行っていれば、大抵は FMO3 補正で半定量的な値が得られることが経験的に確かめられている。

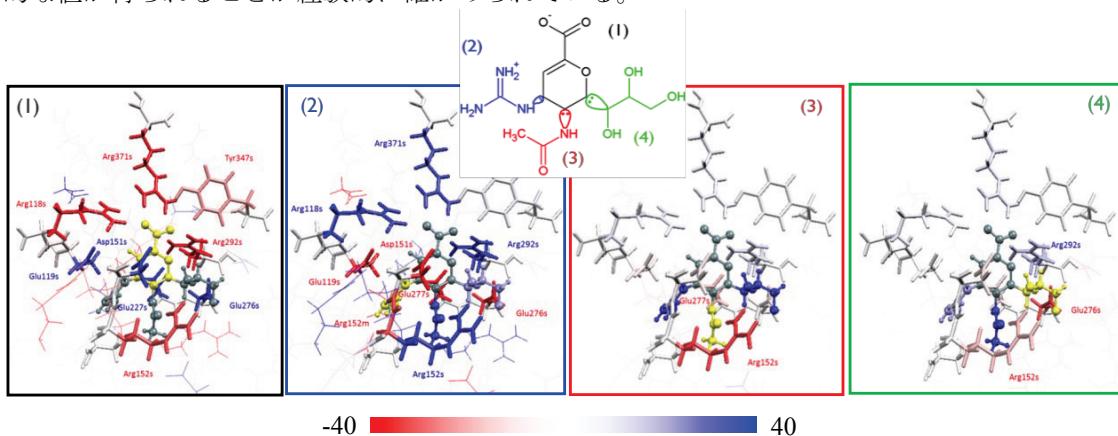


図 2 インフルエンザ NA と zanamivir の FMO4-IFIE 解析。色の表示は図 1 と同様（単位は kcal/mol）。

2.3 相互作用解析の流れ

IFIE ベースの相互作用解析には、他にも VISCANA [15]などの化合物クラスタリング手法もあるが、ABINIT-MP には軌道レベルでさらに詳細な解析をする手法が 2 つ実装されている。1 つは水素結合等の電荷移動相互作用を扱うことができる CAFI [16]、もう 1 つは CH/πやπ/πなどの分散相互作用を扱う FILM[17]である。上述の PIEDA の各成分のうち、CT 項を CAFI、DI 項を FILM によってより詳細に解析するというイメージになる（詳細な方法論については参考文献を参照されたい。また、あくまでも異なるフラグメント間の軌道相互作用であることに注意する）。

これまでに出てきた解析手法を総合すると、図 3 に示すような解析の流れが見えてくる。①まずは通常の IFIE 解析によって網羅的な解析を行い、リガンド結合に重要なアミノ酸を特定する。ここでフラグメント分割の精度もチェックする。必要に応じて多体 FMO 計算を取り入れる。②PIEDA によって IFIE のエネルギー成分を分解し、相互作用の性質を理解する。③特に CT、DI 成分が重要な残基に関しては、CAFI や FILM 解析を行い、官能基の軌道がどのような相互作用をしているのかを明らかにする。こうすることで、結合の重要な部分にフォーカスしていくことができる。尚、全てのプロセスにおいて指標となる数値が得られる。

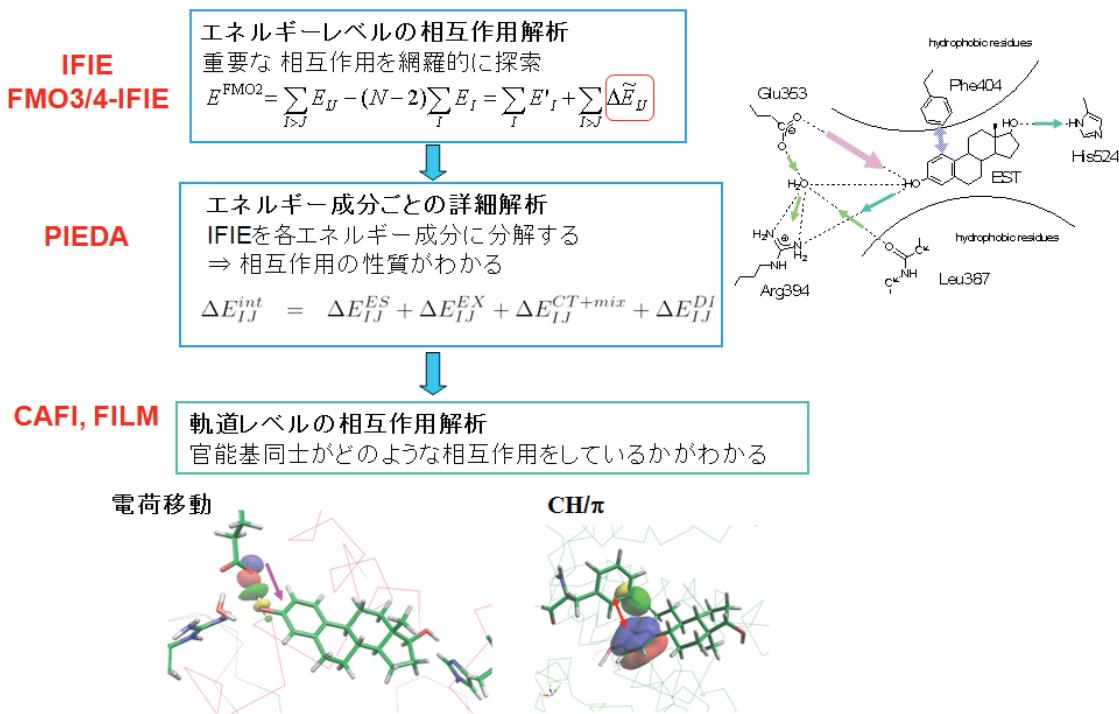


図 3 FMO 法による相互作用解析の流れ。下に行くほど詳細な情報が得られる。

3 FMO 法を用いた構造精密化

上述のように、受容体-リガンドの複合体構造があれば、相互作用解析はほぼ決まった手順で行うことができるが、より精密な解析の際に重要になってくるのが構造の精密化である。特にリガンド周辺に関しては、よほど高分解能の X 線結晶構造解析を行わない限り、十分に信頼できる構造を実験的に得ることは難しい。これまでの我々の検討でも、ドッキング構造においてリガンド部分の構造を QM 計算で決め直すことで結合エネルギーが数倍も変化したり、精度が不十分な構造に対して過剰な電荷移動が誘起されることなどが散見された。精密量子化学計算においては、精度が不十分な構造は誤った解釈を与える恐れがある。そこで最近は FMO 法による構造の精密化に力を入れている[18, 19]。

3.1 構造最適化の重要性

本号の Perspective/Retrospective (本間先生) でも紹介されているように、QM 計算によるリガンド周辺の構造最適化が化合物の活性を予測する上で決定的になることがある。特に FMO 法によるエネルギー計算や相互作用解析を行う場合には、用いる構造と FMO 計算レベルのバランスが大切となる。また、ヒスチジンのプロトン化状態の決定にも構造最適化は有用である。ヒスチジンは酵素等の機能発現に係る重要な残基であり、そのプロトン化状態は原子レベルでの反応メカニズムに決定的な役割を果たすため、ターゲットがどのプロトン化状態にあるのかを知ることは重要である。エストロゲン受容体のリガンド結合におけるヒスチジンの水素付加状態を評価した例を図 4 に示す (リガンドは 17 β -estradiol)。中性状態 (HID、HIE) およびプロトン化状態 (HIP) の 3 構造について、FMO 構造最適化を行ったところ、HID ではイミダゾール環が結晶構造の面からずれ、HIP では水素結合受容体の Glu の主鎖のカルボニル基へのプロトン移動が起こって HID になってしまふことが分かった。さらに HID と HIE の最適化構造では水素結合における電荷移動の向きが異なり、HID よりも HIE の方が、リガンド結合エネルギーが 10 kcal/mol 程度大きくなることがわかった。従ってリガンド結合においては HIE 状態が優位であると考えられる。

因みに、図中の CAFI による電荷移動の軌道相互作用解析では、妥当な描像を得るために QM レベルの構造最適化が必要であった。

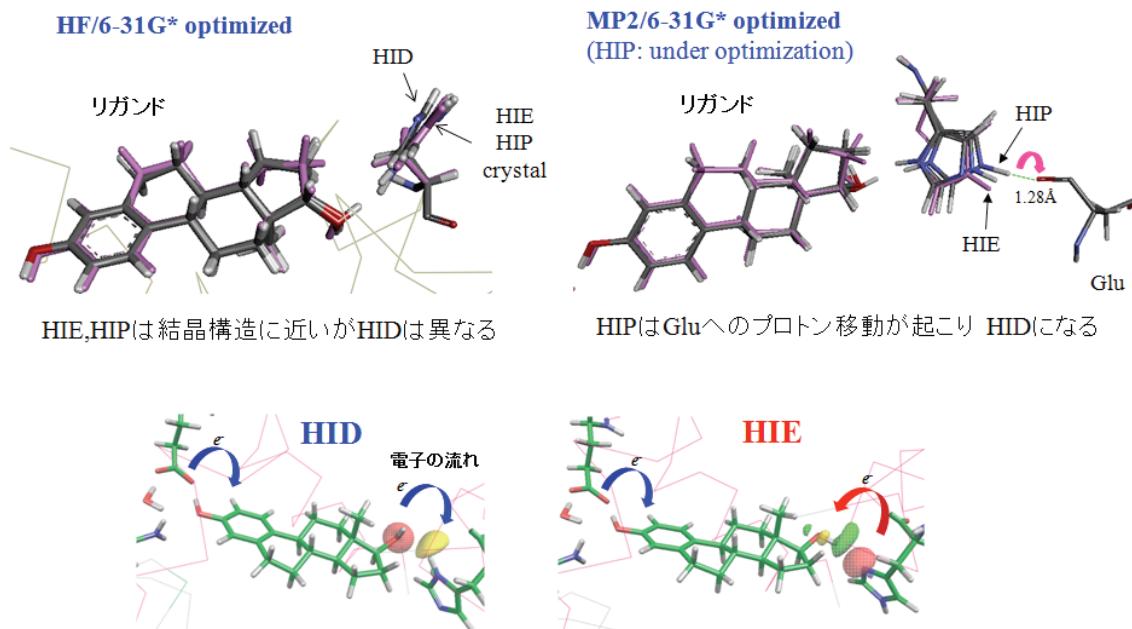


図4 FMO部分構造最適化計算によるヒスチジン水素付加状態の評価
(上：最適化構造の比較、下：CAFIによる軌道相互作用解析)

3.2 FMO 超分解能構造解析

FMO計算による構造精密化のもう1つのアプローチが、FMO超分解能構造解析である。FMO計算を行うためには、基になるX線結晶構造が利用できることが前提条件であり、これまでにはRCSB Protein Data Bank (PDB)で公開されている構造を利用してエネルギー計算や構造最適化を行ってきた。それに対してFMO超分解能解析とは、X線結晶構造解析のプロセスに直接FMO計算を利用して電子密度情報等を補完し、構造決定の精度を向上させようという技術を指し、現在、理化学研究所の本間グループや神戸大学の田中グループと共同で研究を進めている。特にリガンド周辺の配座決定の高精度化やコンフォーマーの占有率の精密化、水素原子の位置決定に関して、X線結晶解析の分解能が2.0~3.0 Å程度のデータに対しても、実質的により高分解能の実験データを得るのと同等のことが達成できることを目指している。

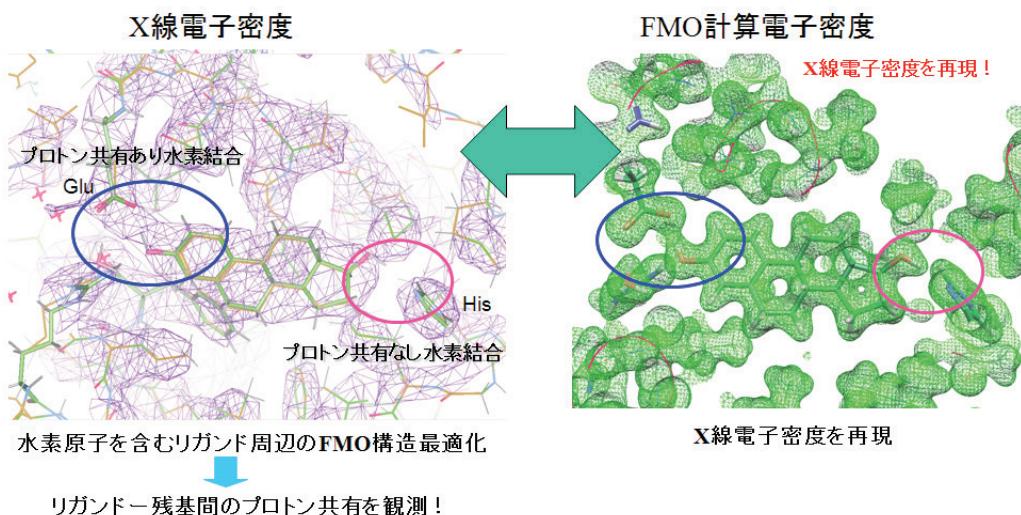


図5 エストロゲン受容体におけるリガンド周辺の電子密度とFMO最適化構造

FMO 超分解能解析過程で用いる FMO 電子密度は、分子の化学結合や分極、電子雲の柔軟性に対応している。先のエストロゲン受容体のリガンド周辺の最適化構造における FMO 電子密度を描いてみると（図 5）、化学結合に沿った電子密度分布が得られており、Electron Density Server (EDS) に登録されている X 線電子密度とも合致する。また MP2 レベルの最適化構造からは 17β -estradiol と水素結合する Glu との間にプロトン共有が観測され、周辺の電子密度が濃くなっていることがわかった。通常の水素結合を形成する His とは明らかに異なっている[19]。これらの結果は FMO 構造最適化の収束構造が実験事実と適合していること、FMO 電子密度が極めて妥当であることを表している。

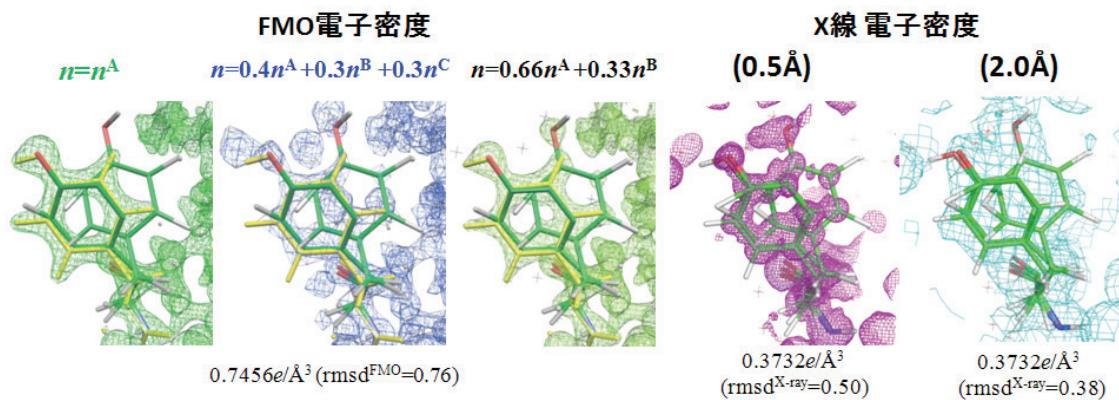


図 6 FMO 電子密度による crambin 占有率の評価 (Tyr29)

さらに、実空間での電子密度データの数値比較も進めている。図 6 は crambin の高分解能構造 (0.48 Å、PDBID: 3NIR) のうち、3 つのコンフォーマーがある Tyr29 について X 線密度と FMO 密度を比較したものである[20]。各コンフォーマーに対して計算された FMO 密度を適切に混合することによって、実験値に近づいている様子がわかる。今後はこれに評価関数を導入し占有率の最適値を求めることがある。他にも、FMO 密度を用いた 2Fo-Fc および Fo-Fc マップの導入などについて現在進めている。

4 おわりに

IFIE をエネルギー指標としたリガンド-残基間相互作用の評価は FMO 計算の安定的な利用法である。X 線構造解析による距離情報に加えて、量子化学に基づいた定量的な相互作用情報を得ることができるため、創薬研究者の方々には是非、タンパク質とリガンドとの共結晶構造が取れたらまずは FMO 計算を行い、相互作用情報を取得してみるという使い方をお勧めしたい（ドッキング構造においても同様である）。FMO 計算は今や研究室の PC クラスタあるいはメニーコアのパソコンでも手軽に計算できるほど身近になっており、初心者でも使いやすい GUI も整備されている。大がかりな構造精密化をしなくても、一般的なモデリングソフトを用いた構造の前処理を行っておけば定性的な情報は得られるため、それまで意識していなかった相互作用の重要性に気付かされたり、構造から得られる仮説に理論的な裏付けを与えることができたり、メリットは大きいはずである (FMO2-MP2/6-31G レベルを推奨する)。現在、IFIE データベースの構築も検討中である。

より精密な相互作用の考察や分子デザイン、あるいは化学反応メカニズムの解明のためにはより大規模な計算が必要となり注意深さが要求されるが、現状でもかなりの詳細な解析までできるツールが揃っている。また今回は触れなかったが、水和の問題についても分子モデルや連続溶媒モデルによる研究が進んでいる[21, 22]。今後は、多くの研究者が困難を感じているリガンド周

辺の精密構造決定や反応中心のプロトン化状態など、量子化学計算を巧みに活用した利用法を確立するべく研究を進めていきたいと考えている。

謝辞

本研究の推進にご協力頂きました、理化学研究所の本間光貴先生、渡邊千鶴博士、沖山佳生博士、神戸大学の田中成典先生、立教大学の望月祐志先生、みずほ情報総研株式会社の皆様に感謝申し上げます。また本研究は文部科学省「HPIC 戦略プログラム」の分野4「次世代ものづくり」の支援を受けました。

参考文献

- [1] Kitaura, K., Ikeo, E., Asada, T., Nakano, T. and Uebayasi, M. Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules, *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701-706 (1999).
- [2] The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems, edited by Fedorov, D. G. & Kitaura K.: (Taylor & Francis/ CRC Press, Boca Raton, FL, 2009)
- [3] Fedorov, D. G., Nagata, T., Kitaura, K. Exploring chemistry with the fragment molecular orbital method, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 7562-7577 (2012).
- [4] Tanaka, S., Mochizuki, Y., Komeiji, Y., Okiyama, Y. and Fukuzawa, K. Electron-correlated fragment-molecular-orbital calculations for biomolecular and nano systems, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16**, 10310-10344 (2014).
- [5] Ozawa, T., Tsuji, E., Ozawa, M., Handa, C., Mukaiyama, H., Nishimura, T., Kobayashi, S. and Okazaki, K. The importance of CH/pi hydrogen bonds in rational drug design: An *ab initio* fragment molecular orbital study to leukocyte-specific protein tyrosine (LCK) kinase. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 10311-10318 (2008).
- [6] Ichihara, O., Barker, J., Law, R. J. and Whittaker, M. Compound Design by Fragment-Linking. *Mol. Inf.* **30**, 298-306 (2011).
- [7] Fukushima, K., Kamimura, T. and Takimoto-Kamimura, M. Structure basis 1/2SLPI and porcine pancreas trypsin interaction, *J. Synchrotron Radiation* **20**, 943-947 (2013).
- [8] Ohno, K., Mori, K., Orita, M. and Takeuchi, M. Computational insights into binding of bisphosphates to farnesyl pyrophosphate synthase. *Curr. Med. Chem.* **18**, 220-233 (2011).
- [9] 日本化学会情報化学部会誌 (*CICSJ Bulletin*) Vol. 31(2013) No.3, No4, 同 Vol32 (2014) No.1
- [10] BioStation (ABINIT-MP 7.0、BioStation Viewer 16.0) は下記サイトからダウンロードできる。
<http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/riss/dl/download>
- [11] Nakano, T., Mochizuki, Y., Yamashita, K., Watanabe, C., Fukuzawa, K., Segawa, K., Okiyama, Y., Tsukamoto, T. and Tanaka, S. Development of the four-body corrected fragment molecular orbital (FMO4) method, *Chem. Phys. Lett.* **523**, 128-133 (2012).
- [12] Watababe, C., Fukuzawa, K., Okiyama, Y., Tsukamoto, T., Kato, A., Tanaka, S., Mochizuki, Y. and Nakano, T. Three- and four-body corrected fragment molecular orbital calculations with a novel subdividing fragmentation method applicable to structure-based drug design, *J. Mol. Graph. Model.* **41**, 31-42 (2013).
- [13] Fedorov, D. G., Kitaura, K. Pair interaction energy decomposition analysis. *J. Comp. Chem.* **28**, 222-237 (2007).
- [14] MIZUHO/BioStation3.0, Mizuho information and research institute Inc, 2013.
- [15] Amari, S., Aizawa, M., Zhang, J., Fukuzawa, K., Mochizuki, Y., Iwasawa, Y., Nakata, K., Chuman, H. and Nakano, T. VISCANA: visualized cluster analysis of protein-ligand interaction based on the *ab initio* fragment molecular orbital method for virtual ligand screening. *J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 221-230 (2006).
- [16] Mochizuki, Y., Fukuzawa, K., Kato, A., Tanaka, S., Kitaura, K. and Nakano, T. A configuration analysis for fragment interaction. *Chem. Phys. Lett.*, **410**, 247-253 (2005).
- [17] Ishikawa, T., Mochizuki, Y., Amari, S., Nakano, T., Tokiwa, H., Tanaka, S. and Tanaka, K. Fragment interaction analysis based on local MP2. *Theor. Chem. Acc.*, **118**, 937-945 (2007).
- [18] Tsukamoto, T., Mochizuki, Y., Watanabe, N., Fukuzawa, K., and Nakano, T. Partial geometry optimization with FMO-MP2 gradient: application to TrpCage. *Chem. Phys. Lett.* **535**, 157-162 (2012).
- [19] Fukuzawa, K., et. al., to be submitted.

- [20] Watanabe, C. *et. al.*, to be submitted.
- [21] Watanabe, H., Okiyama, Y., Nakano, T. and Tanaka,S. Incorporation of solvation effects into the fragment molecular orbital calculations with the Poisson-Boltzmann equation. *Chem. Phys. Lett.*, **500**, 116-119 (2010).
- [22] Fukuzawa, K., Kurisaki, I., Watanabe, C., Okiyama, Y., Mochizuki, Y., Tanaka, S. and Komeiji, Y. Explicit solvation modulates internal- and inter-molecular interactions within DNA: electronic aspects revealed by the ab initio fragment molecular orbital (FMO) method. *submitted*.

//// Cutting Edge ////

カルボランを用いた新規アンドロゲン受容体拮抗薬の創製

東北薬科大学・太田公規

はじめに

ステロイドホルモンは、それらの構造の中心に脂溶性の高い炭化水素骨格を有しており、特異的なステロイド受容体に結合し、生体機能を厳密に制御している。ステロイド作用を有する医薬品は、強力かつ多岐に作用を示すことから幅広い治療目的で使用されており、ステロイド骨格を含むものと、非ステロイド構造の2つのタイプに分類される。前者は、受容体との強い疎水性相互作用を獲得できる利点があるが、受容体の選択性という点で問題を抱えている。後者は、高い受容体選択性を獲得できるものの、ステロイドホルモン特有の嵩高い疎水性構造を模倣することが難しく、受容体との強い結合を得ることは容易でない（図1）。高い疎水性を示す嵩高い化合物としてアダマンタンが挙げられるが、化合物の構造および合成という点で、ステロイド化合物の疎水性構造としては最適とはいえない。そのような中で、炭素含有ホウ素クラスターの一つとして古くから知られているカルボランに注目した。カルボランは、無機化学者を中心にホウ素中性子補足療法への応用研究が盛んになっていたが¹⁾、我々は、カルボランの三次元構造および高い疎水性を創薬へ利用すべく、基礎的な創薬探索から医薬候補化合物の創製まで幅広く研究を展開してきた。ここでは、カルボランを用いた創薬研究の中で、前立腺癌の根治を目的としたアンドロゲン受容体（AR）拮抗薬の創製について述べる^{2),3)}。

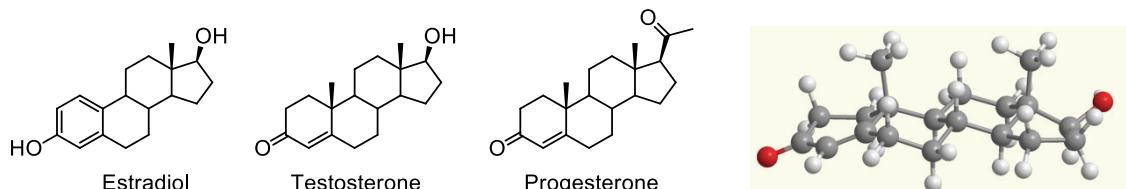


図1 代表的なステロイドホルモンの構造と testosterone の三次元構造

新規疎水性ファーマコフォアとしてのカルボラン

カルボランは、二十面体構造の12個の頂点に2つの炭素原子と10個のホウ素原子が位置した構を持つ化合物で、全ての炭素とホウ素に水素原子が結合しているため、外側は12個の水素原子で覆われており炭化水素と同等の高い疎水性を示す（図2）。また、化学的に極めて安定であり、2つの炭素原子の位置の違いにより、オルト、メタ、パラ、3種の異性体が存在することから三次元ベンゼンとも例えられる。更に、求核反応や求電子反応、金属触媒によるカップリング反応など、通常の有機合成反応が適用できるうえ、任意の炭素原子やホウ素原子上に選択的に置換基を導入した化合物へ誘導することが可能である¹⁾。このように、合成、精製および保存まで、通常の有機化合物と同等に扱うことができるうことから、我々はカルボランが医薬化合物の疎水性ファーマコフォアとして利用できることを考えた。特に、高い疎水性と特徴的な立体構造を有するステロイド骨格の一部をカルボランで置き換えることで、非ステロイド構造を有する化合物に強い疎水性相互作用を付与し、ステロイドホルモン受容体リガンド複合体を安定化できると考えた。

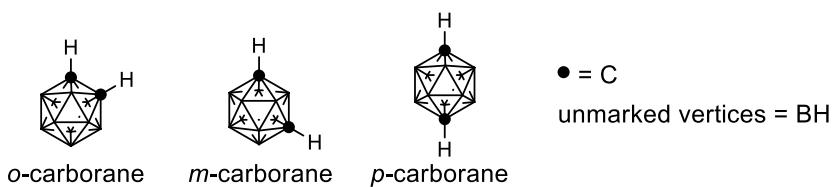


図2 カルボランの構造と3種の異性体

前立腺癌の治療を目的としたカルボラン含有 AR 拮抗薬の創製

アンドロゲンは、ARへの結合を介し男性の生理機能や筋肉の発達などを促す男性ステロイドホルモンである。生体内アンドロゲンは testosterone (TS) およびその代謝物である dihydrotestosterone (DHT) である (図 1)。DHT と AR の結合様式は共結晶構造から明らかとなっている⁴⁾。DHT のカルボニル基は AR の Arg752 および Gln711 と、水酸基は Asn705 および Thr877 と水素結合を形成しており、ステロイド骨格はこれら水素結合性官能基の空間配置と AR の疎水性ポケットとの疎水性相互作用に関与している (図 3)。AR は核内受容体であり、リガンド結合領域に生体内アンドロゲンが結合した後、種々のコアクチベーターと転写因子が複合体を形成することでアンドロゲン作用を発揮する。この時、AR の 12 番目のヘリックス (H12) がアゴニスト配座になると、コアクチベーターが結合し転写が促進される。一方、リガンドの結合により H12 がアゴニスト配座をとれない場合は、コアクチベーターが結合できず受容体の活性化が抑制され、それらはアンタゴニストとして機能する (図 3)。

近年、社会の高齢化と食生活の欧米化に伴い、前立腺癌の罹患率と死亡率の急激な増加が問題となっているが、前立腺癌のほとんどはアンドロゲン依存的に増殖するため AR アンタゴニストがその治療に広く用いられている⁵⁾。前立腺癌治療薬である flutamide は、それ自身も AR に結合するが、体内で活性代謝物である hydroxyflutamide に変換されたのち AR に強力に結合する。そこで、新規 AR アンタゴニストを創製すべく、フェニルカルボラン骨格を AR アンタゴニストのファーマコフォアスキャフォールドと規定し、ベンゼン環上およびカルボラン炭素上置換基を探索した。化合物のカルボランが AR の疎水性ポケットと強く結合し、かつ、カルボランの立体的嵩高さにより H12 がアゴニスト配座になることを阻害できれば、これら化合物が強力な AR アンタゴニストとして作用することを期待した。その結果、hydroxyflutamide よりも強力な AR 結合能および AR アンタゴニスト活性を示す BA321 および BA341 の創製に成功した (図 4)⁶⁾。

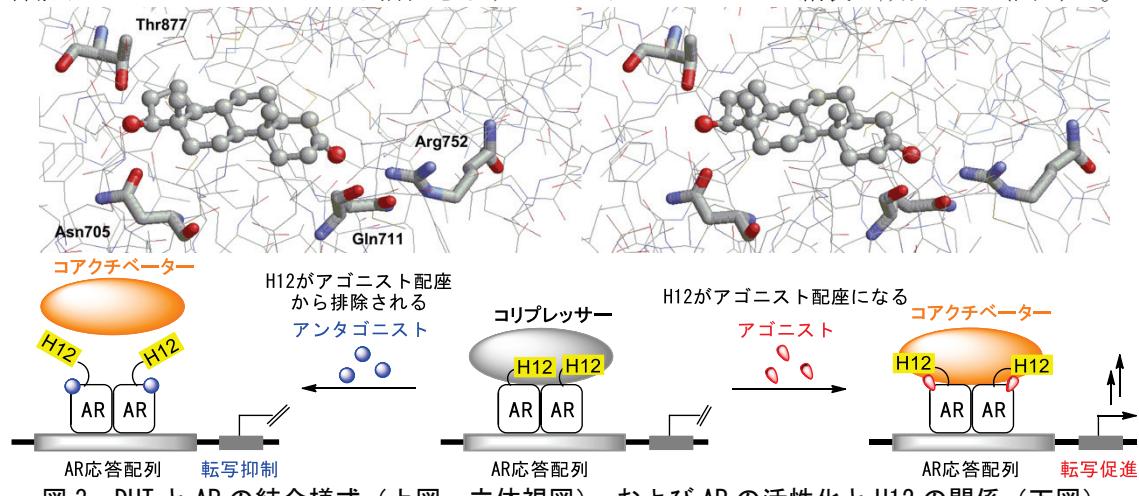


図 3 DHT と AR の結合様式 (上図: 立体視図)、および AR の活性化と H12 の関係 (下図)

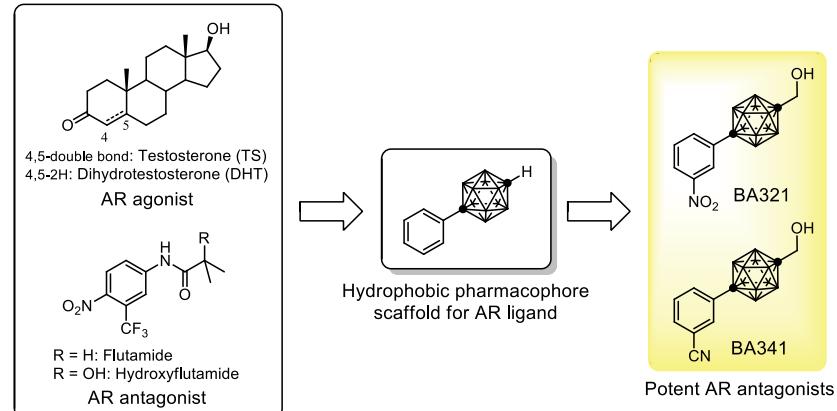


図 4 カルボラン含有 AR アンタゴニストの創製

BA341 と AR のドッキングシミュレーション

BA341 と AR のドッキングシミュレーションから、BA341 のシアノ基が Gln711 および Arg752 と水素結合を形成していることが示唆された（図 5）。また、ヒドロキシメチル基は Thr877 および Asn705 の側鎖カルボニル基と水素結合を形成しており、DHT と AR の結合様式とほぼ同様の結果が得られた。にもかかわらず、DHT と異なり AR アンタゴニストとして機能したことは非常に興味深く、カルボランが、AR の H12 がアゴニスト配座を取ることを妨げていると考えられた。ドッキングの結果から、H12 の構成アミノ酸である Met895（図 5、ピンク）の残基が BA341 のカルボラン環に接近しており、カルボランの嵩高さが H12 をアゴニスト配座から排除したことがアンタゴニスト活性に結びついたと考えられる。つまり、BA341 のカルボラン環は、ステロイド骨格の高い疎水性の維持、および立体的嵩高さによるアンタゴニスト活性の発現の 2 つの役割を演じていることが明らかとなった。

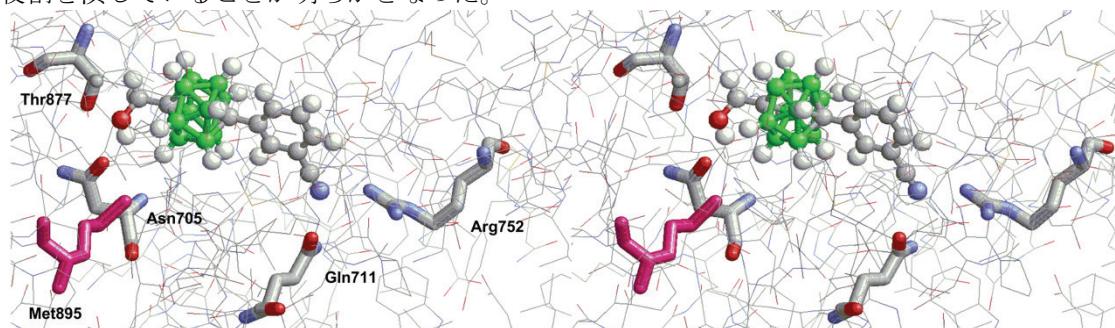
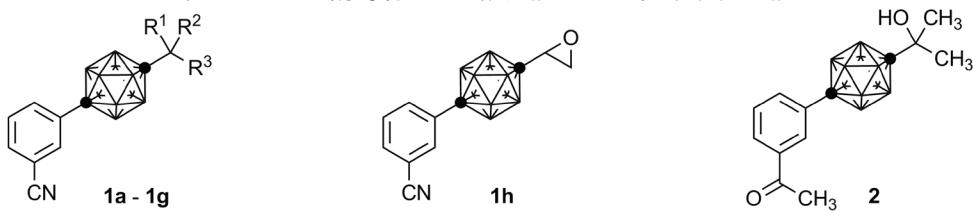


図 5 BA341 と AR のドッキングシミュレーション（立体視図）

BA341 誘導体の AR アンタゴニスト活性

AR アンタゴニスト活性の発現には、AR の H12 がアゴニスト配座を維持できなくなるようなリガンド構造が重要であることから、H12 近傍に位置する BA341 のヒドロキシメチル基部位の構造修飾を試みた。また、AR の Asn705 および Thr877 との水素結合を考慮に入れ、水素結合性官能基を有する **1a-1h** を合成し置換基の影響について検討した（表 1）。水酸基を有する誘導体 **1a-1d** は、BA341 より若干 AR への結合は低下したもののが高い結合能を示した。一方、ケトン誘導体 **1f**、**1g** およびエポキシ誘導体 **1h** では AR に対する結合能は顕著に低下した。この結果は BA341 のヒドロキシメチル基の部分に水素結合ドナーの存在が重要であることを示しており、ドッキングシミュレーションから予測された相互作用（Asn705 のカルボニル基との水素結合）とも一致する。AR の転写活性化試験では、ヒドロキシ誘導体およびカルボニル誘導体いずれにおいても導入した置換基が大きくなると活性の低下が見られた（ヒドロキシ誘導体：BA341 > **1a** > **1b**、2 置換ヒドロキシ誘導体：**1c** > **1d**、カルボニル誘導体：**1e** > **1f** > **1g**）。また、アルデヒド誘導体 **1e** が、BA341 とほぼ同じレベルの AR 結合能および AR アンタゴニスト活性を示した理由は明確ではないが、カルボランの電子吸引性により活性化したカルボニル基が水和していることなどが考えられる。BA341 のシアノ基は水素結合アクセプターとして Arg752 と Gln711 と相互作用する。そこで、化合物 **1c** のシアノ基をよりルイス塩基性の高いアセチル基へ変換したところ、AR に対する結合能は維持したものの転写活性化能は顕著に低下した。水素結合の方向の変化やアセチル基のメチル部分による立体障害などが、化合物と AR の結合様式全体に影響を与えていることが考えられる。

表 1 BA341 誘導体の AR 結合能および転写活性化能



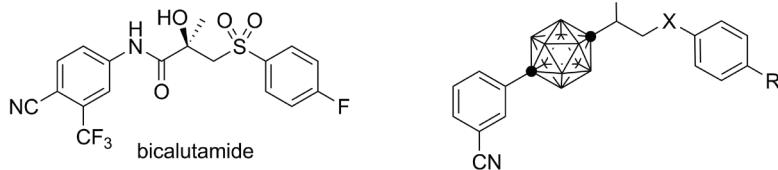
| Compound | R ¹ | R ² | R ³ | AR Binding Affinity at 10 μM (%) ^a | AR transactivation IC ₅₀ (μM) ^b |
|--------------|----------------|-----------------|-----------------|--|--|
| 1a | OH | H | CH ₃ | 78 | 0.32 |
| 1b | OH | H | Ph | 71 | 1.80 |
| 1c | OH | CH ₃ | CH ₃ | 52 | 0.33 |
| 1d | OH | CH ₃ | Ph | 54 | 0.61 |
| 1e | O (ketone) | O | H | 78 | 0.17 |
| 1f | O (ketone) | O | CH ₃ | 16 | 0.48 |
| 1g | O (ketone) | O | Ph | 24 | 1.67 |
| 1h | - | - | - | 33 | nt |
| 2 | - | - | - | 44 | 5.39 |
| BA341 | OH | H | H | 95 | 0.15 |

^a Tris 緩衝液に hAR-LBD、[³H]-DHT、試験化合物を加え、4 °C で 15 時間インキュベーションした。その後、DCC で処理し遠心分離した上清に含まれる AR 結合 [³H]-DHT の放射活性を測定した。Binding affinity は、DHT の AR-LBD への結合を 100 とした時の相対結合率として算出された。

^b NIH3T3 細胞に hAR 発現プラスミドと AR 応答配列を含む Luciferase 発現プラスミドを組み込み、DHT および試験化合物を加え、5% CO₂ 存在下、37 °C で 24 時間インキュベーションした。その後、ルシフェラーゼ活性を測定し、AR の活性化率として換算した。得られた濃度依存曲線から IC₅₀ を算出した。転写活性化試験では、試験化合物が AR へ結合した後、H12 の配座変化を介した AR の活性化阻害の程度が反映されるため、AR binding affinity と相關しない場合もある。

AR フルアンタゴニストの設計と創製

Flutamide の長期投与による前立腺癌治療では、flutamide により前立腺癌が増殖・悪化する Androgen Withdrawal Syndrome (AWS) を発症することが知られており、AR の Thr877 が Ala に変異した mutant の発現が確認されている⁷⁾。Flutamide や hydroxyflutamide は、T877A 変異 AR には結合するものの Thr877 との水素結合が形成できないため、その近傍に位置する H12 が容易にアゴニスト配座になり AR を活性化し AWS を引き起こすと考えられている。現在、AWS には、変異 AR にもアンタゴニスト活性を示す bicalutamide が広く用いられている（表 2）⁸⁾。BA341 は強力な AR 結合能を示し、AR 依存的に増殖する SC-3 細胞の増殖を極めて低濃度で抑制することから前立腺癌治療の候補化合物として期待されたが、残念なことに BA341 も flutamide と同様、T877A 変異 AR を発現している LNCaP 細胞の増殖を促進した。BA341 のヒドロキシメチル基は Thr877 と水素結合を形成しており、Ala へ変異した AR では水素結合が形成できず、H12 付近での化合物の結合様式が大きく変化し LNCaP 細胞に対してアゴニスト作用を示したと考えられる。Bicalutamide は、flutamide 様の構造に長い側鎖構造が導入されており、Thr877 との水素結合が形成されなくても、この部分が H12 に直接的に立体反発をもたらしている。そこで、BA341 のヒドロキシメチル基周辺に立体的に嵩高い側鎖を導入することとした。前述したように、この部位周辺ではメチル基のような置換基が許容されることから、メチレンを介してフェニル側鎖を導入した化合物 **3a-3d**、**4a-4d**、**5a-5b** を合成した（表 2）。

表2 *p*-カルボラン含有 AR フルアンタゴニストの生物活性

| Compound | X | R | AR binding affinity at 10 μM (%) | IC ₅₀ (μM) | |
|-------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------|
| | | | | SC-3 cell | LNCaP cell |
| 3a | O | H | 52 | 0.29 | 0.42 |
| 3b | O | F | 60 | 0.28 | 0.38 |
| 3c | O | OCH ₃ | 46 | 0.25 | 0.79 |
| 3d | O | NHCOCH ₃ | 84 | 0.26 | > 10 |
| 4a | S | H | 47 | 0.36 | 0.75 |
| 4b | S | F | 51 | 0.26 | 0.42 |
| 4c | S | OCH ₃ | 40 | 0.36 | nt |
| 4d | S | NHCOCH ₃ | 80 | 0.17 | 1.3 |
| 5a | SO ₂ | H | 63 | 0.71 | > 10 |
| 5b | SO ₂ | NHCOCH ₃ | 12 | 0.16 | > 10 |
| flutamide | - | - | 12 | 0.72 | agonist |
| hydroxyflutamide | - | - | 61 | 0.024 | agonist |
| bicalutamide | - | - | 90 | 0.14 | 0.87 |
| BA341 | - | - | 95 | 0.015 | agonist |

リンカーとして O や S を有する誘導体 **3a-3d** および **4a-4d** は、bicalutamide より低い AR 結合能を示したが、アセトアミド基を有する **3d** および **4d** に強い AR 結合能が見られた。しかしながら、変異 AR 株 LNCaP に対する増殖抑制活性は、**3a-3c** および **4a-4b** の方が bicalutamide や **3d**、**4d** よりも強力であった。これらの結果は、合成した化合物と bicalutamide のリンカ一部位が異なることや、AR が wildtype か T877A mutant かの違いに起因すると考えられる。続いて、bicalutamide と同じ SO₂ リンカーを有する化合物 **5a** および **5b** の活性を評価したところ、bicalutamide よりも低い AR 結合能を示した。特に、アセトアミド基を有する **5b** の AR 結合能は顕著に低下した。さらに興味深いことに、**5a** および **5b** 共に LNCaP 細胞に対する増殖抑制効果は見られなかった。カルボラン含有化合物では、カルボラン環の高い疎水性相互作用が働くため bicalutamide とは異なる様式で AR に結合していることが予想され、全体として bicalutamide と大きく異なる構造活性相関に至ったと考えられる。

カルボランの新たな利用法を目的とした非 bicalutamide 型 AR フルアンタゴニストの設計

最近では bicalutamide にも抵抗性を示す Bicalutamide Withdrawal Syndrome (BWS) の報告もされ始め、通常の前立腺癌だけでなく AWS や BWS にも有効な抗アンドロゲンの開発が早急に求められている⁹⁾。化合物 **3b** および **4b** は、bicalutamide の構造を基にデザインしており bicalutamide と似たような効果を示すと考えられるが、BWS の原因となる AR の Trp741 の変異に対しカルボラン環が上手く機能すれば BWS にも有効であろう。いずれにせよ、AR のアミノ酸変異を気にしながらアンタゴニストを創製し続けるのは「イタチごっこ」同然である。そこで我々は、H12 がアゴニストフォームを取らないよう、立体的に嵩高いカルボランで H12 およびその周辺を直

接阻害するような化合物を考案した。すなわち、AR と BA341 のシアノ基の水素結合をグリセロール構造で模倣することにより、ファーマコフォアであるフェニルカルボラン構造がより H12 に接近した新たなタイプの AR フルアンタゴニストが創製できると期待した（図 6）¹⁰⁾。また、グリセロール基には水素結合が可能な部位が幾つか存在するため、シアノ基を有する化合物よりも強く AR に結合すると考えられる。ここでは、グリセロール誘導体に対して得られた結果の一部を紹介する。合成したグリセロール誘導体 **6a-6c** はいずれも AR に結合したが、ジオール構造をアセトンで保護した誘導体 **6d** は AR に結合しなかった（表 3）。これは、化合物のグリセロール基が AR のアミノ酸残基と相互作用している証拠であり、本化合物デザインの妥当性を支持する極めて重要な結果である。T877A 変異 AR を発現している LNCaP 細胞に対する増殖抑制能は、カルボラン環上に置換基のない **6c** でも弱いながら認められた。また、その活性の強さはカルボラン環から出る側鎖の長さに依存し (**6a** > **6b** > **6c**)、**6a** は bicalutamide とほぼ同等の活性を示した。本結果は、カルボラン環が H12 を直接的に阻害していることを示唆している。これらの化合物は bicalutamide と大きく異なる構造を有しており BWS に対しても有効と考えられ、今後の評価結果に期待したい。

AR アンタゴニストによる前立腺癌治療では、筋組織での AR の作用が抑制されることによる筋量の低下が問題となることもある。抗 AR 薬の副作用の軽減には、抗アンドロゲン作用と抗タンパク同化作用の分離が不可欠であり、組織選択性アンドロゲン受容体制御薬（SARM）もまた盛んに研究がなされている。詳細は述べないが、我々はカルボランを利用した SARM の探索も遂行しており、AR パーシャルアゴニストなどの創製にも成功している。

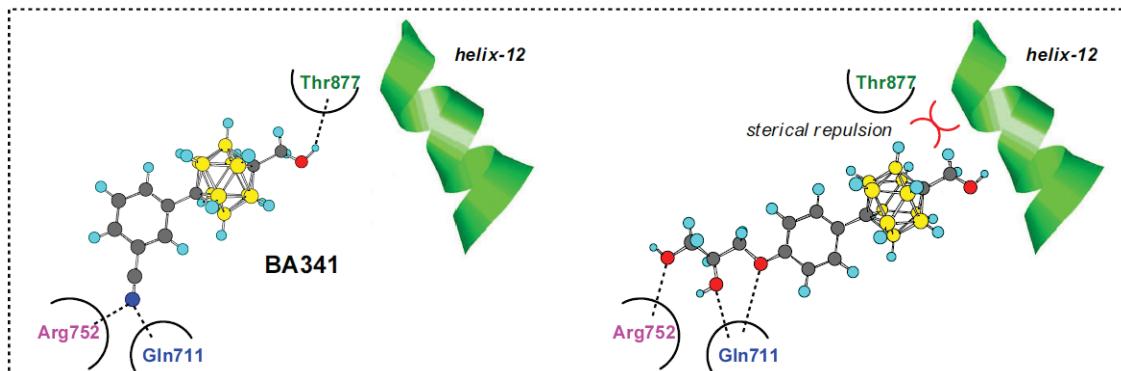
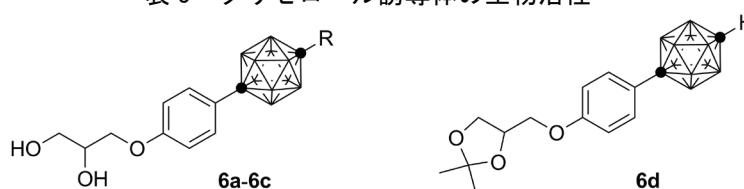


図 6 BA341 およびグリセロール誘導体 **6a** と AR の結合予想図

表 3 グリセロール誘導体の生物活性



| Compound | R | IC ₅₀ for AR binding (μM) | IC ₅₀ (μM) | |
|------------------|--------------------|---|-----------------------|------------|
| | | | SC-3 cell | LNCaP cell |
| 6a | CH ₂ OH | 15.9 | 0.27 | 0.39 |
| 6b | OH | 16.1 | 0.70 | 1.6 |
| 6c | H | 7.8 | 0.58 | 5.7 |
| 6d | - | > 100 | > 10 | > 10 |
| hydroxyflutamide | - | 7.1 | 0.02 | agonist |
| bicalutamide | - | nt | 0.14 | 0.87 |

おわりに

本稿では、新規疎水性ファーマコフォアに着目した創薬研究の中の、AR アンタゴニストの創製について紹介した。最近では、並行して進めているカルボランの物理化学的研究から新たな特徴を発見し、付加価値を持たせた実用的な医薬候補化合物の創製へと研究内容を移している。偶然性が大きな要素であった創薬という分野には、科学の進歩により論理的要素が加わったが、未だに絶対的な医薬品開発の手法はない。これについては、現在の創薬手法の多様化を見れば納得できるであろう。Structure-Based Drug Design (SBDD)、Fragment-Based Drug Design (FBDD)、Computer-Assisted Drug Design (CADD) など、多数の手法が提唱されているが盤石の方法を選ぶのは極めて難しい。最新の創薬手法も良いが、古くから利用されているものを異なった視点から見直すことも重要ではないだろうか。

参考文献

- 1) Soloway, A. H.; Tjarks, W.; Barnum, B. A.; Rong, F.-G.; Barth, R. F.; Codogni, I. M.; Wilson, J. G. The chemistry of neutron capture therapy. *Chem. Rev.* **98**, 1515–1562 (1998).
- 2) Ohta, K.; Goto, T.; Fujii, S.; Kawahata, M.; Oda, A.; Ohta, S.; Yamaguchi, K.; Hiroto, S. and Endo, Y. Crystal structure, docking study and structure-activity relationship of carborane-containing androgen receptor antagonist 3-(12-hydroxymethyl-1,12-dicarba-*clos*-dodecaboran-1-yl) benzonitrile. *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 3540–3548 (2011).
- 3) Goto, T.; Ohta, K.; Fujii, S.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y. Design and synthesis of potent androgen receptor (AR) antagonists bearing a *p*-carborane cage: Promising ligand for anti-androgen withdrawal syndrome. *J. Med. Chem.* **53**, 4917–4926 (2010).
- 4) Bohl, C. E.; Miller, D. D.; Chen, J.; Bell, C. E.; Dalton, J. T. Structural basis for accommodation of nonsteroidal ligands in the androgen receptor. *J. Biol. Chem.* **280**, 37747–37754 (2005).
- 5) Neri, R. Pharmacology and pharmacokinetics of flutamide. *Urology* **34**, 19–21 (1989).
- 6) Fujii, S.; Goto, T.; Ohta, K.; Hashimoto, Y.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y. Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.* **48**, 4654–4662 (2005).
- 7) Suzuki, H.; Akakura, K.; Komiya, A.; Aida, S.; Akimoto, S.; Shimazaki, J. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: Relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* **29**, 153–158 (1996).
- 8) Fradet, Y. Bicalutamide (Casodex) in the treatment of prostate cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **4**, 37–48 (2004).
- 9) Yoshida, T.; Kinoshita, H.; Segawa, T.; Nakamura, E.; Inoue, T.; Shimizu, Y.; Kamoto, T.; Ogawa, O. Antiandrogen bicalutamide promotes tumor growth in a novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from a bicalutamide-treated patients. *Cancer Res.* **65**, 9611–9616 (2005).
- 10) Kaise, A.; Ohta, K.; Fujii, S.; Oda, A.; Goto, T. and Endo, Y. Design, synthesis, biological evaluations, and docking study of glycerol and aminoglycerol derivatives containing a *p*-carborane cage as novel androgen receptor full antagonists. *To be submitted*.

//// Activities ////

構造活性フォーラム 2014 開催報告 「困難化する医薬品開発の現状と将来」

構造活性フォーラム 2014
実行委員長 高木達也

構造活性フォーラム 2014 は、6月27日(金)、大阪大学コンベンションセンターにて、「困難化する医薬品開発の現状と将来」と題して開催された。

新規医薬品の開発は、年を追う毎に困難になってきている。開発の比較的容易な医薬品は既に上市されていて、開発に当たって何らかの壁にぶつかる医薬品が残されていくのであるから、蓋し当然ではある。しかし、この壁を乗り越えなければ、日本発の新規医薬品の開発は覚束ない。特に、近年では、アカデミアで基礎研究を行い、その基盤技術を製薬企業が応用するという図式は、当てはまらないくなっている。アカデミアが創薬を謳い、その間、製薬企業は高度に発達した基盤技術を開発している。もちろん、アカデミア創薬や製薬企業における基礎研究が幾つかの成果をもたらしていることは賞賛されるべきだと思われるが、この現状が最適であるとは、少なくとも文責者(高木)は考えていない。例えば、アカデミアが創薬を行うには、高子先生の言われる「死の谷」を克服する必要があり、その体制が、アカデミアに整っているとは到底思えない。アカデミアを含む医薬品産業自体も技術的、社会的に構造的変化を起こしており、今、私たちちはターニングポイントに立っているのかも知れない。

本フォーラムでは、製薬企業、アカデミアと言った枠組みに当てはまらない様々な企画や組織による医薬品開発のあり方などに関し、第一線の講師の先生方からお話を伺い、その後、今後の日本の医薬品開発のあり方に関して、長時間のパネルディスカッションを行った。当日のプログラムは以下のようである。

プログラム

1. 「アカデミ発創薬実現のための支援ネットワークの取り組み」
高子 徹 (独立行政法人 医薬基盤研究所)
2. 「顧みられない熱帯感染症 (NTDs) 研究への取り組み」
新美 達也 (アステラス製薬株式会社)
3. 「Unstructured/Structured Interaction を標的にした創薬」
小路 弘行 (PRISM BioLab 株式会社)
4. 「FINDS～テーマ公募型医薬品研究シーズ発掘の試み」
松本 弥生 (塩野義製薬株式会社)
5. パネルディスカッション

医薬基盤研究所の高子徹先生には、日本のアカデミアの持つ基礎研究力を創薬に結びつけるべく始められた、創薬支援ネットワークについて、特に、医薬基盤研究所に設置された創薬支援戦略室における、「創薬ナビ」と「創薬アーカイブ」の二つの事業を詳しく解説して頂いた。創薬基盤技術と治験との間に横たわる「死の谷」に橋を架ける事業として、今後、必ず重要な成果をもたらすであろうことは疑う余地はないと思われる。

アステラス製薬株式会社の新美達也先生には、主として発展途上国の中所得者層を中心に蔓延している、リーシュマニア症、シャーガス病、アフリカ睡眠病といった、「顧みられない熱帯感染症」(NTDs)に対する産官学研究機関+国際NPOによる組織的取り組みについて、解説して頂いた。時あたかも、国内では熱帯感染症としか思われていなかつたデング熱が流行の兆しを見せ、もはや、”uncontrollable”な状態になりつつあり、国際的には、エボラ出血熱が場合によっては一国の存亡に関わる流行を見せていく。熱帯感染症が私たちに「関わりのない」疾患ではないことを再認識させられている現在、非常にタイムリーな話題であったと思う。

PRISM BioLab 株式会社の小路弘行先生には、今までほとんど成功例のない細胞内蛋白質間相互作用、特に Structured-Unstructured 相互作用を制御することにより、医薬品開発に繋がる技法について、解説して頂いた。国内では少数のバイオベンチャー企業であり、「死の谷」に架かる橋として期待される、いや、既に重要な成果を上げつつある、今後の医薬品開発に欠かせない存在であることは論を待たない。特に、纖維化した肝臓などの組織の「脱纖維化」という治療法など、少なくとも文責者は可能であろうとも考えなかっただけに、いい意味で驚異の念を持って伺うことができた。

塩野義製薬株式会社の松本弥生先生には、塩野義製薬を中心としたオープンイノベーションの試みの一つである、FINDS～テーマ公募型医薬品研究シーズ発掘～について、公募により、アカデミアの創薬に繋がる基礎研究を発掘し、臨床試験へ繋げる試みについて、詳しく解説して頂いた。このプロジェクトは、現在では国際化が進み、SHIONOGI Science Program として、現在 11 カ国で実施されているとのことである。医薬品開発は人類全体が共有すべき課題であり、その成果は人類全体が享受するべきであろう。

この後、ご講演頂いた先生方に残って頂いたパネルディスカッションが有意義であったことを記しておくねばならないが、詳細は省略させて頂くご無礼をお許し頂きたい。

最後になりましたが、ご多忙な中、貴重なお話を聞かせ頂いた 4 名の先生方にこの場をお借り致しまして、深く感謝申し上げます。また、偉そうなことを書いていますが、このフォーラムは、実行委員の清水良先生（田辺三菱製薬株式会社）、辻下英樹先生（塩野義製薬株式会社）、永田尚也先生（科研製薬株式会社）並びにアドバイザーの丹羽朋子先生（日本新薬株式会社）のお力無しには開催できなかつたものと思われます。実行委員全員が実行委員長であるような実行委員会でした。実行委員、アドバイザーの 4 名の先生方に改めてお礼申し上げます。また、会計処理など、高木が苦手な仕事を一手に引き受けてくれたのは、当研究室の川下理日人助教です。この場を借りまして、感謝致します。

大阪府下とは言いながらあまり交通の便が良くない会場であったため、参加者人数が懸念されましたが、計 66 名もの参加者に来場・参加、討論を頂きました。参加者の皆様方あってのフォーラムだと思います。遅ればせながら、深謝申し上げます。

来年度の構造活性フォーラム 2015 は、寛大なるご厚意を頂き、中外製薬株式会社の大田雅照先生に実行委員長をお引き受け頂きました。2015 年 6 月 12 日(金)に、日本薬学会館長井記念ホールにて、行われます。創薬における様々なリード創製手段とそれに関わる *in silico* 技術について、講演が行われる予定です。是非多くの皆様のご参加をお願い申し上げます。

//// Activities ////

<会告>

第42回構造活性相関シンポジウム

日時：平成26年11月13日（木）・14日（金）

会場：くまもと森都心プラザ（〒860-0047 熊本県熊本市西区春日1-14-1）

主催：日本薬学会構造活性相関部会

後援：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

第1日目（11月13日）

10:00 - 10:05 開会

10:05 - 11:05 一般講演（会場：プラザホール）座長：宮本秀一

- KO01** *Prediction of three-dimensional structures and structural flexibilities of wild-type and mutant CYP1A2 by molecular dynamics simulations*

分子動力学シミュレーションを用いた野生型・変異型CYP1A2の立体構造および構造柔軟性の予測

(¹金沢大院医薬保、²東北大院薬、³北里大薬、⁴阪大蛋白研) ○渡邊友里江¹,
福吉修一¹, 伊藤雅², 平塚真弘², 山乙教之³, 広野修一³, 小田彰史^{1,4}

- KO02** *Non-empirical analysis of metabolic reactions of thioridazine by Cytochrome P450 2D6*

分子科学計算を用いたチオリダジンのCYP2D6による代謝過程の非経験的解析(1)
(徳島大院薬) 笹原克則, 馬島彬, ○吉田達貞, 中馬寛

- KO03** *Development of in silico prediction model on environmental fate of chemical substances*

環境中における化学物質の加水分解性予測システムの構築

(¹阪大院薬, ²阪大微生物病研究所) ○宇根琢¹, 岡本晃典¹, 宮崎大貴¹,
川下理日人^{1,2}, 高木達也^{1,2}

11:15 - 12:05 招待講演（会場：プラザホール）座長：永田尚也

- KI01** *Three-dimensional protein structure and dynamics in living cells*

生きた細胞内での蛋白質の立体構造とダイナミクス
(首都大学東京 理工学研究科) 池谷鉄兵

13:30 - 14:30 一般講演（会場：プラザホール）座長：高木達也

- KO04** *Structure-activity relationship of ecdysone agonists bearing imidazole skeleton*

イミダゾール系脱皮ホルモンアゴニストの構造活性相関

(京大院農) ○横井大洋, 南沙紀, 石塚千遙, 中川好秋, 宮川恒

- KO05** *3D-QSAR study of neonicotinoid insecticides having a substituent on the 5 position of the imidazolidine ring*

イミダゾリジン環5位に種々の置換基を有するイミダクロプリド類縁体の合成と構造活性相関解析

(¹愛媛大農, ²京大院農) ○西脇寿¹, 長岡ひかる¹, 赤松美紀², 山内聰¹,
首藤義博¹

- KO06** *Preclinical evaluation of COPD by means of hyperpolarized ¹²⁹Xe MRI*
超偏極 Xe MRI による慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の前臨床評価
(¹ 阪大院医, ² 京大院情報) ○木村敦臣¹, 山内紬起子¹, 奥村慎太郎¹, 今井宏彦²,
藤原英明¹

14:40 - 16:40 ポスターセッション (会場 : ホワイエ)

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

17:00 - 18:00 特別講演 (会場 : プラザホール) 座長 : 今井輝子

- KS01** *How to predict the diversity of drug-induced liver injury?*
薬物性肝障害の多様性への対応と予測
(名古屋大学大学院医学系研究科) 横井毅

18:30 - 懇親会 (会場 : ホテルニューオータニ熊本)

ポスターセッション [11月13日 14:40–16:40] (会場: ホワイエ)

- KP01** *Synthesis and structure-activity relationship of 8-hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide derivatives as CBR1 inhibitors*
 8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide 骨格を有するカルボニル還元酵素(CBR1)阻害剤の構造活性相関
 (1岐阜薬大, 2富山大, 3岐阜大, 4昭和大) ○宮城菜未希¹, 胡大イ², 遠藤智史¹, 荒井裕貴¹, 松永俊之¹, 五十里彰¹, 桑田一夫³, 原明³, 合田浩明⁴, 豊岡尚樹²
- KP02** *Discovery of thienopyrimidinone derivatives as a new series of potent phosphodiesterase 7 inhibitors*
 強力な PDE7 阻害活性を有する新規チエノピリミジノン誘導体の創製
 (科研製薬) ○遠藤勇介, 河合健太郎, 浅野武司, 天野世治, 澤田圭輔, 上尾紀子, 高橋伸明, 園田陽, 亀井準乏, 永田尚也
- KP03** *Analysis of inter-molecular interaction between kinase domains required for trans-phosphorylation of receptor tyrosine kinase*
 阻害剤耐性変異体チロシンキナーゼと阻害剤との相互作用の解析
 (1熊本大薬, 2北海道大, 3イエール大学) ○与座魁斗¹, 小橋川敬博¹, 森岡弘志¹, 天野伸治郎², 横川真梨子², Joseph Schlessinger³, 稲垣冬彦²
- KP04** *Identification of ligands of DJ-1 with biophysical screening*
 物理化学的手法を用いた DJ-1 小分子化合物スクリーニング
 (1東大院新領域創成科学, 2東大院工, 3東大医科研) ○田代晋也¹, Jose Caaveiro², 長門石曉², 津本浩平^{2,3}
- KP05** *Conformation changes in substrate binding site and differences in substrate recognition derived by variation of an amino acid in monkey and human carboxylesterase 2*
 ヒトおよびサルカルボキシルエステラーゼ 2 酵素の 1 アミノ酸変異による基質結合部位の構造変化と基質認識性の相違
 (1熊本大薬, 2アスピオファーマ, 3産総研) ○井川佳之^{1,2}, 藤原齊也¹, 西澤遙¹, 大浦華代子¹, 広川貴次³, 今井輝子¹
- KP06** *Fish toxicity prediction of chemicals using atomic fragment method: Global parameters and chemical group parameters*
 原子フラグメント法を用いた化学物質の魚毒性予測: 汎用パラメータと個別パラメータ
 (豊橋技科大院工) ○池上裕二, 高橋由雅
- KP07** *Study on binding of sodium phenylbutyrate to human serum albumin*
 フェニル酪酸ナトリウムの血清アルブミン結合特性に関する基礎的検討
 (1崇城大薬, 2崇城大院薬) ○山崎啓之^{1,2}, 榎田泰介², 岡本侑子², 田口和明¹, 宮本秀一¹, 瀬尾量^{1,2}, 小田切優樹^{1,2}
- KP08** *In silico drug design of selective inhibitor of SHIP2 as a novel therapeutic agent for diabetes*
 新規糖尿病治療薬としての SHIP2 選択的阻害剤の *in silico* 創薬研究
 (1北里大薬, 2昭和大薬) ○小澤新一郎¹, 合田浩明², 広野修一¹
- KP09** *Partial similarity analyses of ligand-binding sites on proteins*
 タンパク質中のリガンド結合部位の部分類似性解析
 (北里大薬) ○山乙教之, 広野修一

- KP10** *Structural predictions for small proteins by using molecular dynamics simulations*
 分子動力学法による小さいタンパク質の立体構造の推定
 (¹金沢大院医薬保, ²阪大蛋白研) ○小田彰史^{1,2}, 福吉修一¹
- KP11** *Development of a ligand-based virtual screening method for preliminary compound selection (part 4): A new approach for fingerprint-based similarity search*
 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4）：構造フィンガープリントの改良
 (北里大薬) 郡司久恵, ○西端芳彦
- KP12** *The construction of a pairwise database of ChEMBL ligands with 3D superimposition and structural transformation application*
 ChEMBL を用いた 3D 重ね合わせデータベース構築と構造変換への応用
 (理研 CLST) ○橋本憲明, 幸瞳, 本間光貴
- KP13** *Comparative analysis of intermolecular interaction of influenza neuraminidase with sialic acid substrate and its analog inhibitors*
 触媒反応機構に基づいたインフルエンザ・ノイラミニダーゼとシアル酸誘導体との相互作用解析
 (徳島大院薬) ○芝田雄登, 吉田達貞, 中馬寛
- KP14** *LERE-QSAR analysis of papain and trypsin hydrolysis of a series of substituted phenyl hippurate esters*
 馬尿酸フェニルエステルのシステインとセリンプロテアーゼの加水分解反応の分子科学計算による詳細解析 (I)
 (徳島大院薬) ○倉橋昌大, 馬島彬, 吉田達貞, 中馬寛
- KP15** *LERE-QSAR analysis on complexes of HIV-1 PR with a series of allophenyl norstatin inhibitors*
 分子科学計算を用いた HIV-1 protease とアロフェニルノルスタチン骨格を持つ化合物との複合体の精密相互作用解析
 (徳島大院薬) ○林敬久, 野脇静, 吉田達貞, 中馬寛
- KP16** *Use of expanded perception of protein-ligand interactions as a fingerprint*
 詳細な非結合相互作用認識の Fingerprint としての利用
 (¹アクセルリス株式会社, ²BIOVIA corporate) ○高岡雄司¹, Dan Berard²,
 Helen Kemmish², Jurgen Koska², Tien Luu², Noj Malcolm², Katalin Nadassy², Jon Sutter²,
 Adrian Stevens²
- KP17** *A novel 3D-QSAR analysis using FMO method and PLS regression*
 FMO 法と PLS 回帰による新規 QSAR
 (北里大薬) ○吉田智喜, 広野修一
- KP18** *Fragment based drug discovery (FBDD) vs molecular evolution: Shared strategy for the induction of substrate/target selectivity*
 (¹シュレーディンガー株式会社, ²阪大 JST ERATO 脂質活性構造プロジェクト, ³阪大院理, ⁴阪大基礎理学プロジェクト研究センター) ○市原収¹, S Roy 木村¹,
 松岡茂²⁻⁴, 杉山成^{2,3}, 松岳大輔²⁻⁴, 村田道雄²⁻⁴
- KP19** *Analysis of barnase-barstar complex with interfacial mutations, based on 3D-RISM theory*
 3 次元 RISM 理論に基づいたバルナーゼ-バルスター複合体の結合能評価
 (北里大薬) ○清田泰臣, 崔成美, 竹田-志鷹真由子

- KP20** *Protein active site comparison with SiteHopper: Phylogeny to polypharmacology*
 (1 オープンアイ・ジャパン株式会社, 2OpenEye Scientific Software Inc.) ○佐藤秀行¹,
 Gregory Warren², Paul Hawkins², J Michael Word², Tom Darden², Robert Tolbert²
- KP21** *Study of novel series P2X3 receptor antagonists: Structure-activity relationships of pyrrolinone derivatives using homology model*
 新規 P2X3 受容体アンタゴニストの研究 -ホモロジーモデルを用いたピロリノン誘導体の構造活性相関-
 (塩野義製薬(株)) 栗原奈緒子, ○旭健太郎, 神田泰彦, 飛永裕之, 龜山貴之,
 甲斐浩幸
- KP22** *Development of the protein-gene sequence motif analysis system based on the codon reduced representation*
 コドン縮約表現に基づくタンパク質-遺伝子配列モチーフ解析システムの開発
 (豊橋技科大院工) ○山本潤基, 加藤博明
- KP23** *Mechanism for producing structure and functional variation of short chain dehydrogenase/reductase (SDR) family proteins*
 Short chain dehydrogenase/reductase (SDR) ファミリ蛋白質の多様性獲得機構
 (1 (独) 農業生物資源研究所、2 (独) 農業環境技術研究所) ○前田美紀¹, 三中信弘²
- KP24** *Computational study on the interaction of high affinity binding ligand, calystegineB₂ with β-glucocerebrosidase*
 β-glucocerebrosidase に対する高親和性リガンド calystegine B₂類縁体の計算化学的相互作用解析
 (1 北里大薬, 2 富山大病院薬) ○中込泉¹, 加藤敦², 吉田智喜¹, 山乙教之¹,
 足立伊左雄², 広野修一¹
- KP25** *Off-target search with large-scale virtual screening data generated by the K supercomputer project*
 大規模バーチャルスクリーニングデータを利用したオフターゲット探索
 (アスピオファーマ株式会社) ○国本亮, 岡本敦之
- KP26** *Development of the structural feature analysis system for molecules based on the three-dimensional neighborhood information*
 三次元近傍情報に基づく分子の構造特徴解析システムの開発
 (豊橋技科大院工) ○佐賀勇哉, 加藤博明
- KP27** *Relation between eigenvector of molecular matrix and atomic environment of molecule*
 分子行列の固有ベクトルと分子内局所環境の相関
 (豊橋技科大院工) ○森亮真, 高橋由雅
- KP28** *Development of integrated drug database and analysis of rhabdomyolysis by ATC codes*
 医薬品統合データベースの作成と ATC コードによる横紋筋融解症の解析
 (関西学院大理工) ○大森紀人, 堀川裕志, 岡田孝
- KP29** *Development of substituent conversion database and searching system for medicinal chemists “CUES”: Convert it Unique and Elegant Substructure*
 創薬化学者のための構造変換データベース CUES: Convert it Unique and Elegant Substructure の開発と応用
 (1 帝人ファーマ, 2 理研) ○熊澤啓子¹, 佐々木俊太¹, 幸瞳², 本間光貴²

第2日目 (11月14日)

9:30 - 10:30 一般講演 (会場: プラザホール) 座長: 本間光貴

- KO07** *Investigation of dispersion interaction on complex formation of ligand with protein: Quantitative assessment of binding interaction energy in the LERE-QSAR analysis*

リガンド-タンパク質の複合体形成における分散力相互作用の検討: LERE-QSAR 解析における結合相互作用エネルギー項の定量的評価

(徳島大院薬) ○吉田達貞, 林敬久, 倉橋昌大, 馬島彬, 笹原克則, 中馬寛

- KO08** *LERE-QSAR and LIE analyses of binding affinity of γ -lactam hydroxamic acid derivatives with tumor necrosis factor-alpha converting enzyme*

腫瘍壊死因子 α 変換酵素 (TACE) と γ -ラクタムヒドロキサム酸誘導体の LIE 法に基づく解析, LERE-QSAR 解析と検証

(徳島大院薬) ○野々下航, 濱野綾那, 岸優作, 吉田達貞, 中馬寛

- KO09** *Novel protein structure alignment method based on the residue-residue interaction*

残基間相互作用に基づく新たなタンパク質構造アライメント法の開発

(北里大薬) ○寺師玄記, 竹田一志鷹真由子

10:30 - 11:10 依頼講演 (会場: プラザホール) 座長: 岡島伸之

- KR01** *Lead discovery of selective kinase inhibitors against a novel kinase target by the bayesian prediction models based on the KINOMEscan data*

KINOMEscan データに基づいたベイジアン予測システムによる新規キナーゼ標的に対する選択的キナーゼ阻害剤の創製

(中外製薬株式会社 研究本部) 長谷川清, 堀谷政弘, ○大田雅照, 三尾俊之, 中西義人, 大和田潤, 服部一夫, 小野尚美, 根東攝

11:20 - 12:10 招待講演 (会場: プラザホール) 座長: 山下富義

- KI02** *Molecular docking simulations in the era of network pharmacology*

(¹沖縄科学技術大学院大学, ²システム・バイオロジー研究機構, ³理研) ○Kun-Yi Hsin¹, Samik Ghosh^{2,3}, 北野宏明¹⁻³

13:30 - 14:10 一般講演 (会場: プラザホール) 座長: 中川好秋

- KO10** *Analysis of pH-sensing mechanism for sweet taste-modifying proteins at acidic condition*

味覚修飾タンパク質の酸による甘味発現機構の解析

(¹新潟大応生, ²東大院農) ○大久保崇之¹, 中嶋健一朗², 伊藤啓祐², 三坂巧², 阿部啓子², 田宮実¹, 石黒正路¹

- KO11** *Anti-inflammatory effect of self-assembling heparin derivatives and their structure-activity relationship*

自己組織化ヘパリン誘導体の抗炎症作用と構造活性相関

(京大院薬) ○山下富義, Hasan Babazada, 橋田充

14:10 - 14:50 一般講演 (会場: プラザホール) 座長: 赤松美紀

- KO12** *Physicochemical characterization of the interaction between CapF and small molecule*

Staphylococcus aureus 荚膜合成酵素 CapF と低分子化合物の物理化学的な相互作用解析

(¹東大院工, ²東大 OCDD, ³東大院新領域, ⁴東大医科研) ○長門石曉^{1,2}, 中納広一郎³, 宮房孝光³, Caaveiro Jose¹, 津本浩平¹⁻⁴

KO13 *Analysis of inter-molecular interaction between kinase domains required for trans-phosphorylation of receptor tyrosine kinase*

チロシンキナーゼのリン酸化による活性化の構造メカニズム

(¹熊本大院薬, ²北海道大, ³イエール大学) ○小橋川敬博¹, 天野伸治郎²,
横川真梨子², 森岡弘志¹, Joseph Schlessinger³, 稲垣冬彦²

15:00- 15:50 招待講演 (会場: プラザホール) 座長: 大田雅照

KI03 *Studies of enzymatic reaction mechanisms by X-ray crystallography*

X線結晶構造解析による酵素反応機構の解明

(熊本大学大学院生命科学部) 山縣ゆり子

15:50- 15:55 閉会

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 27 号をお届けいたします。今号の Perspective/Retrospective では、理化学研究所の本間先生に理研の創薬・医療技術基盤プログラムの紹介と FMO-PBSA 法について解説いただきました。精度が高い仮想スクリーニングやドラッグデザインの技術がアカデミア発創薬では重要な基盤だと思います。FMO-PBSA 法がひいては産業界に波及する期待も広がります。Cutting Edge ではその FMO の最新情報を日本大学の福澤先生にご紹介いただきました。FMO が、結晶構造からリガンドと標的との間の相互作用の化学的性質を解析できるだけでなく、SBDD の出発地点である複合体構造の精密化にも応用できるという点が印象的でした。東北薬科大学の太田先生には、球状でかさ高い立体ベンゼンであるカルボラン骨格を活用したご研究をご紹介いただきました。かさ高い化合物の合成は困難であることが多いと思います。カルボランは創薬ツールとしても今後も様々な応用が期待されます。本年度の構造活性フォーラムでは高木部会長のご報告のとおり「アカデミア発創薬」も重要な話題の一つでした。今号の内容もそれに呼応する部分があります。本部会の活動が我が国の創薬に今後も貢献するように努めたいと思います。なお、今号から本誌表紙のロゴが変更になっております。ロゴに込められた本部会の歴史と思い・理念もふくめ、その経緯について高橋由雄先生からご寄稿いただきました。最後になりましたが、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。

今号から、編集委員に理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター 構造・合成生物学部門 制御分子設計研究チームの幸 瞳さんが加わりました。よろしくお願いいたします。(編集委員会)

SAR News No.27 平成 26 年 10 月 16 日
発行:日本薬学会 構造活性相関部会長 高木 達也

SAR News 編集委員会
(委員長) 飯島 洋
粕谷 敦
竹田・志鷹 真由子
福島 千晶
幸 瞳

*本誌の全ての記事、図表等の無断複写・転載を禁じます。