



構造活性相関部会・ニュースレター <1 October, 2026>

SAR News No.51

「目次」

//// Perspective/Retrospective ////

創薬の自由度を上げる重水素化：重水素化医薬品の現在地

京都大学大学院薬学研究科 中 寛史 … 1

//// Cutting Edge ////

重水素化合物に対する量子化学計算

広島大学 石元 孝佳、田中 佑弥、兼松 佑典 … 8

//// Cutting Edge ////

デュースイッチ ～重水素医薬品の開発に向けて～

同志社女子大学薬学部 前川 京子 … 18

//// Activities ////

<報告>

構造活性フォーラム 2026 開催報告

近畿大学薬学部 中村 真也 … 27

<会告>

第 54 回構造活性相関シンポジウム 会告

農業・食品産業技術総合研究機構 前田 美紀 … 29

編集後記 … 31

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

創薬の自由度を上げる重水素化：重水素化医薬品の現在地

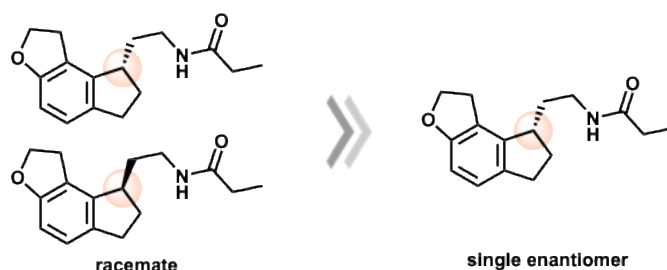
京都大学大学院薬学研究科 中 寛史

1. はじめに

医薬品の薬物動態を重水素化によって制御する[1]。これが、近年の重水素化医薬品（重医薬品）研究の中心的な概念である。この概念は 1961 年の提案、その後の試行錯誤を経て、2017 年に実用化されるに至った[2-5]。2026 年現在、7 種類の重水素化医薬品が世界的に承認されている[6]。フッ素置換などと異なり、重水素化は構造への摂動が最小限であるため、主たる薬理活性を失うことなく薬物動態を制御できる。そのため重水素化は、構造活性相関研究の自由度を格段に高める潜在的なインパクトを秘めている。

筆者は有機化学者の立場から、前世紀の不斉合成技術がもたらしたキラルスイッチ (Chiral Switch) になぞらえて、2014 年ごろからの重水素を活用した創薬をデュースイッチ (Deut-Switch, Deuterium Switch)[7-9] と捉えることができると考え、重水素が有機化学と創薬にもたらす可能性に興味を持った (図 1)。本稿では、重水素化医薬品の現在地を概観し、共有したい。

Chiral Switch



Deut-Switch (Deuterium Switch)

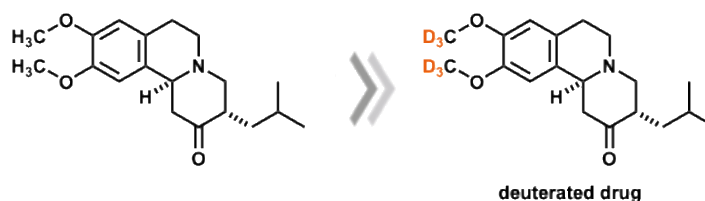


図 1. 創薬におけるキラルスイッチとデュースイッチ

2. 重水素置換による薬物動態制御

水素の同位体には軽水素 (protium, ^1H), 重水素 (deuterium, ^2H), トリチウム (tritium, ^3H) がある (図 2)。通常の水素にはない中性子を重水素は一つ、トリチウムは二つもつ。陽子と中性子の質量はほぼ同じであるのに対し、電子の質量は陽子の質量の約 1840 分の 1 にとどまる。そのため、重水素とトリチウムはそれぞれ軽水素の約 2 倍と 3 倍の質量となる。重水素と軽水素の質量数の差は 1 にすぎないが、この質量数の比率は 2 倍に達するため、他の元素の同位体とは異なりしばしば性質に大きな差異が生じる。水素同位体の天然存在比は海水中で $\text{H/D/T} = 99.95\% : 0.015\% : 10^{-16}\%$ 程度である。トリチウムとは異なり、重水素は成人に 1~2 g 程度含まれる計算

であり、人間にとって最も身近な同位体の一つと言える。なお、トリチウムは放射性を示すのに対し、軽水素と重水素はいずれも放射性がない安定な同位体である。そのため重水素を有機物質に導入した重水素化物質は、標準的な実験室で取り扱うことができる。

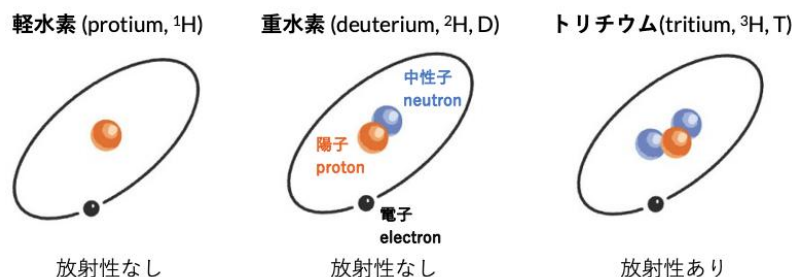


図 2. 水素同位体の構造と性質

重水素で標識された化合物、重水素化物質は、標識前とほぼ同じ化学的性質を示すことが多い一方で、しばしば重水素と軽水素の 2 倍の質量比がもたらす効果によって大きな差異が現れる。特に、C-H あるいは C-D 結合の切断を伴う反応速度の比は一次速度論的同位体効果 (kinetic isotope effect, KIE) として表現される。シトクロム P450 (Cytochrome P450, CYP) などによるフェノール性酸素上のメチル基の酸化分解反応の律速段階は C-H 結合における水素引き抜き反応であるため、脱メチル化反応の速度比は肝ミクロソームで約 8 倍に達する。重水素化医薬品はこの反応速度比を代謝制御の目的で最大限に活用した応用例である。重水素化医薬品における KIE の詳細に関しては本号に掲載されている前川京子博士の Cutting Edge を参照されたい。

低分子医薬品は、バイオ医薬品と比較して生産コストが低く、長期保存や経口投与が可能であることから、現代医療を支える基盤的な医薬品として重要な位置を占めている。この観点から、望ましくない物性や毒性のために低分子医薬品の製品化が困難な場合に、重水素化を基盤とした薬物動態制御技術によって新薬開発を実現できる可能性は過去 10 年間で大きく拡大してきた。

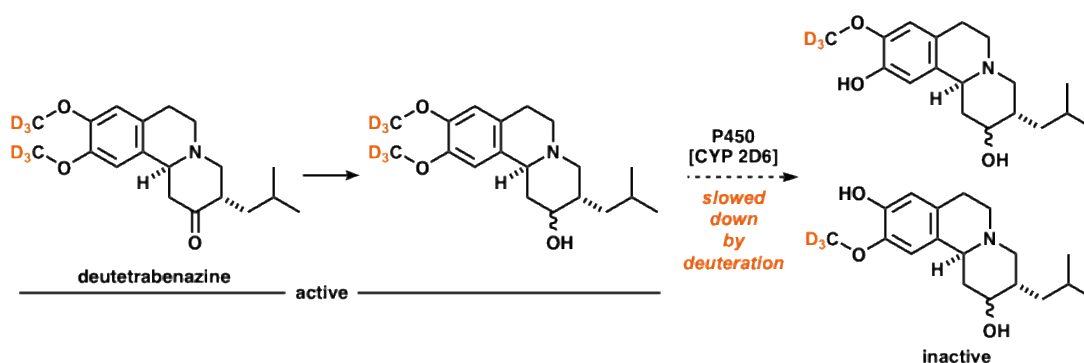


図 3. デューテトラベナジンの代謝経路

2017 年に最初にアメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を通して実用化された重水素化医薬品であるデューテトラベナジン (deutetrabenazine, SD-809) は、テトラベナジンに含まれる二つの *O*-メチル基 (*O*-CH₃) を *O*-CD₃ に置換した重水素化体である (図 3)。デューテトラベナジンはハンチントン舞踏病治療薬として承認されており、遅延性ジスキネジアや振戦などの不随意運動の抑制効果を示す。デューテトラベナジンの代謝では、まずカルボニルリダクターゼによるカルボニル基の還元が起こってアルコールが生じる。この代謝物はデューテトラベナジンと同様

に望みの薬理活性を示す活性代謝物である。一方で、ここから CYP 2D6 による酸化的な脱メチル化によって不活性な代謝物である脱メチル化体を与える。メチル基の重水素化は、この CYP 2D6 による酸化的な脱メチル化の速度を KIE によって抑えることによって、クリアランスを低下させ、より少ない投与量で、安定した血中濃度を保つことができる。これによって、もとのデトラベナジンと比較して、うつや鎮静作用などの副作用の発生を抑えることに成功している。代謝による C-H 変換は多くの医薬品に共通するため、低分子創薬研究では重水素化医薬品は新しいモダリティとして認知された。

二例目のドナフェニブ (donafenib) はソラフェニブの *N*-メチル基 (*N*-CH₃) を *N*-CD₃ に置換した重水素化体であり、2021 年に中国で肝細胞癌に対して承認された (図 4)。ドナフェニブはここでは生存率の向上が重水素化によってもたらされている[10]。

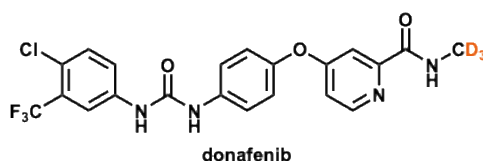


図 4. ドナフェニブ

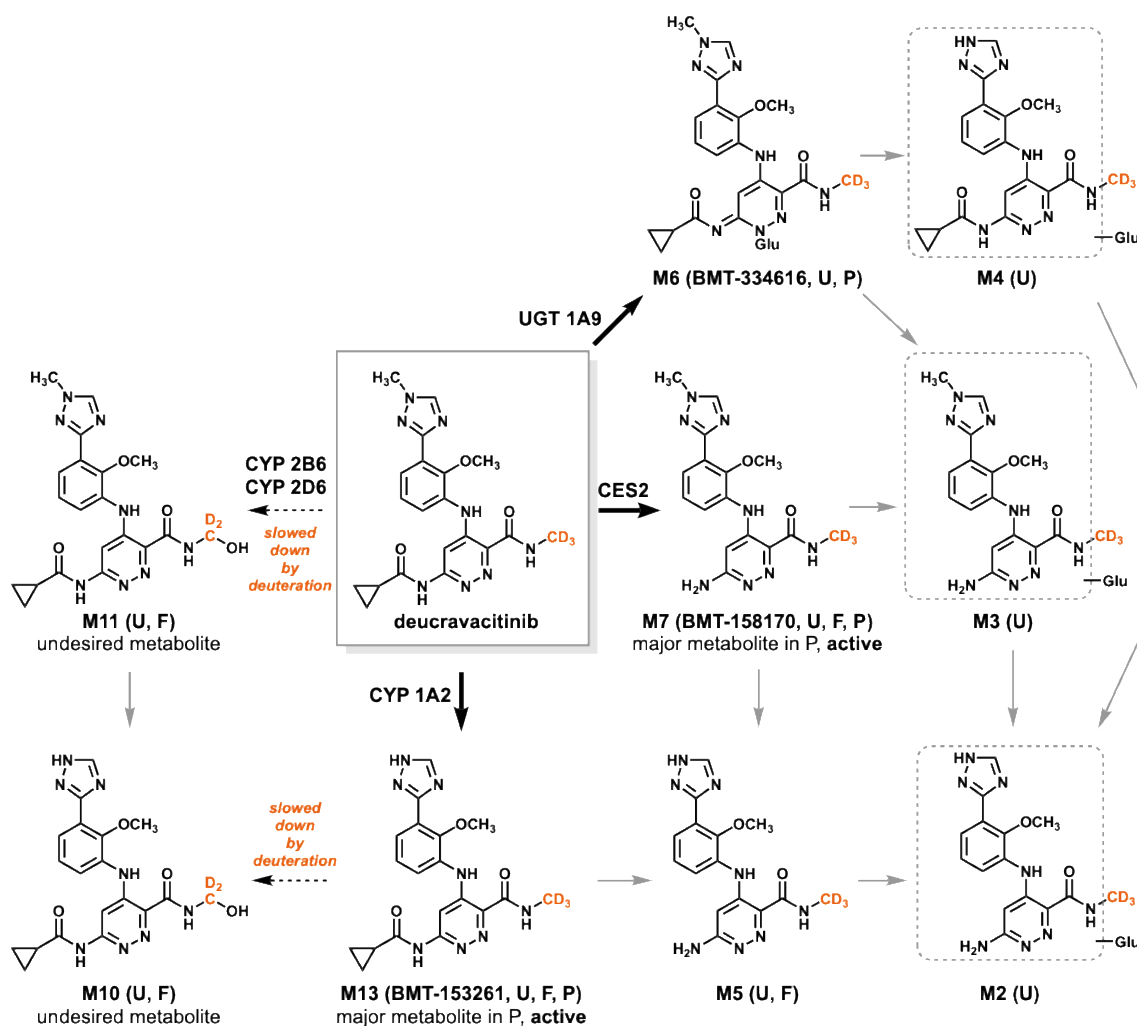


図 5. デュークラバシチニブとヒトにおける主要な推定代謝経路 (同薬インタビューフォームより改変) ; P = Plasma; U = Urine; F = faeces; Glu = Glucuronide conjugation.

2022 年には、デュークラバシチニブ (deucravacitinib) と デューレミデビル (deuremidevir) がいずれも軽水素体の医薬品の重水素化体ではなく、新薬設計の過程で重水素の導入がなされた *de novo* 重水素化医薬品として上市された。デュークラバシチニブは尋常性乾癬の治療薬であり、免疫による過剰な炎症を抑制する[11]。チロシンキナーゼ 2 (TYK2) の選択的なアロステリック阻害剤としては世界で初めての例でもあり、日本国内でも承認されている。

循環血中の主要代謝物である M7 および M13 はいずれもデュークラバシチニブと同様 TYK2 阻害作用を示す活性代謝物である (図 5)。望まない非選択的な代謝物であるアミドの酸化物 M10 および M11 の生成を抑制し、デュークラバシチニブの血中濃度を保ち、望みの活性代謝物 M7 および M13 に誘導する目的でアミドの *N*-メチル基の重水素化が実施された。すなわち重水素化はクリアランスの低下ではなく、代謝の経路を変更するメタボリックスイッチの手段として利用されている。

開発段階で望まない代謝経路によって生じた問題を位置特異的な重水素化によって解決したこの事例は、創薬のスキームに重水素化が有効活用された点で重水素創薬の始まりを象徴している。

デューレミデビルは点滴薬のレミデシビルから生じる活性代謝物をもとにデザインした経口投与可能な SARS-CoV-2 RNA ポリメラーゼ阻害剤である (図 6)。

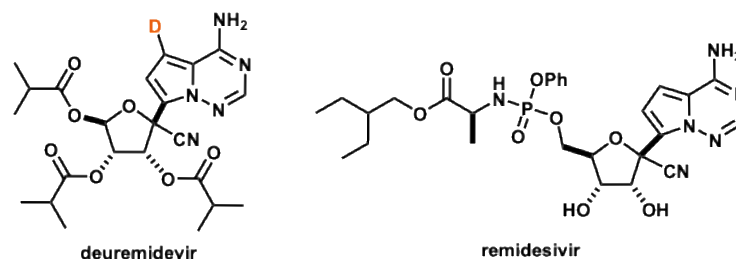


図 6. デューレミデビルとレミデシビル

2024 年にはリュクソリチニブの重水素化体であるデューリュクソリチニブ (deuruxolitinib) やイバカフトールの重水素化体であるデューチバカフトール (deutivacaftor) が FDA で承認されている (図 7)。デューリュクソリチニブはリュクソリチニブ (骨髄増殖性腫瘍の治療薬) とは異なる適応 (円形脱毛症の治療薬) で承認されている[12]。デューチバカフトールはバンザカフトール、テザカフトールと組み合わせて用いる CFTR 増強剤であり、デューテトラベナジン同様、同位体効果によって P450 による代謝が遅くなるため長期にわたる血中濃度維持を可能としている。これによって一日一回での服用による嚢胞性線維症の治療を可能としている。2025 年にはアンドロゲン受容体拮抗薬で進行前立腺がんの治療薬であるデューテンザルタミド (deutenzalutamide, エンザルタミドの重水素化体) が中国で認可されている[13]。

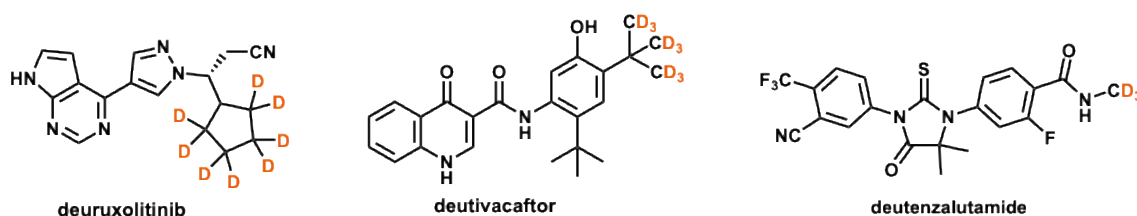


図 7. デューリュクソリチニブ、デューチバカフトール、デューテンザルタミド

以上の上市された医薬品の他にも、多くの重水素化候補化合物が臨床試験に入っている (図 8)。期待される重水素の効果はこれまで示した代謝遅延やメタボリックスイッチ、脂溶性制御の他にも、エピメリ化や異性化、酸化の抑制などの多様な物理化学的な安定性の向上も用途として考

慮されている。また、代謝についても P450 のみならず、アルデヒドオキシダーゼに対する耐性も重要な標的となっている。

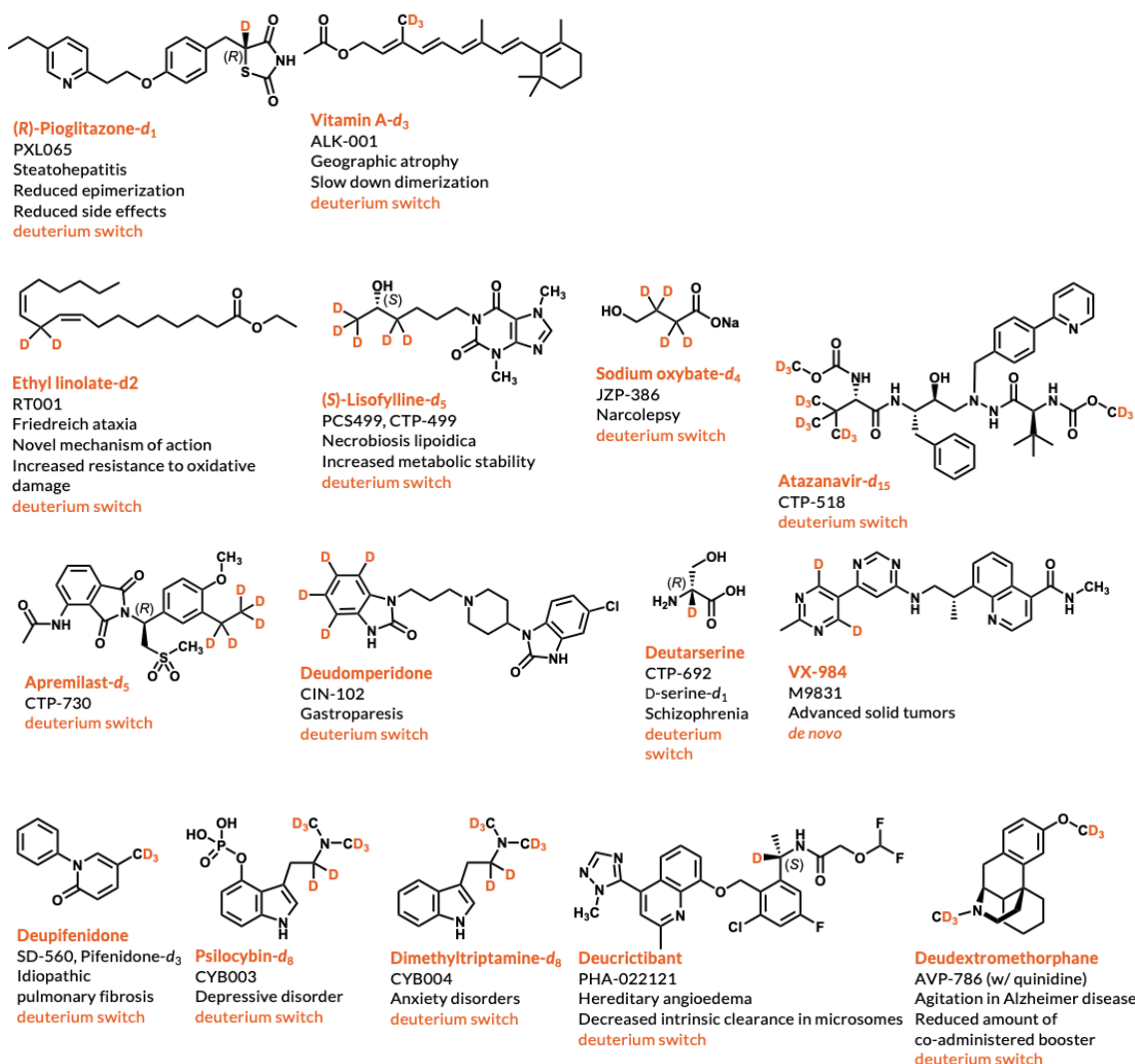


図 8. 臨床試験に入った重水素化医薬候補化合物の例

以上のように重水素医薬品は、既存薬をわずかに改変するライフサイクルマネジメントの手段ではなく、標的選択性や代謝安定性を設計段階から組み込み、重水素化を臨床的価値に結びつける、創薬モダリティの一つとして再定義されつつある。

3. 構造活性相関における重水素化の位置付け

重水素置換は、通常の置換基変換のように電子供与性、疎水性、立体効果を大きく変えるわけではない。そのため、古典的 QSAR の説明変数としては見えにくい。しかし、代謝反応座標、酵素内での配向、トンネル効果、零点エネルギー差などを考慮すれば、薬理活性ではなく、薬物動態の変数に対する計算化学の対象として興味深い。量子化学計算や機械学習を組み合わせ、どの C-H 結合が代謝されやすいか、どの位置を重水素化すれば効果的な創薬ができるか予測ができるようになれば、そのインパクトは大きい。同位体効果の大きい箇所は重水素化医薬品の開発という観点で重要であるし、逆に全くない位置を確実に同定できれば重水素化は代謝解析のための強力かつ信頼性のあるツールとなる。いずれの観点でも、ビッグデータによる鳥の目のアプ

ローチも、P450 代謝における反応性と動的揺らぎを扱うシミュレーションなどの虫の目のアプローチも、難度が高いが重要である。量子化学的な取り扱いについては本稿と同じ号に掲載されている石元孝佳博士の Cutting Edge を参照されたい。

4. 潜在的インパクトと課題

創薬における重水素の使用概念は薬物動態の問題に対処する手段としてフッ素と良く似ており、学術的および技術的水準がフッ素と同水準まで追いつけば、重水素化医薬品は現在のフッ素含有医薬品と同レベルのインパクトを与える可能性を秘めている。これは新薬の 10% 以上にフッ素原子が含まれていることを考えれば無視できない大きさである。

現状、フッ素原子と比較して、重水素の学術と技術はあらゆる側面で未発達な段階にある。重水素の導入技術は過去 10 年で爆発的に進展したが、それでも狙った位置に、狙った同位体純度で、スケール可能に重水素を導入する技術には大きな発展の余地がある。現状は古典的な重水素化試薬を用いた合成が用いられている。近年発展が目覚ましい C-H 活性化、光触媒、電解、金属触媒、酵素反応などを利用した後期段階重水素化の充実が期待される[14,15]。

創薬現場における重水素化の潜在的インパクトはよく理解されている[16]。しかし、どの位置を重水素化すべきかを最初から完全に予測することは難しい。創薬に関わるデータもそれぞれの企業内で非公開の情報となっていることが多いため、学術サイドで少量多品種の重水素化体を後期段階重水素化によって迅速に合成する技術確立し、代謝安定性や代謝物を比較する実験サイクルを回せれば、重水素化の効果を探索的に評価できることが期待できる。

医薬品製造では、調達、コスト、スケールアップ、GMP 適合性などが課題であり、創薬初期の探索反応と、開発後期の製造プロセスをつなぐ同位体プロセス化学の発展は重要となろう。

重水素化率に関しても現時点で明確なガイドラインが存在しない。キラルの問題とは異なり、軽水素化体が有害ということは考えにくく、また合成と分離の技術が確立していないことから、重水素化率に関してはある程度、許容度の高い形で管理を進めていくべきだと考える[17]。

5. おわりに

重水素化は医薬品だけに閉じた技術ではなく、重水素化有機 EL、量子材料、有機触媒、先端計測などの応用の可能性は多岐にわたる[9,18,19]。学術分野ではこの点に理解が得られ始めており、2026 年度から文部科学省科学研究費学術変革領域研究(A)「重水素学 2.0」のご支援をいただき、各分野の先生方にご協力をいただきながら重水素化を鍵とした材料・技術創出を進めている。予測性に乏しい現状から、予測性のある重水素化へ、そして実用的な重水素化へつなげるための研究が次の創薬に必要である。

重水素化は、構造を大きく変えずに薬物動態を制御するという独特の魅力を持って創薬から設計に組み込まれる標準概念となりつつある。本稿が構造活性相関の研究者を刺激し、重水素医薬品の可能性を横断的に議論するきっかけとなれば幸いである。

謝辞

本稿の執筆にあたり、文部科学省科学研究費学術変革領域研究(B)「重水素学」、学術変革領域研究(A)「重水素学 2.0」、および AMED 創薬基盤推進事業を通して共同研究ならびにご助言いただいている同志社女子大学の前川京子博士、広島大学先進理工系科学研究科の石元孝佳博士、大阪大学大学院薬学研究科の澤間善成博士、ならびに著者が所属する京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の皆様、京都大学 URA の皆様に深く感謝する。

参考文献

- [1] 「重水素化 (deuteration)」は狭義では重水素分子 (D_2) を物質に付加する反応を指す。しかし、本稿では軽水素を重水素で置き換える水素同位体交換 (hydrogen isotope exchange)、重水素標識 (deuterium labelling) を含めた、広義の意味合いで用いる。

- [2] Belleau, B., Burba, J., Pindell, M., Reiffenstein, J. Effect of deuterium substitution in sympathomimetic amines on adrenergic responses. *Science*, **133**, 102–104 (1961).
- [3] Yarnell, A. T. Heavy-hydrogen drugs turn heads, again. *Chem. Eng. News*, **87**, 36–39 (2009).
- [4] Gant, T. G. Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug. *J. Med. Chem.*, **57**, 3595–3611 (2014).
- [5] Schmidt, C. First deuterated drug approved. *Nat. Biotechnol.*, **35**, 493–494 (2017).
- [6] Di Martino, R. M. C., Maxwell, B. D., Pirali, T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **22**, 562–584 (2023).
- [7] Borman, S. FDA issues flexible policy on chiral drugs. *Chem. Eng. News*, **70**, 5 (1992).
- [8] Timmins, G. S. Deuterated drugs: where are we now? *Expert Opin. Ther. Pat.*, **24**, 1067–1075 (2014).
- [9] 中 寛史 “重水素の有機化学” 理論化学会誌「フロンティア」 **27**, 123–130 (2025).
- [10] Qin, S., Bi, F., Gu, S., Bai, Y., Chen, Z., Wang, Z., Ying, J., Lu, Y., Meng, Z., Pan, H., Yang, P., Zhang, H., Chen, X., Xu, A., Cui, C., Zhu, B., Wu, J., Xin, X., Wang, J., Shan, J., Chen, J., Zheng, Z., Xu, L., Wen, X., You, Z., Ren, Z., Liu, X., Qiu, M., Wu, L., Chen, F. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial. *J. Clin. Oncol.*, **39**, 3002–3011 (2021).
- [11] Wroblewski, S. T., Moslin, R., Lin, S., Zhang, Y., Spengel, S., Kempson, J., Tokarski, J. S., Strnad, J., Zupa-Fernandez, A., Cheng, L., Shuster, D., Gillooly, K., Yang, X., Heimrich, E., McIntyre, K. W., Chaudhry, C., Khan, J., Ruzanov, M., Tredup, J., Mulligan, D., Xie, D., Sun, H., Huang, C., D’Arienzo, C., Aranibar, N., Chiney, M., Chimalakonda, A., Pitts, W. J., Lombardo, L., Carter, P. H., Burke, J. R., Weinstein, D. S. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J. Med. Chem.*, **62**, 8973–8995 (2019).
- [12] Roskoski Jr., R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2025 update. *Pharmacol. Res.*, **216**, 107723 (2025).
- [13] Wu, J., Li, X., Gu, C., Hua, L., Liu, R., Li, J., Qiu, M., Guo, J., Dong, H., Ji, Z., Xie, L., Zhu, S., Zhang, X., Chen, P., Jiang, S., Sun, Z., Xu, D., Chen, H., Shi, B., Wang, Y., Pu, J., Perabo, F., Chen, Y., Ye, D. Deutenzalutamide, a novel androgen receptor inhibitor, after progression on docetaxel and abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the randomized phase III HC-1119-04 trial. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, **11**, 131 (2026).
- [14] Kang, Q.-K., Shi, H. Catalytic hydrogen isotope exchange reactions in late-stage functionalization. *Synlett*, **33**, 329–338 (2022).
- [15] Itoga, M., Yamanishi, M., Udagawa, T., Kobayashi, A., Maekawa, K., Takemoto, Y. & Naka, H. Iridium-catalyzed α -selective deuteration of alcohols. *Chem. Sci.*, **13**, 8744–8751 (2022).
- [16] Pirali, T., Serafini, M., Cargnin, S., Genazzani, A. A. Applications of deuterium in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, **62**, 5276–5297 (2019).
- [17] Wood, W. W., Deuterated drugs: isotope distribution and impurity profiles. *J. Med. Chem.*, **67**, 16991–16999 (2024).
- [18] Atzrodt, J., Derdau, V., Kerr, W. J., Reid, M. Deuterium- and tritium-labelled compounds: applications in the life sciences. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 1758–1784 (2018).
- [19] Murayama, S., Li, Z., Liang, H., Liu, Y., Naka, H., Maruoka, K. Impact of catalyst deuteration on the reactivity of chiral phase-transfer organocatalysts. *Chem. Eur. J.*, **29**, e202301866 (2023).

//// Cutting Edge ////

重水素化合物に対する量子化学計算

広島大学 石元孝佳、田中佑弥、兼松佑典

1. はじめに

水素と重水素は同位体であり、質量の違いを除けば化学的・物理的性質はほぼ同じであると考えられてきた。しかし現在では、水素結合構造や化学反応性、イオン化エネルギーなどの物性が、水素・重水素化合物の間で大きく異なることが明らかになっている。最も身近な水(H_2O)を例にとっても(表 1)、 D_2O の密度は同じ分子量を持つ H_2^{18}O より減少しており、この事象は重水素化による水素結合の伸長、すなわち構造変化を意味している。また、重水(D_2O)の融点・沸点の上昇幅は H_2^{18}O の数倍以上に達しており、重水素化によって水素結合が強化されることが示唆されている。

表 1. H_2O 、 D_2O 、 H_2^{18}O の基礎物性の比較

	H_2O	D_2O	H_2^{18}O	
分子量	18	20	20	水同位体の熱力学的 物性変化は単純な質 量差では説明不可!
融点(°C)	0.00	3.82	0.28	
沸点(°C)	100.0	101.4	100.2	水素結合距離の伸長 ($\text{O}\cdots\text{O}(\text{H}) < \text{O}\cdots\text{O}(\text{D})$)
密度(g/cm^3)	1.000	1.105	1.112	
イオン化エネルギー(eV)	12.61	12.64		H/D周辺の電子状態・ 電荷分布の変化
双極子モーメント(D)	1.85	1.87		

こうした課題を量子化学計算で解明するには、水素・重水素化合物の電子状態を精度よく記述する必要がある。しかし、従来の量子化学計算は Born-Oppenheimer(BO)近似に基づいて電子と原子核の運動を切り離して解くため、水素原子核(プロトン)と重水素原子核(デューテロン)の違いが電子状態に与える影響を直接取り込むことが困難である。そこで我々は、水素・重水素化合物の物性や反応性をより詳細に解析するために、原子核の量子効果を直接考慮した、BO 近似を用いない「量子多成分系分子理論(MC_QM)」の開発を進めている。本稿では、この MC_QM の概要を紹介するとともに、いくつかの具体的な応用例を交えながら、近年我々が取り組んでいる重水素医薬品への適用例について概説する。

2. 量子多成分系分子理論(MC_QM)

通常量子化学計算では、BO 近似により「固定された原子核の電荷が作る場」の中で電子状態を計算している。そのため、水素原子核(プロトン)と重水素原子核(デューテロン)の質量差は考慮されず、どちらも単に +1 の点電荷として扱われる。水素と重水素の違いは、一般には調和近似を用いた振動解析での「ゼロ点振動エネルギーの差」として補正されるだけであるため、分子の最適化構造や電子状態そのものに変化は見られない。したがって、表 1 にあるような、構造や電子状態の違いから生じる H/D 同位体効果を、従来の量子化学計算の枠組みの中で直接解析することは難しい。

そこで我々は、プロトンやデューテロンのように質量の軽い原子核も電子と同じように波動関数として取り扱う「量子多成分系分子理論(MC_QM)」の開発に取り組んでいる[1-3]。この手法は横浜市立大学の立川仁典教授らを中心に理論開発が進められており、我々の研究室でも立川教授と連携しながら、プログラムの開発・実装や様々な分子への応用計算を行っている。

図 1 に、MC_QM を分子軌道法に適用した多成分分子軌道(MC_MO)法における電子とプロトンを同様に量子化して取り扱った場合の全波動関数と全ハミルトニアンを示す。詳細な説明は省くが(詳細は文献[3]を参照されたい)、BO 近似を用いた通常量子化学計算とは異なり、全波動

関数と全ハミルトニアンの中に電子とプロトンの情報が陽に含まれている。これらをプロトン以外の重い原子核の電荷が作る場において計算することで、電子だけでなくプロトンについても、量子化学計算の基礎である Hartree-Fock 方程式を導き出すことができる。この電子とプロトンの連立 Hartree-Fock 方程式を自己無撞着的に解くことにより、電子にはプロトンの運動（ゆらぎ）が、プロトンには電子の運動が相互に影響し合った状態を直接計算できるようになる。

$$\begin{aligned}
 &\text{全波動関数} \quad \Phi_{nv}(r, R) = \Psi_n(r; R) \chi_v^p(R) \chi_v(R) \\
 &\text{全ハミルトニアン} \quad \text{プロトンに対する波動関数} \\
 &\hat{H}_{tot} = -\sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \\
 &\quad - \sum_p \frac{1}{2m_p} \nabla_p^2 + \sum_p \sum_A \frac{Z_A}{r_{pA}} + \sum_{p>q} \frac{1}{r_{pq}} - \sum_i \sum_p \frac{1}{r_{ip}} \quad \leftarrow \begin{array}{l} \text{プロトンに対する} \\ \text{ハミルトニアンを顕に解く！} \end{array} \\
 &\text{Hartree-Fock方程式} \quad (\text{e; electron, p; proton}) \\
 &f^e \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i, \quad f^e = h^e + \sum_i (J_i - K_i) - \sum_p J_p \quad \begin{array}{l} \text{平均場近似のもとで} \\ j_i, j_p \text{を同時に求める} \end{array} \\
 &f^p \varphi_p = \varepsilon_p \varphi_p, \quad f^p = h^p + \sum_p (J_p - K_p) - \sum_i J_i
 \end{aligned}$$

図 1. 多成分分子軌道法における全波動関数と全ハミルトニアン、および Hartree-Fock 方程式の導出例(電子とプロトンを量子論的に扱う場合)

この MC_MO 法の代表的な適用例として、水素分子とその同位体についての計算結果[4]を図 2 に示す。左から H₂、HD、D₂ 分子の順に、上段に電子の密度分布、下段に原子核の密度分布を示す。プロトンとデューテロンの波動関数の広がり比べると、重いデューテロンはプロトンよりも狭い範囲に局在化しており、質量差が原子核の空間分布に直接影響していることが視覚的にわかる。

また、平衡核間距離は H₂ → HD → D₂ と重水素化が進むにつれて短くなっており、これは本手法がこのような構造変化を極めて精度よく再現できることを意味している。さらに、原子核の分布の違いは電子の空間分布にも伝播する。特に HD 分子では、プロトン側とデューテロン側の電子分布のわずかな偏りによって極めて小さな双極子モーメントが生じるが、このような微小な実験値についても高精度で再現することに成功している。

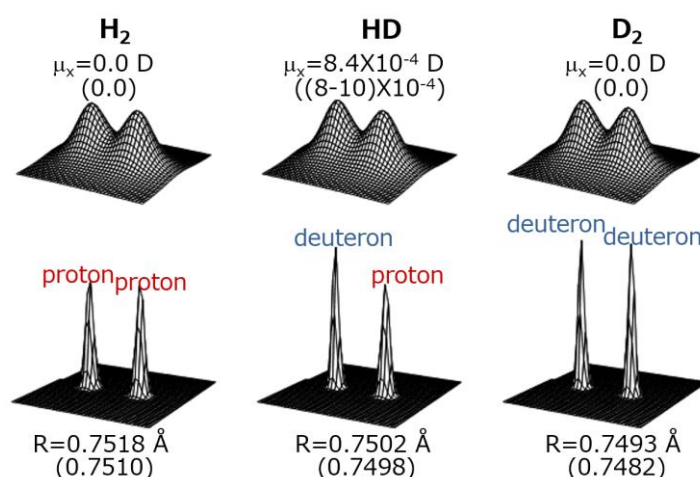


図 2. H₂, HD, D₂ 分子の電子(上段)と原子核(下段)の空間分布図、および核間距離(R)と双極子モーメント(μ_x)の計算・実験値の比較(括弧内は実験値)

2. 重水素置換効果の理論的解析

前節で見たように、我々はプロトンとデューテロンの量子力学的な性質の違いを直接取り扱える「量子多成分系分子理論」の開発を進めてきた。これまで、本手法を用いて様々な化学・物理現象の解明に取り組んできたが、ここでは本特集のテーマに関連するいくつかの具体的なトピックについて、我々の最近の研究内容を紹介する。

2.1 不均一場における H/D 同位体効果の解析

水素(H)を重水素(D)に置き換えた重水素標識化合物は、医薬品や機能性材料としての応用が期待されており、これらを効率よく、かつ目的の場所だけに選択的に導入する合成技術の開発が求められている。なかでも、化合物中の水素を重水素と直接交換する「水素重水素交換反応」は、低コストでシンプルな合成アプローチとして注目を集めている。反応機構の解明は、より活性が高く機能的な触媒を設計する上で不可欠であるが、触媒の金属種や吸着構造と、重水素が交換される部位との関係は十分に整理されておらず、触媒設計の明確な指針が求められている。そのため、水素重水素交換反応の反応性をコントロールしている触媒表面や基質の電子状態変化を計算化学によって明らかにできれば、新しい反応の開発や新しい触媒の設計につながると期待される。

こうした計算において、H/D 同位体効果を正確に扱うには、プロトンやデューテロンの核量子効果を直接考慮することが極めて重要である。前述の量子多成分系分子理論は局在基底(LO)に基づく計算手法であり、分子やクラスターのような孤立した系には有効だが、周期境界条件を必要とする金属表面やバルクのような結晶構造の計算には適していない。一方、こうした周期境界系には平面波基底(PW)を用いた計算が一般的に使われているが、こちらに原子核の量子効果を直接組み込むのは容易ではない。

そこで我々は、LO と PW の両方の利点を組み合わせた『combined plane wave and localized orbital(CPLB)法』の開発[5]を進めている。ここでは、Rh 表面への CH_4/CD_4 吸着を例に挙げ、CPLB 法による計算の詳細と結果について紹介する。

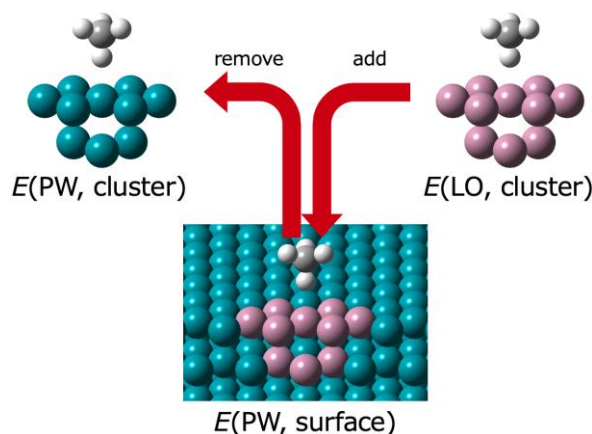


図 3. CPLB 法の計算スキームのイメージ図。

図 3 に、Rh 表面への CH_4/CD_4 吸着における CPLB 法での全エネルギー計算の仕組みを示す。本手法では、系全体を金属表面を含む「表面全体(surface)」と、プロトン・デューテロンの量子効果を計算する「局所領域(cluster)」に分割する。式(1)に示すように、表面全体のエネルギーを平面波(PW)で、局所領域のエネルギーを平面波(PW)と局在基底(LO)の両方で計算して差し引きすることで、金属表面としての長周期的な特徴を記述しつつ、吸着部位のような特定の局所領域に対して、原子核の量子効果を取り入れた高精度な計算を両立させている。

$$E(\text{CPLB, surface}) = E(\text{PW, surface}) - E(\text{PW, cluster}) + E(\text{LO, cluster}) \quad (1)$$

また、この式(1)で得られる全エネルギーを各原子の座標で一次微分、二次微分することで、構造最適化や振動解析の計算も可能である。

それでは、CPLB 法による解析結果を説明する。まず、Rh(111)表面の face-centered cubic (fcc) サイトに CH₄ および CD₄ が吸着した系について、CPLB 法による構造最適化を行った。得られた安定構造を図 4 に示す。最適化後の結合距離を調べたところ、分子内の C-H/C-D 距離については、ポテンシャルの非調和性の影響で、CD₄ の方が CH₄ よりも 0.006 Å 短くなった。一方で、C··Rh(111)表面間の距離は CD₄ の方が 0.009 Å 長くなり、水素結合などで知られる「幾何学的同位体効果(GIE)」に似た構造変化が確認された。また、吸着エネルギーは CD₄ の方が 0.069 eV 小さくなった。これらの結果は、分子内の C-H/C-D 結合とは反対に、金属表面と分子の吸着結合においては、重水素化された CD₄ の方が結合が弱いことを示している。このような構造、エネルギーに対する H/D 同位体効果の計算結果は、吉信らのグループによる吸着距離の実験報告[6]と同様の傾向であり、CPLB 法が、従来の平面波 DFT 計算では難しかった「金属表面への分子吸着における H/D 同位体効果」の解析に非常に有効であることを示している[7]。

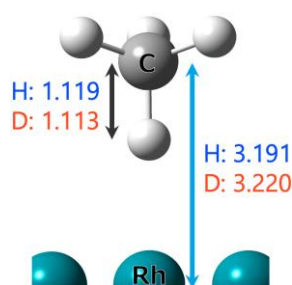


図 4. CPLB 法により得られた Rh(111)表面への CH₄/CD₄ 吸着の安定構造(Å)

CPLB 法による金属表面の H/D 同位体効果の研究として、我々はこれまでに、水素重水素交換反応に関わりの深い Pt や Pd 表面への H₂O、OH、H、およびその重水素置換体の吸着挙動を解析してきた[8,9]。さらに、氷の構造変化や、氷表面からの水分子の脱離プロセスにおける H/D 同位体効果の解析に対しても、本手法が有効に機能することを示してきた[10]。今後は、水素重水素交換反応における支配因子を突き止めるため、吸着や反応性の解析を進めるとともに、データ科学を活用した取り組みを推進していく予定である。

2.2 分光学分野における適用

重水素化は、分子や材料の物性・反応性を制御するための有力なアプローチとして、様々な科学・産業分野で精力的に研究が進められている。特に、水素を重水素に置き換えた化合物は、重水素化医薬品や光学材料といった機能性材料への応用が期待されている。最近では、重水素置換によって発光効率(PLQY)が向上するという報告[11]が注目を集めている。この効率向上は、重水素化によって分子の電子状態(軌道エネルギー)が変化することに起因すると推測されている。

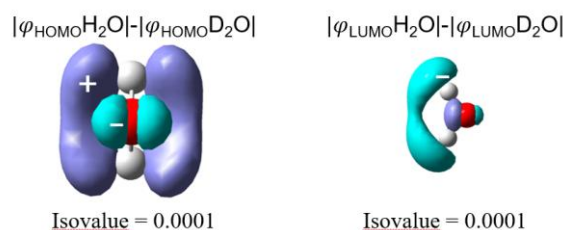
今日、分光スペクトルの分析や発光メカニズムの解明において、電子状態の計算は一般的なツールとなっている。しかし、こうした軌道エネルギーの変化を伴う H/D 同位体効果は電子状態そのものの変化が本質であるため、BO 近似を用いる従来の量子化学計算では正しく扱うことができない。そこで本研究では、水素原子核の量子効果を電子状態に反映させることができる量子多成分系分子理論(MC_QM)を用い、いくつかの小さな分子とその重水素置換体における紫外可視の吸収波長を計算し、電子遷移における H/D 同位体シフトの機構解明に向けて寄与因子を検討した。

本研究では、水をはじめとする 4 種類の分子とその同位体について、構造最適化と励起状態の計算を行った。それぞれのプロセスに対し、従来の計算方法(Conv_QM)と多成分系計算(MC_QM)を使い分けることで、構造の変化と電子状態の変化がそれぞれスペクトルにどのような影響を与えるかを個別に評価した。構造最適化の計算には MP2 法、励起状態の計算には SAC-CI 法を用い、基底関数系には 6-311++G(2d,2p) を、計算プログラムには開発版の Gaussian 16 を使用した。

表 2. H₂O、HDO、D₂O の各手法による励起エネルギー(eV)

Geometry optimization	Conv_QM		MC_QM		Exp.
Excitation energy	Conv_QM	MC_QM	Conv_QM	MC_QM	
H ₂ O	7.518	7.407	7.355	7.253	7.425
HDO	7.518	7.423	7.379	7.290	7.432
D ₂ O	7.518	7.439	7.410	7.336	7.474

表 2 が示す通り、Conv_QM ではプロトンとデューテロンがともに+1 の点電荷として取り扱われているため、電子状態に変化がないため励起エネルギーに H/D 差はみられない。しかし、MC_QM を構造最適化と励起状態計算のどちらか、あるいは両方に組み込んだ場合、H₂O に重水素を導入するにつれて励起エネルギーが大きくなるという実験値の傾向[12]を定性的に再現できた。また、励起状態の計算よりも構造最適化の計算に MC_QM を適用した方が、励起エネルギーのシフト幅が大きくなった。この結果は、幾何学的な H/D 同位体効果が紫外可視吸収スペクトルに与える影響が極めて大きいことを示している。加えて、H₂O と D₂O の HOMO および LUMO の差を可視化(図 5)すると、LUMO に比べて HOMO のエネルギーの方が重水素化によって大きく変化しており、プロトンとデューテロンの量子効果は占有軌道エネルギーと電子状態の空間的広がりに影響していることが明らかとなった。

図 5. H₂O および D₂O の HOMO と LUMO の分布の変化

さらに、水分子だけでなく、C₂H₄、C₆H₈、C₁₂H₁₀ といった分子とその重水素置換体についても、重水素化によって励起エネルギーが大きくなる傾向を同様に再現できた。プロトンやデューテロンの量子的な広がりが電子状態に影響を与え、軌道のエネルギーや空間的な分布図を変化させることで、紫外可視スペクトルの H/D 差として現れることが本手法によって実証された[13]。また、本手法は紫外可視スペクトルにとどまらず、IR スペクトル[14]や分子の回転定数[15]、NMR の化学シフト[16]といった、幅広い分光スペクトルにおける H/D 同位体効果を高精度に分析できることを、これまでの研究において示してきている。

2.3 重水素医薬品における H/D 速度論的同位体効果の解析

近年、重水素は反応機構の解明や核融合研究、医薬品開発など、多様な分野で広く用いられている。特に医薬品分野においては、ハンチントン病治療薬テトラベナジンのメトキシ基を重水素化したデューテトラベナジンが 2017 年に FDA (米国食品医薬品局) の承認を受け、世界初の重水素化医薬品となった。これを契機として、重水素標識を用いた医薬品開発が大きな注目を集めている[17]。

生体内における医薬品代謝の約 8 割を担う主要な酵素であるシトクロム P450 (CYP450)は、活性種であるオキシ鉄錯体 Compound I (CpdI)を介して、基質からの水素引き抜き反応を行う。CpdI は複数のスピン状態が近接して存在する超短寿命活性種であり、実験的な解析が極めて困難であるため、その反応特性の理解には量子化学計算によるアプローチが有効である。CpdI による水素引き抜き反応は代謝経路の律速段階であり、基質を重水素化することによって活性化障壁が上昇し、代謝速度が低下する。したがって、CpdI との反応における活性化障壁の精緻な評価は、重水素化医薬品を設計する上での最重要課題の一つとなっている。

しかしながら、遷移状態を探索し反応障壁を直接評価する量子化学計算は膨大な計算資源と時間を要するだけでなく、重水素化に伴う反応障壁上昇(H/D 速度論的同位体効果)の微視的な起源については未だ十分に解明されていない。近年の動向として、機械学習や簡略化した量子化学的指標を組み合わせることで、これらの評価プロセスを高速化する試みが活発化している。さらに、数万から数百万規模の化合物をスクリーニングするハイスループット評価や、リガンド-タンパク質間の相互作用の電子的解析など、多様な計算科学的手法が導入されている[18]。しかし、これらのハイスループット予測手法を確立し適用するためには、標的反応に関する物理化学的な基盤知見が不可欠である。そこで本研究では、重水素化医薬品の代謝反応における H/D 活性化障壁の差(ΔE_a)に着目し、その支配因子を量子化学計算と機械学習を用いて特定することで、 ΔE_a に対する高精度な予測モデル構築に資する基盤的知見の獲得を目指した。

計算には、多成分系分子理論を密度汎関数理論(DFT)に拡張した MC_DFT 法を用い、水素(および重水素)移動反応の活性化障壁、ならびにそれらの差(ΔE_a)を評価した。長距離相互作用の記述には、Grimme の D3 分散力補正を採用した。MC_DFT 法が実装された開発版の Gaussian 16 を使用し、交換相関汎関数には B3LYP、基底関数系には 6-31G(d)を用いた。計算モデルの簡略化にあたり、水素・重水素移動反応の障壁には代謝部位近傍の局所的な電子状態が支配的に影響すると仮定し、10 種の医薬品分子およびその重水素化体のモデル化合物(図 6)と、Cpd I のモデル構造を用いて反応経路を計算した。モデル構造には、回帰モデルの汎用性を低下させないように、なるべく多様な骨格を持つ分子を選択した。さらに、MC_DFT 計算により得られた ΔE_a を目的変数とし、引き抜かれる水素原子の電荷や結合長など、反応前の平衡幾何構造から得られる物理化学パラメータ(計 31 種)を説明変数とする Lasso 回帰分析を実施した。回帰にあたっては、すべての説明変数を平均値 0、標準偏差 1 に標準化し、Leave-One-Out 交差検証によって予測精度(R^2_{cv})を評価した。

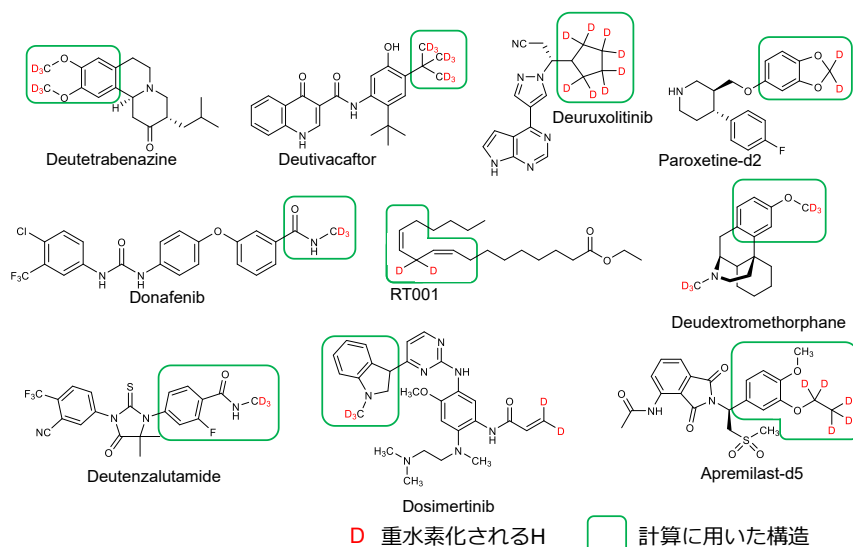


図 6. 本解析で取り上げた 10 種の重水素医薬品と計算で用いた構造部位

Lasso 回帰による ΔE_a の予測値と計算値の相関プロットを図 7 に示す。

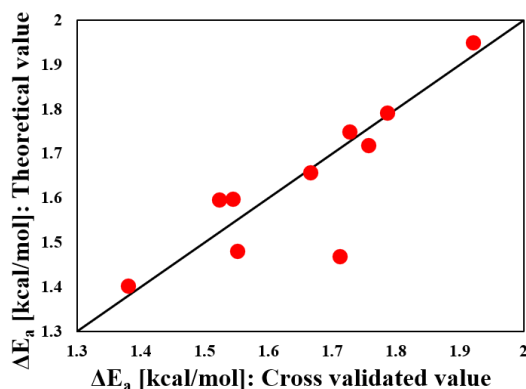


図 7. Lasso 回帰による H/D 反応障壁差(ΔE_a)の回帰プロット

Lasso 回帰を適用した結果、Cpd I の酸素原子上のスピン密度や Fe-S 結合長など、 ΔE_a に対する寄与の小さい説明変数の係数が 0 となり、自動的にモデルから除外された。これにより、CYP450 による水素移動反応を律速段階とする分子の活性化障壁差を支配する主要な因子のみを抽出することに成功した。得られたモデルの決定係数 R^2 および交差検証での決定係数 R^2_{cv} はそれぞれ 0.78 および 0.926 と極めて良好な精度を示した。この回帰において選択された主要な説明変数は、遷移状態における受容酸素-重水素間距離(O-D 距離)、結合解離エネルギーのフラグメント近似値(BDE_{fr})、および水素・重水素置換に伴う電荷密度の変化量(Δq_c^{sub})の 3 つであった。

O-D 距離および BDE_{fr} は、基質からの水素引き抜きやすさを直接的に反映するエネルギー的・幾何学的な指標であると考えられる。ここで、 BDE_{fr} は以下の式(2)で定義されるパラメータである[19]。

$$BDE_{fr} = E_{rad(frozen)} - E_H - E_{mol} \quad (2)$$

ここで、 $E_{rad(frozen)}$ は基底状態の基質分子から対象水素を取り除いた直後(構造を凍結した状態)のラジカル一点計算エネルギー、 E_H は水素原子のエネルギー、 E_{mol} は基底状態の基質分子のエネルギーを表す。この BDE_{fr} は、通常の結合解離エネルギー(BDE)とは異なり、水素引き抜き後のラジカル構造の緩和(最適化)を行わずに算出するため、水素引き抜きが進行しつつある遷移状態の局所構造を強く反映する。さらに、構造最適化を必要としないため、計算コストが極めて低いという実用的な利点も併せ持っている。

一方、これら幾何的・エネルギー的な 2 つの変数だけでは、各基質分子における水素(重水素)周りの局所的な化学環境(分極や電荷の揺らぎ)の違いを完全に反映することは難しい(図 8)。

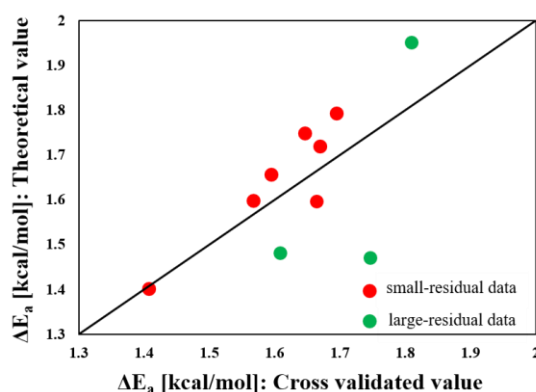


図 8. 2 変数(BDE_{fr}, O-D 距離)による H/D 反応障壁差(ΔE_a)の回帰プロット

回帰分析において選択された、引き抜かれる水素(または重水素)原子が結合する炭素の電荷密度の差を示す Δq_c^{sub} は、このような化学環境の違いを補正する極めて重要な変数であると考えられる。特筆すべきは、Lasso 回帰において重要な説明変数として選択されたこの電荷変化量(Δq_c^{sub})が、同位体置換に伴う微小な電子状態の変化を示している点である。水素原子核の質量差を明示的に取り扱わない従来の DFT 法では、水素と重水素の電子状態の違いを反映することは原理的に不可能であり、原子核の量子効果を考慮できる MC_DFT 法を用いることで初めて評価可能となった物理量である。したがって、この変数が Lasso 回帰モデルで主要な支配因子として選択されたことは、重水素化に伴う水素移動反応の変化(ΔE_a)に微視的な電子状態の変化が本質的に関与していることを物理的に示しており、高精度な重水素医薬品設計において MC_DFT の適用が極めて有効かつ不可欠であることを示唆している。

本研究では、重水素化医薬品の CYP450 による代謝プロセス(水素引き抜き反応)に着目し、活性化障壁差 ΔE_a の支配因子の特定を行った。その結果、主要な支配因子として、遷移状態における O-D 距離、基質の水素解離エネルギーの凍結近似値(BDE_{fr})、および同位体置換に伴う電荷変化量(Δq_c^{sub})の 3 つが示唆された。これにより、重水素化が基質の反応性に与える微視的な効果が明らかになり、効率的な重水素医薬品開発に資する重要な設計指針を獲得することができた。さらに、従来の DFT 法では抽出できない Δq_c^{sub} が主要な支配因子として選択された事実は、重水素医薬品開発において MC_DFT 法が極めて強力なツールとなることを明確に示している。

今後の展望として、本研究で得られた知見を基に 2 つの異なる方向性でのモデル展開を進めている。一つは、低コスト予測モデルの構築である。今回特定された支配因子のうち、BDE_{fr} と Δq_c^{sub} は酵素である CpdI の構造に依存しない、純粋に「基質(医薬分子)のみから算出可能」なパラメータである。残るもう一つの因子である O-D 距離についても、CpdI の情報を必要としない基質由来の代替パラメータへと変換することができれば、活性化障壁差 ΔE_a の評価にかかる計算コストを大幅に削減することが可能となる。現在、このような非 CpdI 由来パラメータのみを用いた予測プロトコルの構築に向けて、パラメータの選定と検証を引き続き進めている。もう一つは、より生体内に近い実在環境における予測信頼性の向上である。本研究の局所モデルで重要性が示された電子的寄与を踏まえ、今後は、タンパク質全体の静電環境や溶媒効果を考慮した、より現実的に即した巨大モデル系へと解析対象を拡張し、より信頼性の高い代謝同位体効果の予測モデル構築を進める予定である。

4. おわりに

本稿では、重水素化合物の物性や反応性の解明に向け、我々が開発を進めている多成分系量子論の概要と、いくつかの具体的な適用例を紹介した。本研究の着想のきっかけは重水素化医薬品の開発であったが、重水素化合物は化学、物理、材料科学など、多岐にわたる領域において計り知れない可能性を秘めた物質である。

今後は、本手法の適用範囲をさらに拡大するために、大規模系への計算を可能とする高速化アルゴリズムや拡張手法の開発を進めるとともに、それらの応用展開に積極的に取り組む予定である。計算科学において重要なのは、単に「計算を行うこと」ととどまらず、反応機構の解明や現象の微視的理解、さらには新物質の予測や設計へとつなげることである。そして、その達成には実験研究者との緊密な連携が不可欠である。

幸いにも、2026年度より科研費学術変革領域研究（A）『重水素学 2.0』に採択された。これを契機として異分野連携をより強力に推進し、重水素科学のための基礎理論の構築と、重水素化合物における新たな学術概念の創出を目指す。今後も本会の皆様のご指導・ご鞭撻を仰ぎながら、実りある研究を進めていく所存である。

謝辞

本稿で紹介した研究成果の多くは、科研費学術変革領域研究（B）「重水素学」（課題番号：20H05739）の活動において、京都大学大学院薬学研究科の中寛史博士、大阪大学大学院薬学研究科の澤間善成博士、同志社女子大学薬学部の前川京子博士、ならびに研究室所属のスタッフ、学生をはじめとする、多くの共同研究者のご協力により得られたものである。ここに、本研究の推進にご尽力いただいたすべての皆様に深く感謝し、謝意を表する。

参考文献

- [1] Tachikawa, M., Mori K., Nakai H., *et al.* An extension of ab initio molecular orbital theory to nuclear motion, *Chem. Phys. Lett.*, **290**, 437-442 (1998).
- [2] Udagawa, T., Tachikawa, M. H/D isotope effect on porphine and porphycene molecules with multicomponent hybrid density functional theory, *J. Chem. Phys.*, **125**, 244105 (2006).
- [3] Ishimoto, T., Tachikawa, M., Nagashima, U., Review of multicomponent molecular orbital method for direct treatment of nuclear quantum effect, *Int. J. Quantum Chem.*, **109**, 2677-2694 (2009).
- [4] Ishimoto, T., Tachikawa, M., Nagashima, U., Simultaneous analytical optimization of variational parameters in Gaussian-type functions with full configuration interaction of multicomponent molecular orbital method by elimination of translational and rotational motions: Application to isotopomers of the hydrogen molecules, *J. Chem. Phys.*, **128**, 164118 (2008).
- [5] Ishimoto, Kai, H., Combined plane wave and localized orbital electronic structure calculation: Adsorption energy of hydrogen on Pd(111), *Int. J. Quantum Chem.*, **118**, e25452 (2018).
- [6] Koitaya, T., Shimizu, S., Mukai, K., *et al.* Kinetic and geometric isotope effects originating from different adsorption potential energy surfaces: Cyclohexane on Rh(111), *J. Chem. Phys.*, **136**, 214705 (2012).
- [7] Sakagami, H., Tachikawa, M., Ishimoto, T., Theoretical study of the H/D isotope effect of CH₄/CD₄ adsorption on a Rh(111) surface using a combined plane wave and localized basis sets method, *RSC Adv.*, **11**, 10253 (2021).
- [8] Nasu K., Sakagami, H., Kanematsu, Y., *et al.* Computational analysis of H/D isotope effect on adsorption of water and its dissociated species on Pt(111) surface, *AIP Adv.*, **13**, 065305 (2023).
- [9] Yamaoka, R., Rivera Rocabado, D. S., Kanematsu, Y., *et al.* Isotope effects on H₂O, OH, and H adsorption on Pd(111): Insights from combined plane wave and localized basis set calculations, *Int. J. Quantum Chem.*, **126**, e70266 (2026).
- [10] Shimohata, Y., Kanematsu, Y., Rivera Rocabado, D. S., *et al.* Exploring the impact of H/D isotope effects of hydrogen bond properties in water dimer, trimer, and water adsorption on the ice Ih(0001) surface, *J. Phys. Chem. C*, **127**, 24316-24323 (2023).
- [11] Wang, S.-F., Zhou, D.-Y., Kuo, K.-H., *et al.* Effects of deuterium isotope effects on Pt(II) complex and their impact on organic NIR emitters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **63**, e202317571 (2024).
- [12] Chung, C.-Y., Chew, E. P., Cheng, B.-M., *et al.* Temperature dependence of absorption cross-section of H₂O, HOD, D₂O in the spectral region 140-193 nm, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, **467-468**, 1572-1576 (2001).
- [13] Inoue, M., Ishimoto, T., Rivera Rocabado, D. S., *et al.* Applicability of multicomponent quantum mechanical calculations for H/D isotope effects in electronic absorption spectra, *Chem. Lett.*, **54**, upaf031 (2025).

- [14] Kataoka, K., Kanematsu, Y., Rivera Rocabado, D. S., *et al.* Examination of the applicability of multicomponent quantum mechanics to infrared spectroscopy calculations, *Chem. Phys.*, **601**, 112937 (2026).
- [15] Ishimoto, T., Ishihara Y., Teramae, H., *et al.* H/D isotope effect of methyl internal rotation for acetaldehyde in ground state as calculated from a multicomponent molecular orbital method, *J. Chem. Phys.*, **128**, 184309 (2008).
- [16] Shimohata, Y., Kanematsu, Y., Rivera Rocabado, D. S., *et al.* Quantum effects of hydrogen nuclei on the nuclear magnetic shielding tensor of ice Ih, *J. Phys. Chem. A*, **127**, 8025-8031 (2023).
- [17] Di Martino, R. M. C., Maxwell, B. D., Pirali, T., Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **22**, 562-584 (2023).
- [18] Macarrón, R., Hertzberg, R. P., Design and implementation of high throughput screening assays, *Mol. Biochnol.*, **47**, 270-285 (2011).
- [19] Olsen, L., Rydberg, P., Rod, T. H., *et al.* Prediction of activation energies for hydrogen abstraction by cytochrome P450, *J. Med. Chem.*, **49**, 6489-6499 (2006).

//// Cutting Edge ////

デュースイッチ ～重水素医薬品の開発に向けて～

同志社女子大学薬学部 前川 京子

1. はじめに

抗体医薬や核酸医薬など新規の医薬品モダリティが台頭するなか、FDA は、2017 年に世界で初めて重水素医薬品デューテトラベナジン (deutetetrabenazine) を承認した[1]。本医薬品は、ハンチントン舞踏病治療薬として承認されているテトラベナジン (tetrabenazine) の O-メチル基 (CH_3) を CD_3 に置換している。C-D 結合の安定性に基づく一次速度論的同位体効果 (kinetic isotope effect, KIE) のため、薬物代謝酵素 CYP2D6 による代謝速度が低下し、軽水素体テトラベナジンとは異なる薬物動態プロファイルが得られる (図 1)。結果として少ない投与量・投与回数で持続的な血中濃度を達成し、副作用の軽減や服薬遵守の向上に貢献した (表 1)。現在までに 7 種 (deutetetrabenazine, donafenib, deucravacitinib, VV116, deuruxolitinib, deutivacaftor, deutenzalutamide) の重水素医薬品が世界的に承認されている。さらに数種の重水素医薬品候補の治験が進行中であり、今後承認される可能性は高い。重水素医薬品は、代謝を受ける水素原子をハロゲンやメチル基などに置き換えた医薬品と比べて薬理活性や物性にはほとんど影響を与えず、シトクロム P450 (P450) による代謝速度のみを低下させる。一方で、代謝部位の重水素置換体が必ずしも大きな KIE を示すとは限らず、文献的にはその効果に関して試行錯誤的な報告が多い。本稿では、P450 が関与する速度論的同位体効果について概説した後、我々が令和 2 年度学術変革領域研究(B)「重水素学」の採択以降に立ち上げた「重水素学学問創出プロジェクト」で実施した、P450 代謝における重水素化の影響に関する研究の一部を紹介する。

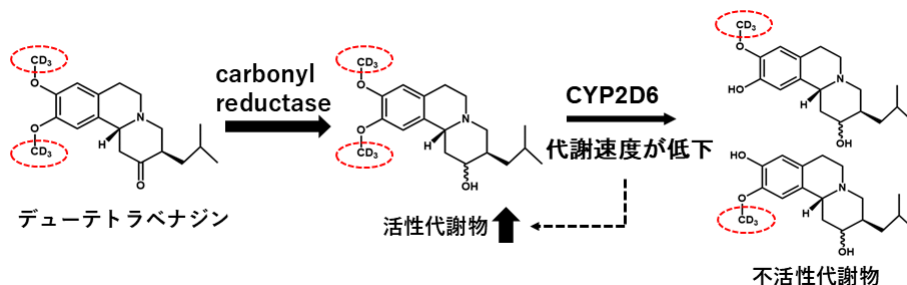


図 1. デューテトラベナジンの代謝

表 1. デューテトラベナジンとテトラベナジンの用法・用量の違い

ハンチントン舞踏病	標準治療における推奨最大投与量	
	テトラベナジン	デューテトラベナジン
投与量	100 mg/day	48 mg/day
投与回数	3回に分けて投与	2回に分けて投与

2. P450 の触媒サイクルと速度論的同位体効果

2.1 P450 の触媒サイクル

P450 は、活性中心にヘムを有し、一原子酸素添加反応を触媒する第 I 相薬物代謝酵素である。一般的に提唱されている P450 の触媒サイクル (図 2) では、まず酸化型 P450 の活性部位に基質 (RH で示す) が結合した後 (ステップ 1)、シトクロム P450 還元酵素 (Cytochrome P450

Oxidoreductase、POR) から 1 電子が供与され、ヘム鉄が還元される (ステップ 2)。還元型 P450 に酸素が結合し、オキシ中間体を形成した後 (ステップ 3)、さらに 1 電子が供与され、プロトン化によりヒドロペルオキシ中間体となる (ステップ 4)。続いて、酸素原子間の結合が開裂して水分子が産生され、非常に反応性の高いオキシ型中間体が形成される (ステップ 5)。オキシ型中間体は、基質から水素原子を引き抜き (ステップ 6)、酸素原子を基質に挿入する (ステップ 7)。その後、代謝物 (ROH で示す) が放出され、酵素は最初の状態に戻り、サイクルが完結する (ステップ 8)。この触媒サイクルにおいて KIE を得るためには、C-H 結合の切断段階 (ステップ 6) が少なくとも部分的に律速段階であることが重要である。ステップ 6 以外のステップが律速段階に大きく寄与する場合や、触媒反応の過程において結合切断より前の段階に不可逆的なステップが存在する場合、KIE は認められない。さらに各 P450 分子種の広い基質特異性ゆえに、代替的な消失経路や代謝部位が存在して代謝スイッチ (metabolic switch) が起こると薬物の消失全体として変化がない。このように P450 が関与する KIE には、通常の酵素反応とは異なる要因が関与することが予想される。P450 による代謝に対する重水素化の影響を予測するためには、P450 の代謝反応機構に起因する様々な要因を考慮する必要があり、代謝を受ける官能基の種類や分子内の重水素置換パターンのみならず、その代謝経路が代謝プロファイル全体に占める寄与率も考慮する必要がある。

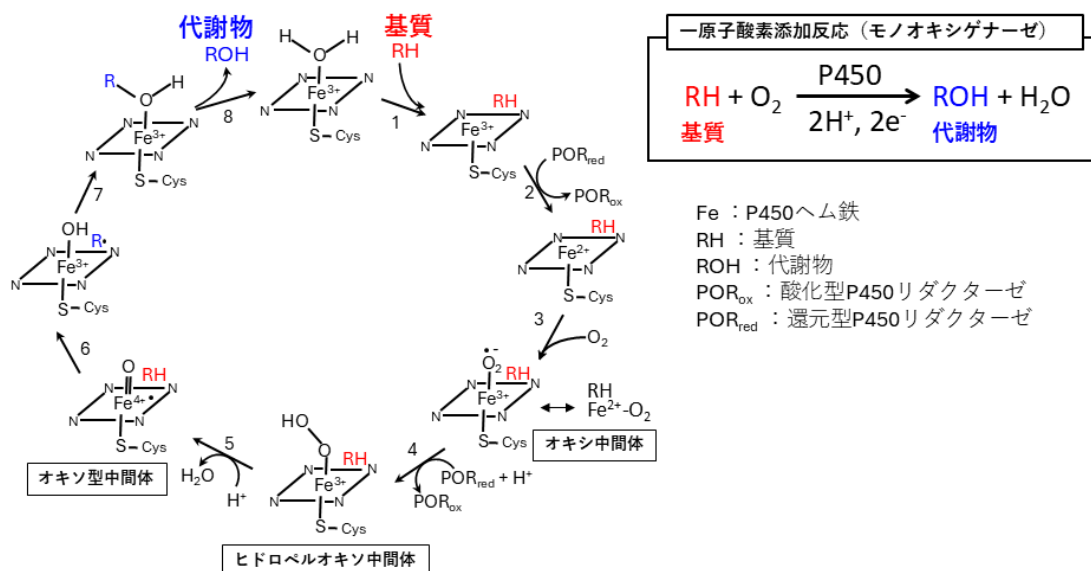


図 2. P450 によるモノオキシゲナーゼ反応の触媒サイクル

2.2 速度論的同位体効果の測定法

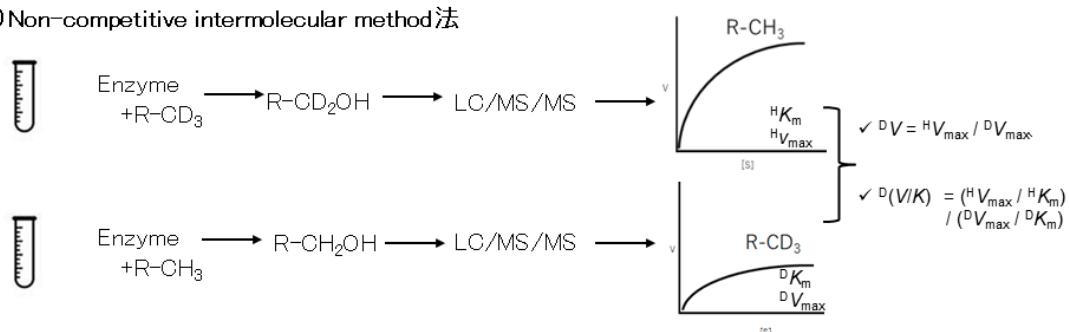
重水素医薬品の KIE を評価する方法として *in vitro* 条件下での代謝実験と *in vivo* 条件下での薬物動態試験が挙げられる。上述の P450 の代謝反応機構に起因する種々の要因を鑑みると、*in vivo* 試験を行う前に、*in vitro* で KIE を測定することが強く推奨される。*in vitro* 試験では、大腸菌、酵母、昆虫細胞や哺乳動物細胞に各 P450 分子種を強制発現させた組換え P450 酵素、及び第 I 相及び第 II 相代謝酵素を含むヒト肝ミクロソーム (human liver microsome, HLM) が酵素として用いられる。KIE を基質構造に依存せずに測定する手法としては、軽水素体と重水素体の基質を別々の試験管で代謝させる non-competitive intermolecular 法と、同じ試験管内で代謝させる competitive intermolecular 法とに大別できる[2]。

non-competitive intermolecular 法では、軽水素体と重水素体それぞれの代謝反応で得られたミカエリスメンテンプロットから、酵素反応速度論のパラメーターである K_m 値、 V_{max} 値、intrinsic clearance 値 (V_{max}/K_m) を求める。*in vitro* KIE は、 V_{max} における KIE として、 ${}^D V = {}^H V_{max} / {}^D V_{max}$ を、intrinsic clearance における KIE として、 ${}^D (V/K) = ({}^H V_{max} / {}^H K_m) / ({}^D V_{max} / {}^D K_m)$ を算出する (図 3)。

Nelson SD ら[3]によると、ratio of catalysis（触媒反応と生成物遊離反応の反応速度定数比）が無視できるほど小さい、すなわち生成物遊離反応の反応速度定数が触媒反応の反応速度定数と比較して圧倒的に大きい場合は、 $V_{\max}$ における KIE が理論上の KIE の最高値（ $\cong 9$ ）に近づく。一方、commitment to catalysis（触媒反応と酵素-基質複合体解離反応の反応速度定数比）が無視できるほど小さい、すなわち酵素-基質複合体解離反応の反応速度定数が触媒反応の反応速度定数と比較して圧倒的に大きい場合は、intrinsic clearance における KIE が理論上の KIE の最高値に近づく。よって non-competitive intermolecular 法は、算出された $^D V$ 値、及び $^D(V/K)$ より、C-H 結合切断段階がどの程度律速であるかという問題に答えるための情報を与える。本法は測定サンプル数が多くなるものの、各基質の代謝反応を別々の試験管を用いて行うことから、必ずしも質量分析計での測定は必要なく、UV・蛍光検出も可能である。また、重水素体に、少量の軽水素体が合成時に混入していても区別して定量できる。さらに、重水素体と軽水素体の基質から同一の代謝物が生成される場合は、後述する competitive intermolecular 法では、測定不可能であり、non-competitive intermolecular 法でのみ区別できる。本法の欠点は、軽水素体と重水素体の基質に、代謝反応を阻害するような不純物が、異なる割合で含まれていた場合、その影響を等しく制御することができない点である。

competitive intermolecular 法は、軽水素体と重水素体の代謝活性を同じ試験管内で比較することから、生成される代謝物を区別して測定するために質量分析計での測定が必須となる。本法の欠点は、軽水素体と重水素体から同一の代謝物が生成される場合、どちらの基質に由来したものを区別できず、KIE を算出できないことである。一方で、重水素体の合成過程において、軽水素体には含まれない有機溶媒や反応中間体が混入して P450 の活性が低下する可能性がある場合、本法では、この可能性を排除できるという利点がある。実験は単一の基質濃度でも実施でき、その結果から $^D(V/K)$ の推定値が得られる。HLM を用いて得られた値から代謝を想定した肝クリアランスを予測できる。

(1) Non-competitive intermolecular method 法



(2) Competitive intermolecular method 法

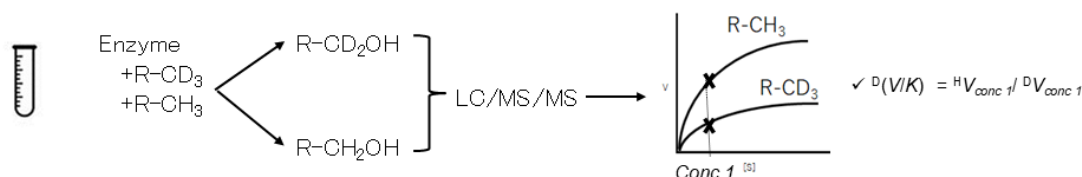


図 3. KIE の *in vitro* 評価法

3. 研究成果

3.1 *in vitro* 酵素反応による P450 KIE の評価

重水素医薬品に関する最初の文献報告は、1961 年にモルヒネの *N*-メチル基の重水素体 (morphine- d_3) に関して鎮痛作用の減弱と代謝の遅延が報告されている[4]。1970 年代には抗菌薬フルダラニンの重水素医薬品の世界初の臨床試験が行われたが、脳の空胞化という副作用のため

に phase II で開発中止となった[5]。その後、種々の重水素医薬品が開発されてきたが、医薬品として承認されるものではなく、2017 年のデューテトラベナジンが、世界初の承認医薬品となった[1]。これまでに、P450 による酸化反応のうち、エーテルやアミドの脱アルキル化反応は、C-H (C-D) 結合の切断の段階が酵素反応機構 (図 2) の律速となり、大きな 1 次 KIE が得られる可能性が高いこと、一方で *N*-脱アルキル化反応、及び芳香環の水酸化反応は、1 次 KIE が認められにくいことが報告されている[6]。本研究では、効率的な重水素医薬品の設計に向けて、各 P450 分子種の KIE の特徴を *in vitro*、及び *in vivo* で明らかにすることを目的とし、共同研究者らが合成した選択的重水素医薬品を用いて研究を開始した。モデル重水素医薬品としては、既報の法則の検証も含め、flurbiprofen- d_8 、warfarin- d_4 、venlafaxine- d_6 、losartan- d_2 を用いた。

3.2 Flurbiprofen- d_8 の *in vitro* 代謝における KIE の評価

非ステロイド系炎症剤の flurbiprofen は、主に CYP2C9 により 4'位が水酸化される。バキュロウイルス昆虫細胞系により組換え CYP2C9 と POR を共発現させたミクロソーム膜画分を用いて、芳香環全体を重水素化した flurbiprofen- d_8 の 4'位水酸化反応を確認した (図 4)。この反応の反応速度を、 K_m 値以下と V_{max} 付近の 2 点の基質濃度 (8, 50 μM) で測定したところ、軽水素体と重水素体の代謝反応速度には、ほとんど変化は認められなかった (図 5)。両基質から得られた CYP2C9 による 4'位水酸化反応のミカエリスメンテンプロットは、ほぼ一致し、 V_{max} における KIE は、 $^D V = 0.91$ 、intrinsic clearance における KIE は $^D(V/K) = 1.24$ であった[7]。理論上の KIE の最高値 ($\cong 9$) と比較して、CYP2C9 による flurbiprofen- d_8 の代謝に KIE が認められなかった理由は、P450 分子種による芳香環水酸化反応では、直接的な C-D 結合の切断ではなく求電子付加を伴うためと考えられる[8]。P450 分子種によるいくつかの芳香環水酸化反応の KIE 値は 0.95~1.27 の範囲で報告されており、代謝部位のみならず芳香環全体を重水素化した場合でも、ほぼ同等の結果が得られた。

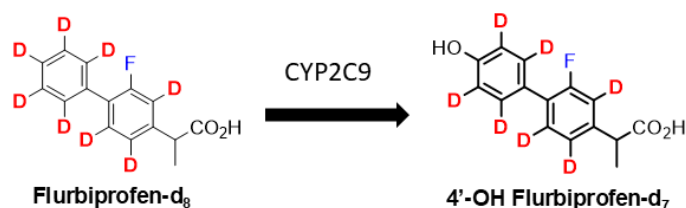


図 4. Flurbiprofen- d_8 の CYP2C9 による代謝

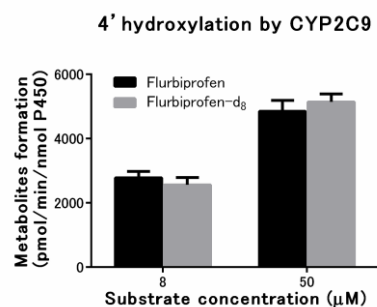


図 5. 軽水素体及び重水素体 flurbiprofen の 4'水酸化反応速度の比較

3.3 (S)-Warfarin- d_4 の *in vitro* 代謝における KIE の評価

抗凝固薬 warfarin (WF) はラセミ体の医薬品として臨床使用されるが、(S)-WF は、(R)-WF と比較して、3~5 倍強力な抗凝固作用を有するとされている。S 体は主に CYP2C9 によりクマリン骨格の 7 位 (主代謝経路)、もしくは 6 位 (副代謝経路) が水酸化されて不活化される。

(S)-WF-d₄は、CYP2C9により7-OH-(S)-WF-d₃と6-OH-(S)-WF-d₃に代謝されたが、7位水酸化が主経路であった(図6)。バキュロウイルス昆虫細胞系によりCYP2C9、POR、およびcytochrome b5を共発現させたミクロソーム膜画分を用いて各代謝経路の反応速度を測定した。重水素体を基質とした場合の7位水酸化反応の生成速度は、軽水素体を基質とした場合と比較して、低濃度(1 μM)、および高濃度(10 μM)のいずれの基質濃度においても約70%に低下し、重水素の導入によるわずかに代謝速度の抑制が認められた(図7)。

一方、6位水酸化反応の反応速度は、軽水素体と比較して重水素体を基質とした場合に増大し、逆同位体効果(inverse KIE)が認められた(図7)。WFの代謝では、P450の活性酸素種であるオキシ型中間体から芳香環上の炭素に酸素が付加されて形成された四面体型中間体が崩壊し、カルボニル経路、またはエポキシド経路により水酸化される[9]。分子動力学法ではCYP2C9の活性中心の構造に基づき、WFの6位よりも7位がヘムに接近し[10]、7位四面体型中間体を取りやすいとされている。これは、実験的に7位水酸化代謝物が(S)-WFの主代謝物であることと一致する。エポキシド経路では、アレーンオキシドが形成された後、エポキシドが開環し、オキシ中間体を経て、代謝物が生成される。エポキシド経路において6-オキシ中間体は7-オキシ中間体と比べ、クマリン環の1位の酸素との電子的な相互作用によって共鳴構造を取り安定である。この6-オキシ中間体の安定性が6位水酸化反応にinverse KIEが認められたことと関連していると考えられる。従来KIEの測定は化学反応機構を解明するために用いられてきたが[11]、反応機構が推察できればKIEの程度が予測できることを示している。

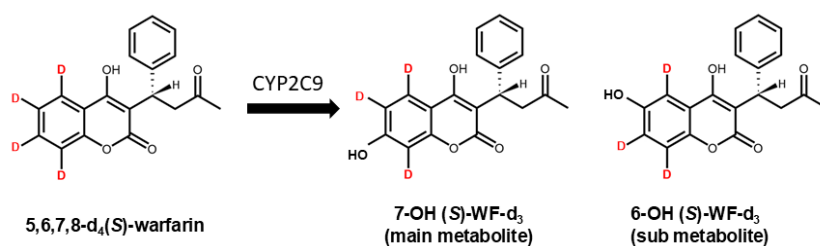


図 6. (S)-Warfarin-d₄ の CYP2C9 による代謝

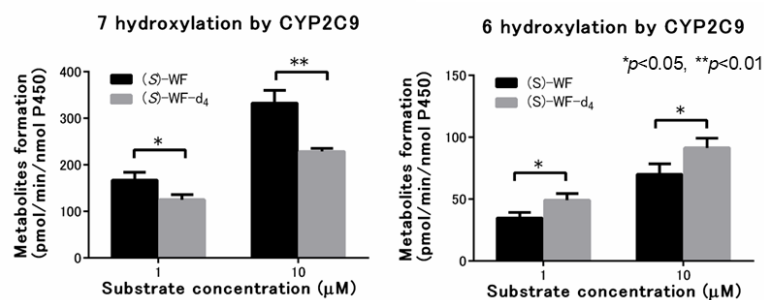
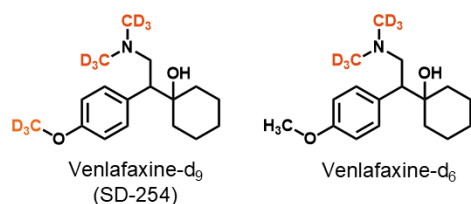


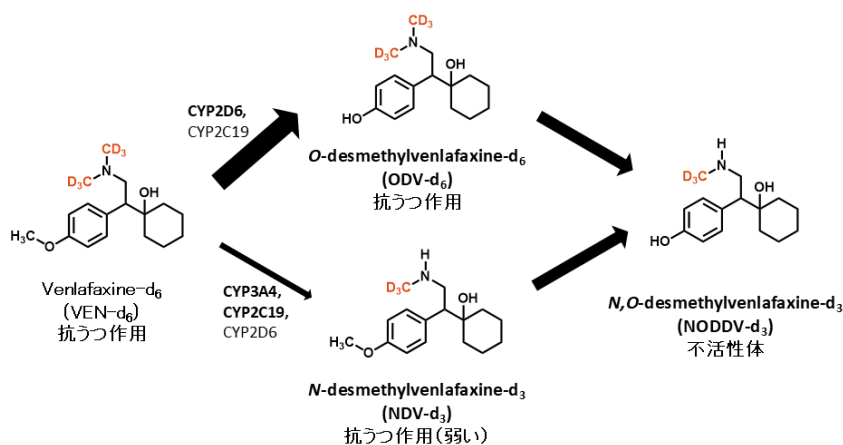
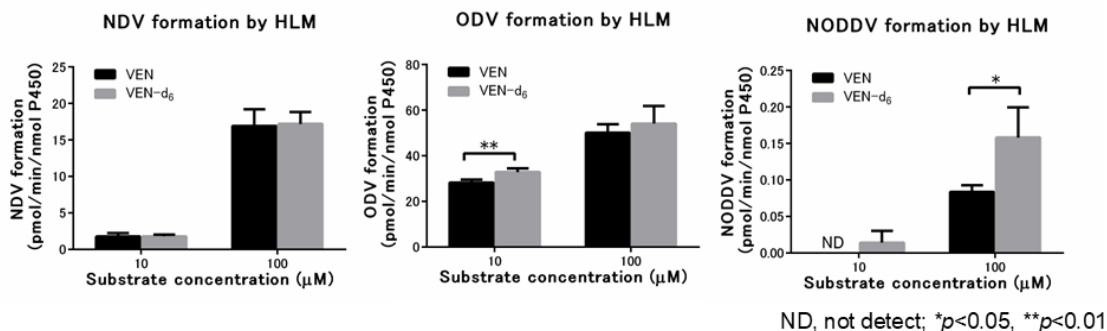
図 7. 軽水素体及び重水素体(S)-Warfarin の 7 位及び 6 位水酸化反応速度の比較

3.4 Venlafaxine-d₆ の *in vitro* 代謝における KIE の評価

セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害活性を示す抗うつ薬であるベンラファキシン(VEN)は、過去に重水素医薬品としての開発が中止されている。Auspex Pharmaceuticals社は、*N*-メチル基2個と*O*-メチル基1個を重水素化したVEN-d₉(SD-254)を開発し(図8)、16人の健康なボランティアを対象に、SD-254は軽水素体VENと比較して代謝が50%遅延することを示した[12]。SD-254は、既存の治療法と比較して持続的な有効性を維持し、安全性の向上と副作用の軽減が期待されたものの、2010年の米国における大うつ病性障害を対象とした第I相臨床試験の成績は報告されず、2015年の神経因性疼痛を対象とした第I相臨床試験は理由不明のまま中止された。我々の共同研究者らのグループが、*N*-メチル基2個のみを重水素化したVEN-d₆(図8)の合成に成功していたことから[13]、まずVEN-d₆のKIEを*in vitro*で評価した。

図 8. Venlafaxine-d₉ (SD-254) と Venlafaxine-d₆ の化学構造

VEN-d₆は、組換えヒト CYP2D6 により主に *O*-desmethylvenlafaxine-d₆ (ODV-d₆) に、また CYP3A4 及び CYP2C19 により主に *N*-desmethylvenlafaxine-d₃ (NDV-d₃) に代謝された。さらに、両代謝物から *N,O*-desmethylvenlafaxine-d₃ (NODDV-d₃) の生成も確認された (図 9)。VEN 及び ODV の抗うつ作用は同等であり、NDV は弱い抗うつ作用を示し、NODDV は不活性体との報告がある [14]。ヒト肝臓での代謝プロファイルを反映するとされるヒト肝ミクロソーム (HLM) を用いて competitive intermolecular 法により NDV、ODV、NODDV への代謝プロファイルを高濃度 (100 μM) と低濃度 (10 μM) の基質条件下で比較した。重水素化部位の *N*-脱メチル化に関して VEN-d₆ から NDV-d₃ への代謝速度は、軽水素体と同等であった (図 10)。これは、P450 によるアミンの *N*-脱アルキル化反応では、通常、窒素の非共有電子対からの 1 電子引き抜き、α 位のプロトン移動、及び酸素原子結合の 3 段階を経ており、プロトン移動以外の段階が律速になっている可能性が考えられる。また、*O*-脱メチル化反応、及び *N,O*-脱メチル化反応において、重水素体の代謝がわずかに亢進しており metabolic switch が示唆された。今回の結果から、VEN-d₆ の代謝には、異なる部位が代謝される複数の代謝経路に数種の P450 が関与しており、薬理活性を有する VEN-d₆ または ODV-d₆ の血中濃度を、*N*-メチル基の重水素化のみにより持続させるように変化させることは難しいと考えられた。

図 9. Venlafaxine-d₆ の代謝図 10. 肝ミクロソームにより VEN 及び VEN-d₆ の代謝プロファイルの比較

3.5 Losartan-d₂ の *in vitro* および *in vivo* 代謝における KIE の評価

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 losartan (LOS) は、高血圧の他、高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症の治療に用いられる。LOS は主に CYP2C9 によってアルデヒド体 (E3179) を経て、活性代謝物であるカルボン酸体 (E3174) へと代謝される。E3174 は LOS の 10~40 倍強力な降圧作用を示すとされている[15]。代謝部位を重水素化した LOS-d₂ は、主に CYP2C9 により E3179-d₁ を経て、E3174 に代謝された (図 11) [16]。組換え CYP2C9 及び HLM を用いた *in vitro* 酵素反応において、LOS-d₂ を基質とした場合の E3174 生成速度は、LOS を基質とした場合と比較して、20%以下に有意に低下し、顕著な KIE が認められた (図 12)。

LOS-d₂ の *in vivo* KIE を評価するため、ラット単回経口投与試験を実施し、基質及び代謝物の血漿中濃度を評価した (図 13)。投与後 1 時間及び 4 時間後の基質の血漿中濃度推移は、LOS 投与群と LOS-d₂ 投与群間でほとんど差がなかったが、LOS-d₂ 投与群の E3174 の血漿中濃度は、LOS 投与群と比較して有意に減少した。これは、*in vitro* KIE と矛盾しない結果であり、*in vivo* においても LOS-d₂ から E3174 への代謝には顕著な KIE が認められることが示された。一方で LOS の代謝において、E3179 を介する E3174 への代謝が主要な代謝経路であるが、E3174 への代謝が一部抑制されても、基質の薬物動態を変化させるには十分ではないと考えられた。また、ロサルタンはプロドラッグであり、主活性体は E3174 であるため、重水素化ロサルタンでは薬理効果の持続や副作用軽減は期待し難いと考えられた。しかし、E3174 生成過程において顕著な *in vivo* KIE が認められたことは、ヒドロキシ基 α 位の重水素化が *in vivo* においても KIE の発現に有効であることを示している。従って、毒性または反応性を示す代謝物の生成が問題となる医薬品においては、同様の重水素化が有害代謝物の産生を抑制する有効な手段となり得ると推察された。

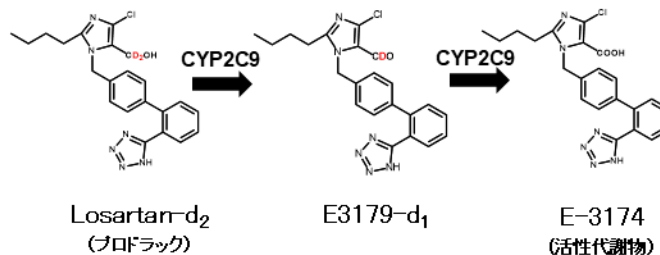
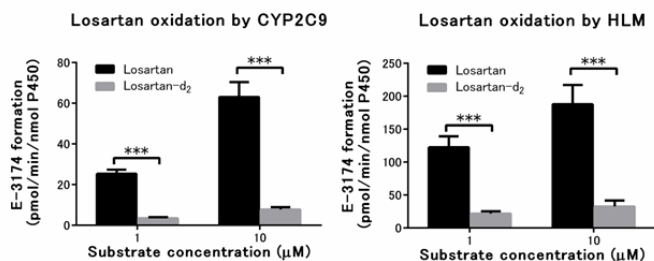
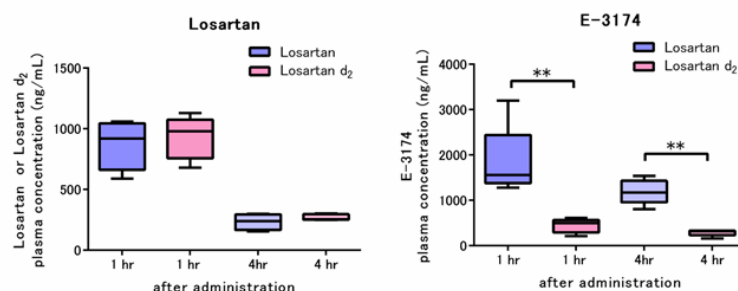


図 11. Losartan-d₂ の CYP2C9 による代謝



mean ± S.D. (N=3-4), ***p*<0.01

図 12. LOS, LOS-d₂ の CYP2C9 および HLM による酸化反応速度の比較



medians and interquartile ranges (N=5)

Mann-Whitney U-test (***p*<0.01)

図 13. LOS, LOS-d₂ のラット単回経口投与後の血漿中濃度比較

4. おわりに

本稿では、flurbiprofen-d₈、warfarin-d₄、venlafaxine-d₆、losartan-d₂をモデル重水素医薬品として、P450 KIE の評価に関する結果を示した。代謝部位の重水素化が、すぐさま代謝遅延に直結することではなく、重水素医薬品の開発が一筋縄ではいかないことを示唆する結果といえる。しかし、P450 KIE が得られるかどうかは、開発医薬品ごとに特異的なのではなく、酵素反応機構に依存しており、反応機構が予測できれば、律速段階に関する考察が可能となり、KIE の程度も予測可能であることを示している。さらに、関与する P450 分子種や代謝クリアランスへのそれらの寄与度を把握しておくことで、代謝スイッチングの可能性に関する知見が得られる。これらの検討は、重水素体を合成する前に可能な場合もある。今後も、効率的な重水素医薬品開発に向けて、重水素化戦略を提案していきたい。

謝辞

本研究成果は、京都大学大学院薬学研究科の中 寛史博士、奈良岡あすか氏、大阪大学大学院薬学研究科の澤間 善成博士、広島大学先進理工系科学研究科の石元 孝佳博士、ならびに著者が所属する同志社女子大学薬学部医薬品分析学研究室の高橋 知里特任助教と研究室所属学生をはじめとする多くの共同研究者の協力により得られたものである。ここに、文部科学省科学研究費学術変革領域研究(B)「重水素学」、学術変革領域研究(A)「重水素学 2.0」、および AMED 創薬基盤推進事業を通して本領域の研究に携わっていただいているすべての皆様に深く感謝する。

参考文献

- [1] Frank, S., Testa, C. M., Stamlor, D., et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial, *JAMA*, **316**, 40–50 (2016).
- [2] Guengerich, F. P. Kinetic deuterium isotope effects in cytochrome P450 reactions, *Methods Enzymol.*, **596**, 217–238 (2017).
- [3] Nelson, S. D., Trager, W. F. The use of deuterium isotope effects to probe the active site properties, mechanism of cytochrome P450-catalyzed reactions, and mechanisms of metabolically dependent toxicity, *Drug Metab. Dispos.*, **31**, 1481–1498 (2003).
- [4] Elison, C., Rapoport, H., Laursen, R., et al. Effect of deuteration of N-CH₃ group on potency and enzymatic N-demethylation of morphine, *Science*, **134**, 1078–1079 (1961).
- [5] Darland, G. K., Hajdu, R., Kropp, H., et al. Oxidative and defluorinative metabolism of fludalanine, 2-²H-3-fluoro-D-alanine, *Drug Metab. Dispos.*, **14**, 668–673 (1986).
- [6] Guengerich, F. P. Kinetic deuterium isotope effects in cytochrome P450 oxidation reactions, *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, **56**, 428–431 (2013).
- [7] Uchiyama, H., Ban, K., Nozaki, S., et al. Impact of multiple H/D replacements on the physicochemical properties of flurbiprofen, *RSC Med. Chem.*, **14**, 2583–2592 (2023).
- [8] Korzekwa, K. R., Swinney, D. C., Trager, W. F. Isotopically labeled chlorobenzenes as probes for the mechanism of cytochrome P-450 catalyzed aromatic hydroxylation, *Biochemistry*, **28**, 9019–9027 (1989).
- [9] Darbyshire, J. F., Iyer, K. R., Grogan, J., et al. Substrate probe for the mechanism of aromatic hydroxylation catalyzed by cytochrome P450, *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 1038–1045 (1996).
- [10] Seifert, A., Tatzel, S., Schmid, R. D., et al. Multiple molecular dynamics simulations of human p450 monooxygenase CYP2C9: the molecular basis of substrate binding and regioselectivity toward warfarin, *Proteins*, **64**, 147–155 (2006).
- [11] 松尾 淳一. 速度論的同位体効果を利用した反応機構解析(同位体の化学), *化学と教育*, **61**, 244–247 (2013).
- [12] Yarnell, A. T. Heavy-hydrogen drugs turn heads, again, *Chem. Eng. News*, **87**(25) (2009). <https://cen.acs.org/articles/87/i25/Heavy-Hydrogen-Drugs-Turn-Heads.html>
- [13] Wang, L.-M., Jenkinson, K., Wheatley, A. E. H., et al. Photocatalytic N-methylation of amines over Pd/TiO₂ for the functionalization of heterocycles and pharmaceutical intermediates, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **6**, 15419–15424 (2018).

- [14] Magalhães, P., Alves, G., Llerena, A., et al. Venlafaxine pharmacokinetics focused on drug metabolism and potential biomarkers, *Drug Metab. Drug Interact.*, **29**, 129–141 (2014).
- [15] Sica, D. A., Gehr, T. W., Ghosh, S. Clinical pharmacokinetics of losartan, *Clin. Pharmacokinet.*, **44**, 797–814 (2005).
- [16] Itoga, M., Yamanishi, M., Udagawa, T. , et al. Iridium-catalyzed α -selective deuteration of alcohols. *Chem. Sci.*, **13**, 8744-8751 (2022).

///// Activities /////

<開催報告>

構造活性フォーラム 2026

実行委員長 中村真也

近畿大学薬学部

日本薬学会構造活性関連部会では、構造活性に関する学術・研究の振興および推進を目的として構造活性フォーラムを年 1 回開催しています。2026 年度は「構造に基づく創薬を支える基盤研究と応用研究」を開催テーマとし、2026 年 6 月 19 日（金）に本フォーラムを開催いたしました。

構造活性関連研究は AI などの先端技術の応用が進み、様々な予測精度が格段に向上してきています。それに伴い、その基盤となるデータの精度や、その実践が重要になってきています。今回は構造に基づく創薬を支える最先端の構造研究やその応用研究に焦点を当て知見を深めるため、本フォーラムでは構造解析や実験的な相互作用解析の最先端研究に取り組んでおられる先生と AI や量子コンピュータを用いた実用的な応用研究に取り組んでおられる先生、合計 6 名の先生方にご講演をお願いしました。

以下のプログラムにて実施しました。

講演 1：津本 浩平（東京大学）

分子デザインを目指す蛋白質相互作用研究：現状と今後

講演 2：中津 亨（和歌山県立医科大学）

X 線自由電子レーザー施設 SACLA を用いた時分割連続フェムト秒結晶構造解析

講演 3：柳澤 溪甫（東京科学大学）

量子コンピュータやスパコンを用いた立体構造ベース計算手法の開発

講演 4：猪山 陽輔（塩野義製薬株式会社）

MPO を志向した化合物生成 AI による分子設計と量子コンピュータ活用による可能性の拡大

講演 5：岡田 晃季（第一三共株式会社）

データ駆動型創薬の深化：QM/FEP による活性予測とデータプラットフォームの融合

講演 6：木下 誉富（大阪公立大学）

中角領域を含む X 線溶液散乱データにより実現した新しい構造解析手法

- 電子密度トポグラフィー解析 -

津本先生には、ハイスループットなタンパク質相互作用や計算化学も組み合わせたタンパク質分子設計研究を、中津先生には、SACLA の X 線自由電子レーザーによるタンパク質のリガンド結合に伴う経時的な構造変化の解析研究をご紹介いただきました。また柳澤先生には、バーチャルスクリーニングの際に量子アニーラを用いた高速な組み合わせフラグメント探索研究と共溶媒 MD の応用研究を、猪山先生には、量子アニーラを使って活性と物性を同時に最適化する化合物発見研究をご紹介いただきました。さらに岡田先生には、創薬研究の DX 事例と量子と古典を融合した QM/FEP の研究紹介を、木下先生には、X 線溶液散乱データを用いた電子密度トポグラフィーによる溶液中のタンパク質構造の解析研究をそれぞれご紹介いただきました。いずれも今後の創薬において浸透していくと期待される技術であり、今後の成果が気になるご発表でした。

本フォーラムはオンライン開催といたしましたが、講演を依頼した先生が開催日に学会参加予定ということで、学会会場からご講演いただくなど場所を選ばないオンラインならではの利点はあったかと思います。本フォーラムには約 80 名の方にご参加いただきましたが、非常に魅力的なトピックスであったにも関わらず昨年度よりも少ない参加者となってしまいました。これは偏に実行委員長の広報宣伝の努力不足であったかと思います。しかし、その中でも各発表で活発な議論が行われ充実したものになったかと思います。

本フォーラムの実現のため尽力いただいた実行委員、黒野昌邦先生(小野薬品工業株式会社)、赤木辰央先生(塩野義製薬株式会社)、西脇敬二先生(近畿大学)には深謝いたします。またご協力いただきました構造活性相関部会の諸先生方、運営にあたりサポートいただきました日本薬学会および CBI 学会の方々にも感謝いたします。

来年の構造活性フォーラムは、理化学研究所の池田和由先生が実行委員長を務められます。ぜひ多くの皆様にご参加いただき、活発な議論の場となりますよう、引き続きご支援のほどお願い申し上げます。

//// Activities ////

<会告>

第 54 回構造活性相関シンポジウム

主催： 日本薬学会構造活性相関部会

会期： 2026 年 11 月 12 日（木）～13 日（金）

会場： 文部科学省研究交流センター（茨城県つくば市竹園 2 丁目 2 0－5）

討論主題

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

発表形式：口頭発表・ポスター発表

発表申込：7 月 24 日（金）～ 8 月 24 日（月）

要旨登録：9 月 18 日（金）～ 10 月 16 日（金）

特別講演：

柳沢 正史（筑波大学）

「睡眠の謎に挑む：オレキシン創薬から『眠気』の実体まで」

招待講演：

舘野 浩章（国立研究開発法人 産業技術総合研究所）

「単一細胞糖鎖解析による糖鎖構造活性相関解明と医療展開」

坪山 幸太郎（東京大学）

「AI と大規模データによる、人工タンパク質の合理設計への挑戦」

木原 大亮（Purdue University）

「深層学習を用いた電子顕微鏡像からの生体高分子とリガンドの構造モデリング」

浅井 潔（大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構）

「RNA 配列・二次構造解析と配列設計の微分構造」

参加登録費・懇親会参加費：

参加登録費	薬学会会員	一般*	8,000 円	学生	2,000 円	金額は不課税 (適用対象外)
	協賛学会会員	一般	8,000 円	学生	2,000 円	金額は税込額
	非会員	一般	10,000 円	学生	3,000 円	金額は税込額

*薬学会会員の一般はシニア会員、終身会員、永年会員を含む

参加登録申込：9 月 15 日（火）～10 月 30 日（金）

懇親会*：中国料理 樓外樓 学園店 11 月 12 日（木）開催

*申込多数の場合は、申込順とさせていただきます。

その他、最新情報はホームページにてご確認ください。

HP： <https://www.qsarj.org/54sympo/>

問い合わせ先：

第 54 回構造活性相関シンポジウム実行委員会

農業・食品産業技術総合研究機構 前田 美紀（実行委員長）

E-mail: sar2026@qsarj.org

部会役員人事

2026 年度 常任世話人

部会長	竹田-志鷹 真由子（北里大学 薬学部）
副部会長	田上 宇乃（味の素（株））
副部会長	前田 美紀（農業・食品産業技術総合研究機構）
会計幹事	川下 理日人（近畿大学 理工学部）
庶務幹事	河合 健太郎（摂南大学 薬学部）
広報幹事	加藤 博明（広島商船高等専門学校）
SAR News 編集長	遠藤 智史（岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科）
ホームページ委員長	高木 達也（大阪大学大学院 薬学研究科）

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。

(<https://sar.pharm.or.jp/>)

編集後記

日本薬学会構造活性相関部会誌『SAR News』第51号をお届けいたします。今号では、「重水素医薬品」をテーマに、第一線でご活躍の先生方にご寄稿いただきました。Perspective/Retrospectiveでは、京都大学大学院薬学研究科の中 寛史先生に、重水素化医薬品の現在地と将来展望についてご紹介いただきました。Cutting Edgeでは、広島大学の石元 孝佳先生に重水素化合物に対する量子化学計算について、同志社女子大学薬学部の前川 京子先生に、シトクロム P450 代謝を例として、重水素化が薬物代謝に及ぼす影響と重水素医薬品開発への展開についてご紹介いただきました。ご多忙の中、快くご執筆いただいた先生方に深く感謝申し上げます。

また、6月に開催された構造活性フォーラム 2026 の開催報告に加え、11月に開催予定の第54回構造活性相関シンポジウムの会告も掲載しております。併せてご一読いただければ幸いです。（編集委員会）

SAR News No.51 2026 年 10 月 1 日

発行:日本薬学会 構造活性相関部会長 竹田-志鷹 真由子

SAR News 編集委員会

(委員長) 遠藤 智史、浴本 亨、合田 浩明、仲西 功、原田 俊幸、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。