



構造活性相関研究会・ニュースレター <1. October 2001>

# SAR News No.1

---

## 「目次」

---

### < 記事 >

- |                                      |                       |        |
|--------------------------------------|-----------------------|--------|
| 「SAR News」発刊によせて                     | 寺田 弘                  | ・・・ 2  |
| /// 特別寄稿 /// 構造活性相関研究と構造活性相関研究会の生い立ち | 藤田稔夫                  | ・・・ 3  |
| /// 研究紹介 /// 生物ゲノムにおける蛋白質自動モデリング法の開発 | 梅山秀明<br>海老沢計慶<br>岩館満雄 | ・・・ 9  |
| /// 研究紹介 /// シンプルな解析を目指して            | 丹羽 朋子                 | ・・・ 12 |
| < お知らせ >                             |                       |        |
| ・ 第 29 回構造活性相関シンポジウム/プログラム           |                       | ・・・ 18 |
| < 編集後記 >                             |                       | ・・・ 20 |
-

---

## 「SAR News」発刊に寄せて

構造活性相関研究会・代表幹事 寺田 弘

---

待望の構造活性相関研究会(JSAR)のニュースレターの発刊が現実のものになった。発刊に際する編集委員諸氏のご努力に心から敬意を表する次第である。ある組織が有機的な活動をするためには会員の管理と会誌の発行とが不可欠である。その意味では、JSAR もようやく組織活動を総合的に行うための基盤が整ってきたことになる。

JSAR の発足した 1975 年と現在とではサイエンスの世界も大きく様変わりしている。21 世紀は情報とゲノムの世紀と言われているように、ここ数年における両者の発展は目覚ましいものがあり、これらはいずれも構造活性相関の研究と大いに関係がある。我々が目指しているのは、生体に何らかのかたちで作用する物質がどの様にして活性を発現するかを機構を知るとともに、どの様なデザインを施したらより活性を高めることが可能であるかを統括的に明らかにすることである。このような研究は、医薬や農薬の開発にも密接に関係するので、各方面から大きな期待が寄せられてきた。その意味でも、1993 年に JSAR が日本薬学会医薬化学部会の活動に参画するようになったことの意義は非常に大きい。また、中国、韓国、オーストラリアの関係者と共同で Drug Design & Development (3D) に関するシンポジウムを継続的に行い、アジア・オセアニア地区における医薬・農薬関連の研究の発展に大きな影響を与えていることも忘れてはならない。

構造活性相関の研究は、基本的に薬物の生体系に対する相互作用様式を主として薬物の物性に焦点を当てて発展してきたと言える。この場合、活性発現に必要な薬物分子の「情報性」をどの様にしたら総合的に評価できるのかということが大きな課題であるし、薬物分子のターゲットとなるタンパク質の 3 次元構造を明らかにすることも重要である。また、臨床の場における医薬品の作用、薬物の代謝・毒性発現の予測、さらには環境ホルモンなど外来物質の生体系への影響なども重要な研究課題である。

この様な複合的な研究を視野に入れたとき、日本化学会情報化学部会と薬学会医薬化学部会とが共同して「情報化学討論会」と「構造活性相関シンポジウム」を開催するようになったことは自然のながれとも言えよう。両学会は 30 余りある我が国の化学関連学協会の中では最大の会員を擁しており、いろいろな点で共通項のある活動をこれまで行ってきたが、正式に共同体制をとって継続的に学術活動を行っている例は他にはない。この様な共同作業によって我々の活動にも新しい流れが形成され、それによって、構造活性相関の研究活動が一層活性化するはずである。古い革袋の酒も混ぜ合わせればいい味になるのではないか。

本ニュースレターが会員各位ばかりでなく関連分野の研究者諸氏にとっても有効な情報交換の場になることを期待している。

//// 特別寄稿 ////

## 構造活性相関研究と構造活性相関研究会の生い立ち

京都大学名誉教授 藤田稔夫

### 構造活性相関研究の意義

医薬・農薬をはじめとする生(薬)理活性物質の構造活性相関(Structure-Activity Relationship)を明らかにすることは、活性発現に係わるメカニズム(mechanism of interaction with biological targets), なかでも (sub)molecular level における(分子)機構の解明にとって 貴重な手掛かりを提供する。また 構造活性相関が“論理的”に解析できれば、解析結果の内挿的・外挿的な活用が、新規構造をもつ活性物質の合成設計に対して“合理的”な指針を与えてくれるという期待がある。従って 生(薬)理活性物質の構造活性相関研究は 基礎的(生化学的・薬理学的)にも 応用的(新薬の構造設計)にも重要なものと考えられ 医薬・農薬の研究領域では 天然物質・合成物質を問わず 従来から盛んに取り組まれてきた。もっとも この分野の研究は 古くは 単に“化学構造と生理(薬理)活性(作用)”と呼ばれ 明確に両者の関係を認識するよりも 互いに相互を属性として“記述”することしかできない場合が多かった。構造活性相関(SAR)という呼び方は“解析”が可能であることを期待させる“関係”の存在が意識されてきた 1970 年頃からはじまったものであって 比較的新しい。

### 構造活性相関研究の諸相

生理活性および生理活性物質の実態は千差万別である。種々の生体系に対し 種々のメカニズム・分子機構に基づいて 種々の生(薬)理活性が 種々の強度にて発現する。従って 構造活性相関研究には、

- (I) 一定のメカニズム・分子機構に基づいて、特定の生体系に対し ある種の生理活性が発現するために、化合物には どのような“骨格構造”および“官能性部分構造”上の 要素・条件が要求されるかという課題。この課題は 種々の生理活性化合物(群)相互の間における**生理活性の“特性”と構造上の要素との関係**に通ずる。
- (II) 特定の生体系に対し 一定のメカニズム・分子機構によって生理活性を発現する ある化合物系列 (共通あるいは類似の骨格構造をもつ場合が多い) において、**生理活性の強度は構造上の要素**(置換基や官能性部分の構造要素)と **どのように関係**づけられるのかという課題。の 少なくとも 二つの分野があり、それぞれ“異なった”方向からの 研究アプローチがとらねばならないことに留意すべきである。そして ここで 注意しておきたい重要なことは、いずれの分野においても **構造上の変化と 活性(特性あるいは強度)の変化との対応**を問題としなければならないことである。単一の**化合物の構造**とその化合物の(単一の)**生理活性の特性・強度とは無関係**で、いずれも どちらかの項目の属性であるに過ぎない。**因果関係**を知るには、化合物群における**両者の変化の間で 対応を考察**しなくてはならないのである。

たとえば“アスピリン”は抗炎症薬である。アスピリン単独でも、生体内でどのような経過を辿って作用部位(受容体)に到達し、そこでどのような相互作用を行なって抗炎症効果を発現するかということを明らかにすることはできる。しかし、それはアスピリンの薬理学であってアスピリンの構造活性相関研究ではない。構造活性相関研究では少なくとも類縁の抗炎症活性化化合物群において抗炎症効果を発現するためにどのような骨格および官能性構造上の要素・条件を共有せねばならないのかということをも明らかにしなければならない。そしてその共有構造要素の化学的・物理化学的意義すなわち分子機構への関与はどのようなものであるのか、さらに抗炎症効果が存在し、どうして殺虫活性や血糖値低下作用のような抗炎症効果以外の活性は顕わには発現しないのかといったことを解析することが厳密な意味で上記(I)の分野の**構造上の変化と活性の特性の変化との対応**に関する構造活性相関研究ということになる。普通この分野の研究ではある種の薬理効果を示す化合物および関連物質群の間で共有される構造上の共通点を検索・抽出し、定性的に structure-activity (relationship) を記述することが多い。このような方式の実例は古くから現在にいたるまで極めて一般的である。また“モダン”な立場からでは化合物ライブラリーの high-throughput screening による lead 構造(群)の特定・同定や、いわゆる“druglike”構造の *in silico* 設計などにも関係する分野であるといえよう。

次にある特定の生理(薬理)活性を示す化合物群があるとしよう。Losartan や Candesartan (angiotensin-II 受容体拮抗体)のような“sartan”系の抗高血圧剤の多くには“必須”に近い共通の骨格構造が含まれていてその骨格構造に種々の含窒素ヘテロ環(例外もある)が姿をかえて結合している。また Nalidixic acid にその起源をもついわゆる new quinolone 系の抗菌剤の多くは一般に共通の 4-quinolone-3-carboxylic acid 骨格を“必須”(例外もある)構造とし環上の各位置に種々の置換基が導入されて種々の強度の活性を示す。いずれの場合においても化合物群(の内部)において部分構造(置換基)の変化に伴う化学的・物理化学的性質の変化が活性強度の変化とどのように対応づけられるかを解析することが(II)の分野の構造活性相関研究ということになる。これらの例において研究の対象となるのは化合物の集合ではあるが、実用されているような活性強度の大きい化合物群のみを対象にするだけでは充分でない。そのような解析からは活性強度が大きい化合物に共通の構造上の条件を示唆するような成果が得られるのみである。共通の骨格構造に導入される置換基・部分構造の diversity/variety を考慮し、活性強度の小さい類縁体をも同時に含むような化合物の集合を扱わないことには、活性強度が大きい方へ変化するに際して働くはずである化学的・物理化学的メカニズムについての情報を得ることはできない。

#### 定量的構造活性相関のはじまりとその普及

最近では、上記のいずれの研究分野においても、コンピューターの演算機能・情報処理機能を活用することは極めて当然のことである。しかしたとえ初歩的な“計算”であったとしても、コンピューターがそれほど普及していなかった時期に、その演算機能を tool として構造活性相関研究にとり入れたのは 1961 年 Hansch および筆者らのはじめた定量的構造活性相関(Quantitative Structure-Activity Relationship)法であるといつて差し支えないだろう。QSAR 法は、有

機物化学領域で広汎に成立する直線的自由エネルギー関係則の一つである Hammett-Taft 則を、(II)の範疇の構造活性相関研究分野に活用する試みである。生(薬)理活性物質と生体系との相互作用には、例えば 電子的・立体的・疎水的な求引力あるいは反撥力 および 水素結合など 種々の分子間力が働く。活性が これらの相互作用に基づいたメカニズムで発現するならば 自由エネルギー表現された活性強度パラメーターは 以上の分子間力に関する自由エネルギー関係パラメーターの一次結合式を用いて 解析することができるはずである。すなわち 本来の QSAR は 一種の“拡張 Hammett-Taft 則”を基礎としているのである。

もともと QSAR は 除草剤の 2,4-D に代表される 置換 phenoxyacetic acid 系化合物の植物ホルモン活性に対する置換基の効果を解析するために創案されたのであった。QSAR の方法論と実例に関する報告は 1962 年から 1964 にわたり Nature 誌 とアメリカ化学会誌上に公表された。そして それに続く時期には Hansch 先生は 主として医薬・酵素反応 および 疎水性-dependent な生理活性の収集と経験則の発掘の分野で、筆者は 主として農薬・サルファ剤・疎水性パラメーターの有機物化学の分野で、文献記載の構造-活性データを活用させてもらったり 自前で求めた実験データを用いたりして、QSAR 解析の成立する事例が かなり“普遍的”に存在することを示す論文を 学会誌・総説誌上で 積極的に公表していったのである。最初に公表されてから 5~6年のうちに、QSAR 法の普及は かなり速いテンポで進み 1971 年には QSAR だけをテーマとして 国際会議的な研究集会を開くことができるようになった。この年の 3月 Los Angeles で開かれた 161回アメリカ化学会の National Meeting において Division of Pesticide Chemistry (現 Division of Agrochemicals)の主催したシンポジウム “**Biological Correlations —The Hansch Approach**” がそれである。アメリカ化学会の National Meeting ではあったけれども 合計 13題の講演のうち 6題は 国外の演者(英：2題, 独：2題, 伊：1題, 日：1題)によるものであった。このシンポジウムの Proceeding は アメリカ化学会発行の Advances in Chemistry Series 114号として 数編の論文が追加され 1972年に刊行された。初期の QSAR 研究がどのようなものであったか 以下に タイトルと Author(s)を記しておこう。

1. **The Extrathermodynamic Structure-Activity Correlations. Background of the Hansch Approach** Toshio Fujita (Kyoto University, Japan)
2. **A Computerized Approach to Quantitative Biochemical Structure-Activity Relationships** Corwin Hansch (Pomona College, U.S.A.)
3. **Pitfalls in the Use of Constants** A.Canas-Rodriguez and M.S.Tute (Pfizer, England)
4. **Relationships between Partitioning Solvent Systems** Albert J.Leo (Pomona College, U.S.A.)
5. **Partition Data of Chemotherapeutic and Steroid Agents Determined by Reversed-Phase Thin Layer Chromatography** G.L.Biagi, A.M.Barbaro, and M.C.Guerra (Bologna University, Italy)
6. **Substituent-Effect Analyses of the Rates of Metabolism and Excretion of Sulfonamide Drugs** Toshio Fujita (Kyoto University, Japan)

7. **Comparative *in vitro* and *in vivo* Structure-Activity Studies of Antiparasitic 2-Methyleneamino-5-nitrothiazols** Eberhard Kutter, Hans Machleidt, Wolfgang Leuter, Robert Sauter, and Alexander Wildfeuer (Karl Thomae GmbH, Germany)
8. **Comparison of the Hansch and Free-Wilson Approaches to Structure-Activity Correlation** Paul N. Craig (Smith Kline and French, U.S.A.)
9. **Structure-Activity Relations. II. Antibacterial Activity of 3-Benzoylacrylic Acids and Esters** Keith Bowden and M.P. Henry (The University of Essex, England)
10. **Structure-Activity Correlations of Acaricidal Hydrazines—Uncouplers of Oxidative Phosphorylation** K.H. Büchel and W. Draber (Bayer AG, Germany)
11. **Structure-Activity Relationships in Antifungal Agents —A Survey** Eric J. Lien and Corwin Hansch (University of Southern California and Pomona College, U.S.A.)
12. **Structure-Activity Correlations for Meta- and Para-substituted Trifluoromethanesulfonanilide Pre-Emergence Herbicides** Anthony F. Yapel, Jr. (3M Co., U.S.A.)
13. **The Effect of a Penetrant Aid on Pre-Emergence Herbicidal Activity of Trifluoromethanesulfonanilides** Wade van Valkenburg and Anthony F. Yapel, Jr. (3M Co., U.S.A.)
14. **The Hansch Structure-Activity Approach As an Aid in Designing New Biologically Active Chemicals** W. Brock Neely (Dow chemical, U.S.A.)
15. **Molecular Orbital Studies of Biological Molecule Conformations** L.B. Kier (Massachusetts College of Pharmacy, U.S.A.)

以上のタイトルから 農薬に片寄らず かなり広範な領域からの研究が発表されたことが判って頂けることと思う。

2年後の1973年に同じく Los Angeles で開かれた 163回アメリカ化学会の National Meeting においては Division of Medicinal Chemistry の主催で 1971年と同様のタイトルのシンポジウムが開かれた。筆者は 基質としての置換 phenyl acetate 類の, acetylcholinesterase による加水分解反応において 実験的にもとめた  $K_d$  と  $k_2$  の値に関する QSAR の解析について報告した。このシンポジウムの Proceeding は残念ながら刊行されなかったが 内容は 1971年のシンポジウムよりも 更に範囲が広がり QSAR が方法論として着実に定着しつつあることを実感させるものであった。そして シンポジウム終了後の席上で Paul Craig 博士より 1975年からは Gordon Research Conference の一つとして 採択されるよう手続きをとることが提案された。幸い 採択の件は 支障なく運び 現在にいたるまで 一年おきに “QSAR in Biology” のタイトルで開催が続いている。コンピューターの普及とコンピューター技術の発展とに伴って 1970年代の後半においても QSAR 研究の領域は拡大し種々の QSAR 的解析法の variation が創案され 多数の論文が 公表されるようになった。例えば Journal of Medicinal Chemistry の 76巻, (1976年)の5月号では, 正規掲載論文数 24のうち 実に9編が QSAR 関係の論文で占められているが その頃には それがとくに珍しいことではなかった。

### 構造活性相関懇話会の発足

筆者は 国外における 以上のような状況に対し 国内でも せめて勉強会的な会合の発足に向け action を起こすべきではないかと考えた. そして 構造活性相関研究会の前身である 構造活性相関懇話会の第一回シンポジウムを 1975 年(昭和 50 年) 京都で 旗揚げしたのであった. その後 構造活性相関懇話会は 毎年の構造活性相関シンポジウム開催の実働組織としての役割を果たすこととなる. すなわち 構造活性相関シンポジウムは 懇話会が実質的な“主催者”で 化学系の諸学会に共催をお願いするという形式をとっていた. 会員制度はとらず 同好・同学のメンバーが 委員あるいは幹事となり いわば ボランテイア グループとして活動していたのである. シンポジウムに加えて 講習会やドラッグデザインに関するシンポジウムを催すこともあった.

構造活性相関懇話会の誕生した 1975 年頃の 構造活性相関研究の“雰囲気”を伝える資料を紹介しよう. それは 構造活性相関懇話会の活動の一つとして 委員の方々に分担執筆をお願いし 構造活性相関懇話会編集として 1979 年初頭に南江堂 より刊行された **化学の領域 増刊 第 122 号 薬物の構造活性相関** <sup>3/4</sup> **ドラッグデザインと作用機作研究への指針** のまえがきである. 以下にその全文を転記する.

本増刊号は、医薬や農薬などの生理活性物質における構造活性相関研究方法、とくにめざましい発展をとげつつある定量的アプローチについて、その背景・理論・実例にわたり解説したものである。生理活性物質の構造活性相関には、すぐれた活性を示す物質のデザインと、活性物質の作用機作の解明とに対する指針を提供する一つ的手段として重要な意義が存在しているにもかかわらず、従来は、研究方法がまちまちで、定性的個別的研究例が多く、いわゆる“あと智恵”として現象の説明に用いることしかできないという“汚名”の着せられたことも屢々であった。約 15 年前、アメリカにおいて Hansch ら、および Free らは、ほぼ時をおなじくして、それぞれ異なった方向からのものではあったけれども、構造活性相関研究方法に 定量的数式的モデルをはじめ導入した。その後 定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship, 略して QSAR という) 研究法は、顕著な進歩をとげた。構造活性相関として扱われる対象も、同一系列の化合物群における特定の活性の大きさから、最近では、異なった特徴の活性を示す化合物群それぞれの構造因子による分類など飛躍的に拡がり、すでに得られた結果の蓄積も膨大なものになりつつある。蓄積された定量的結果の検討から、多くの経験則が帰納され、経験則を生かすことによって、逆に“先智恵”として 新しい構造の化合物の活性や作用機作を予測することも 場合によっては不可能ではないというのが最近の情勢である。このような進歩に対応して、アメリカにおいては、アメリカ化学会の農薬化学部会および医薬化学部会 それぞれにおけるシンポジウム(1971 年 および 1973 年)に引続き、1975 年からは 1 年おきにゴードン研究会議の一分科会として“QSAR in Biology” がとりあげられ 国際的規模の研究集会が開催されている。ヨーロッパにおいても、Praha (1973 年)、Suhl (東ドイツ, 1976 年)、Noordwijkerhout (オランダ, 1977 年)、Budapest (1979 年予定) におけるシンポジウムのように 東西を問わず活潑な研究交流が行なわれている。我が国においても、このような海外での動きに呼応するとともに、研究者の交流と情報交換のために設立されたのが、構造活性相関懇話会である。懇話会は 昭和 50 年 5 月 京都におけるシンポジウム以来 合計 5 回のシンポジウムを

大阪および東京で開催し、海外諸国における研究の紹介、国内における研究の発表と方法論の普及につとめて来た。構造活性相関懇話会のこのような活動を通じて生まれたのが、本増刊号である。構造活性相関の定量的方法論という性格上、極めて多彩な分野 すなわち 有機化学・物理化学・有機物理化学・分析化学・薬理学・薬剤学・生化学・生理学・推計学・情報理論・コンピュータ・ソフトウェアなどの境界領域としての特徴をもち、極めて多面的な基礎知識が要求される。したがって 懇話会委員各位に分担執筆をお願いした次第であるが、内容に若干の重複や不統一な点のあることに関しては、編集責任者である私から読者におわびしなくてはならない。将来 機会があれば、構造活性相関研究の実例を主体にした 続篇を編集することも考えている。終りに 本増刊号の出版について いろいろ御世話いただいた南江堂編集部 大友和彦氏、木村孝氏に厚く御礼申し上げる。

昭和 53 年 11 月 25 日 構造活性相関懇話会を代表して 藤田稔夫

本増刊号は 幸いにも好評で、第 1 刷は 完売し 第 2 刷が プラスチックカバーつき semi-hard 表紙の体裁で 1980 年 3 月に追加発行された。合わせて かなり多くの部数が販売されたと聞いている。本書の内容は 8 章からなる。各章のタイトルと著者は 以下のとおりである。

- |     |  |           |
|-----|--|-----------|
| 1.  | 構造活性相関の意義と役割                                 | 藤田稔夫      |
| 2.  | 定量的構造活性相関 (Hansch 法)                         |           |
| 2.1 | 序論   | 窪田種一      |
| 2.2 | 疎水性パラメータ                                     | 寺田 弘      |
| 2.3 | 電子的パラメータ                                     | 山川真透・窪田種一 |
| 2.4 | 立体的パラメータおよびその他のパラメータ                         | 山川真透・窪田種一 |
| 2.5 | 最近の進歩と実例                                     | 吉本昌文      |
| 3.  | 生体成分と薬物との相互作用                                | 寺田 弘      |
| 4.  | 量子化学の構造活性相関への応用                              |           |
| 4.1 | 構造活性相関における量子化学の応用                            | 永田親義      |
| 4.2 | 構造活性相関と量子薬理学                                 | 品川泰子・品川嘉也 |
| 5.  | パターン認識による構造活性相関                              | 森口郁生      |
| 6.  | 有機合成化学の立場からの構造活性相関 —<br>ピラゾール系鎮痛消炎薬のドラッグデザイン | 千田重男・浅尾哲次 |
| 7.  | 生物薬剤学への応用                                    | 鎌田 皎・山崎 勝 |
| 8.  | 薬物の吸収と分布に及ぼす構造上の要因                           | 進藤英世・駒井 亨 |

本増刊号は 残念ながら 絶版となっているが 内容的には 現在でも充分通用し 大いに参考になる総説が集録されている。なお 1982 年には **薬物の構造活性相関 第 2 集**  $\frac{3}{4}$  **ドラッグデザインと作用機作研究の実際** というタイトルで 懇話会編集による **化学の領域 増刊 第 136 号** が刊行された。



### 構造活性相関懇話会初期の活動

構造活性相関懇話会の初期のシンポジウム活動の概略をについて述べておこう。

第一回	昭和 50 年 5 月 10 日	京都・京都商工会議所ビル	参加者	65 名
	(当日 国鉄ストライキのため 東海道線・中部・関東方面の予定者 23 名 参加不可能)			
第二回	昭和 51 年 1 月 17 日	大阪・大阪科学技術センター	参加者	198 名
第三回	昭和 51 年 9 月 11 日	大阪・大阪科学技術センター	参加者	164 名
第四回	昭和 52 年 12 月 4 日	東京・薬学会館ホール	参加者	113 名
第五回	昭和 53 年 8 月 26 日	大阪・大阪科学技術センター	参加者	160 名
第六回	昭和 54 年 9 月 6~7 日	大阪・大阪科学技術センター	参加者	142 名
	(先に述べた 化学の領域 増刊 122 号をテキストとして 2 日にわたる講習会を行なう。)			
第七回	昭和 55 年 12 月 12 日	大阪・森下製薬大ホール	参加者	178 名
	(第七回から 講演を一般から公募することになる。午前~午後をとおしてシンポジウム。)			
第八回	昭和 56 年 10 月 8 日	東京・薬学会館ホール	参加者	219 名
第九回	昭和 57 年 11 月 25~26 日	豊橋・豊橋技術科学大学	参加者	172 名
	(第九回より 第十一回を除き 情報化学討論会と同時期に併催され現在にいたっている。)			

上に列挙した活動のうち 第十一回は Hansch 先生を招聘した記念シンポジウムで 依頼講演のみであった。昭和 60 年頃から Conformational analysis や Receptor mapping, さらに 酵素・受容体蛋白質の三次元 Modeling や Receptor-Ligand docking など color graphics を活用する新しい研究法の Structure-based Approach, そして Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) をはじめとする三次元 QSAR 法など 多彩な研究発表が シンポジウムに加わることになる。そして 従前の初期の QSAR は Classical QSAR とさえ呼ばれるようになって 現在にいたっているのである。そのような展開をみせた第十回以後のシンポジウム及び懇話会の活動については 構造活性相関研究の「近代的」展開に関する筆者の見解とともにいずれ稿をあらためて述べてみたい。

### 構造活性相関研究会への組織充実

筆者は 1992 年 京都大学を定年退職した。それを機会に 畏友にして親友である 徳島大学 寺田 弘教授に代表をひきうけて頂き 構造活性相関懇話会の Volunteer 的組織形態が一新されることとなった。すなわち 1993 年 (徳島大学での第 21 回) から 日本薬学会医薬化学部会に 従来から主催されていたメディシナルケミストリーシンポジウムに加え 構造活性相関シンポジウムを主催して頂くことになった。それとともに 1994 年度から 代表・副代表・常任幹事・幹事をおき 活動の実務を分担する体制がとられることとなる。そして 1995 年度には 構造活性相関懇話会の名称を 構造活性相関研究会と更め 従来からのシンポジウムの運営実動のほかに 定期的な講習会の開催、ホームページの開設, SAR NEWS の編集, アジア諸国の同学の組織との合同シンポジウムの支援

などが研究会の継続的活動として盛り込まれることになったのである。

#### おわりに

今年度から“刊行”される SAR NEWS に 構造活性相関研究会はどのようにして生まれ どのような活動をしてきたのかなどについて、いわば 構造活性相関研究会の“温故知新”とでもいったタイトルで 記事を書くようにとの依頼をうけ 駄文を弄してきた。独断的な個所や 誤謬 更には記憶違いの点があるかもしれない。それらについては お許しを願うことにして筆を擱く。最後に 本稿をまとめるにあたり 高橋由雅・宮川 恒・中川好秋の諸氏に 御助力頂いた。付記して感謝の意を表すものである。

## //// 研究紹介 ////

## 生物ゲノムにおける蛋白質自動モデリング法の開発

(北里大学薬学部生物分子設計学教室)

梅山秀明、海老沢計慶、岩館満雄

## 1. はじめに

現在、各種生物ゲノムの全遺伝子配列は、予想以上の速さで決定されつつある。今年2月には国際チームがヒトゲノムのドラフトシーケンスの解析を終え、その結果、ヒトの遺伝子総数は約31000種と推定されるなど、ヒトゲノムの全体像と特色が明らかとなった。今後は、生活習慣病の遺伝子の同定や、ヒトの発生・分化に関するメカニズムの解析などが加速化すると期待されている。一方、全遺伝子の解読が完了した後の重要な課題の一つは、遺伝子産物である蛋白質の立体構造決定と生物学的機能の解明である。図1には、生物ゲノムの機能予測を目指した蛋白質モデリングの大まかな流れを示した。

ゲノム (ORF)	アミノ酸配列による類縁蛋白質の検索 ( Protein Data Bank : PDB )	ホモロジーモデリング (FAMS)	機能予測 データベース化
--------------	--	----------------------	-----------------

図1 生物ゲノムの機能予測を目指した蛋白質モデリングの大まかな流れ

ゲノム上の遺伝子には、蛋白質に翻訳される**アミノ酸1次配列** (Open Reading Frame: ORF) ごとに名前がある。まず、各 ORF について、類似の配列を立体構造既知のデータベース (PDB) から検索する。配列間の類似性を調べるには種々の方法があるが、ここでは検索時に使用した配列間アライメントを、次の立体構造モデリングのときに利用する。つまり、アライメント上で一致するアミノ酸の座標は参照配列の座標を利用するのである。ここでは筆者らが開発した蛋白質自動モデリングシステム (**Full Automatic Modeling System: FAMS**, <http://physchem.pharm.kitasato-u.ac.jp>) を核に、**大腸菌及び枯草菌ゲノム**を対象とした大規模モデリングの方法論と成果<sup>1)</sup>について述べる。これは一昨年、NEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)プロジェクトの一環として、国立遺伝学研究所(西川教授ら)をはじめ、バイオ企業3社(味の素・東レ・三菱化学)、情報系企業2社(日本電気・三井情報開発)と共に行ったものである。

## 2. モデル生物における配列相同性解析

大腸菌と枯草菌(以下、E.coli, B.subと略)の各 ORF の総数は E.coli では 4289 個、B.sub では 4100 個であった。アミノ酸配列の相同性検索プログラムには、その高い検出感度のために評価の高い PSI-BLAST と高速検索性能を誇る FASTA を共に利用した。従来のモデリングでは、アミノ酸配列の相同性(いわゆるホモロジー、同一残基率)を指標に、構造予測の鋳型となる参照蛋白質を選択していたが、ホモロジーが 30%未満になると、参照構造の選択自体の間違いや配列間アライ

メントの信頼性の低下など、問題が生じることが経験的に知られている。そこで、大規模モデリングを行う際の方針としては、FASTAによる検索で、相同性の有意性に相当する e-value が 0.001 未満である部分をモデリング領域とすること、但し、同一残基率が 30 % 未満の場合は、アライメントの信頼性が下がるため、FASTAによるアライメントの他に、PSI-BLASTによるアライメントもモデリングに使用することとした。

### 3. 配列相同性解析の結果

表 1 は、E.coli の全 ORF について、PDB を対象に FASTA 及び PSI-BLAST で相同性検索を行った結果である。PSI-BLAST を使った場合には、e-value  $\leq$  0.001 である PSI-s の合計が示すように、39%

表 1 FASTA と PSI-BLAST で PDB と有意な相同性が観察された ORF の数 (E.coli の例)

	PSI-s	PSI-n	合計
FASTA-s	959	5	964 (22%)
FASTA-n	678	2647	3325 (88%)
合計	1637 (39%)	2652 (61%)	4289

注) 添字 s は e-value  $\leq$  0.001 で PDB と相同性がある ORF の数を示し、  
添字 n は それ以外 (最も低いペアでも e-value  $>$  0.001) を示す。

表 2 FASTA で有意な相同性があったペアの同一残基率の分布

相同性	100% - 90%	90% - 70%	70% - 50%	50% - 30%	30% - 0%	合計
<E.coli>	236 (235)	18 (18)	64 (64)	307 (306)	339 (336)	964 (959)
<B.sub>	27 (27)	33 (33)	90 (90)	387 (385)	296 (289)	833 (824)

括弧 ( ) 内は、そのうち PSI-BLAST でも同じペアが有意であったものの数。

の ORF で有意な相同性配列が検索できたのに対し、FASTA を使った場合には、22% の ORF でしか有意な相同性配列が見つからなかったことが分かる。この傾向は B.sub についても同様であった。また、FASTA でヒットしたペアの殆ど全てが PSI-BLAST でもヒットした。我々はその後の検討で、e-value  $\leq$  0.001 条件で PSI-BLAST により相同性配列が検索された場合には、十分モデリングが可能であることを確認しているが、ここでは大規模モデリングにおけるモデル構造の信頼性を損なわないために、PSI-BLAST のみでヒットしたペアは扱わないこととした。次に、モデリングに実際に用いた参照蛋白質 (FASTA で有意な相同性が検出されたもの) について、ホモロジー (同一残基率) の分布を調べた結果を表 2 に示す。この表からは、E.coli 及び B.sub とともに、モデリングした構造のほぼ 1/3 が 30% 以下の低ホモロジーであることがわかる。このことは、言い換えれば、ホモロジーが低い場合のモデリング精度がモデルデータベースの質を大きく左右することを意味している。

### 4. FAMS を用いた蛋白質自動モデリングの結果とモデル構造の評価

FAMS には元来、複数の参照蛋白質を検索し、それらの立体構造を複数組み合わせることで 3 次

元構造を構築する機能があるが、ここでは、ホモロジー30%以上ではFASTA、30%未満ではFASTA及びPSI-BLASTにより求められた1組のアライメントを使用してモデリングを行った。以下の流れは、C原子の生成 主鎖原子の構築 側鎖の構築となるが、これら各ステップごとに、シミュレーテッド・アニーリングによる構造リファインメントを行うことで、精度の良いモデルを効率的に生成することができる。詳しくは参考文献(2)を参照されたい。なお、ホモロジーが30%未満の場合は特に、配列間の相同性だけではなく立体構造の類似性も考慮して、側鎖構築用の参照構造を複数選択してモデリングに用いた。ここでのモデリング法の特徴の1つは、主鎖構築には(ループ等を除き)単一参照構造を用い、側鎖構築には相同性のある複数の参照構造を用いたことである。これは従来のマルチプル法に比べて、側鎖モデリングの質を落とすことなく、計算時間の短縮を実現できるため、全遺伝子産物のモデリングなど大規模なモデリングには有効であろう。

モデリングにより構築した蛋白質の立体構造の信頼性を評価することは重要な問題である。例えば、活性に関する実験データがある場合には、モデル構造の活性部位をグラフィックス上で観察し、活性残基の配向などを個々に検討することが可能であるが、大規模モデリングを行った場合には、一般的に立体構造の妥当性を評価できる基準が必要である。そこで、ここでは、遺伝研で開発された3D-1D法プログラムLIBRAを用いて、各モデル構造の標準化スコア(側鎖間相互作用+水和+局所構造+水素結合+反発の各スコアの和を1残基あたりに標準化した値)を計算した。この値はフォールディングの妥当性の1つの指標になるものと考えられ、負で大きい値ほど良い。

表3には、ホモロジー階層ごとのモデリング件数と標準化スコアの平均値及び標準偏差を示す。この結果からは、一般にホモロジーが高いほどスコアの平均値は良いこと、生物種間で比較した場合でも、ホモロジーの階層ごとの平均値がほぼ良く対応していること、従って、このスコアは構造評価の一般的な基準として役立ち得ること、ホモロジー30%以下では、E.coli, B.subいずれの場合も若干ではあるが、PSI-BLASTによるアライメントを用いたモデルの方がスコアが良いことなどが明らかとなった。なお、標準化スコアは-0.3程度であれば、立体構造的に妥当なモデルとして良いようである。

表3 LIBRAによるモデル構造の評価

E.coli	モデル 件数	標準化スコア		B.sub	モデル 件数	標準化スコア	
		平均値	標準偏差			平均値	標準偏差
FAMS90	236	-0.418	0.115	FAMS90	27	-0.391	0.120
FAMS70	15	-0.375	0.204	FAMS70	33	-0.367	0.167
FAMS50	62	-0.313	0.217	FAMS50	90	-0.386	0.098
FAMS30	328	-0.275	0.163	FAMS30	385	-0.302	0.128
FAMS(FASTA)	315	-0.171	0.157	FAMS(FASTA)	288	-0.191	0.116
(PSI-BLAST)	299	-0.178	0.164	(PSI-BLAST)	291	-0.195	0.131

以上、E.coli や B.sub など生物ゲノムの遺伝子産物を対象に、大規模モデリングを行う場合の方法論と結果について述べてきたが、これらはまだ緒についたばかりであり、今後ますます増加するゲノム情報を有効に活用するためには、様々なモデリングケースに対して、その個々に最適な条件を自動的に判別・選択し、立体構造を構築するようなプログラムの開発や改良が必要であろう。

#### 参考文献

- (1) 海老沢計慶、岩館満雄、梅山秀明ら、第 28 回 構造活性相関シンポジウム, 2000 年, 要旨 p222-
- (2) Ogata, K. and Umeyama, H. An automatic homology modeling method consisting of database searches and simulated annealing, J. Mol. Graphics Mod. 18, 258-272, (2000).

## //// 研究紹介 ////

---

## シンプルな解析を目指して

日本新薬（株） 丹羽 朋子

---

### 1. はじめに

分子軌道計算に、Huckel 法から ab initio まで色々な計算方法があるように、分子設計でも単純な方法から複雑な方法まで種々の解析方法がある。丁寧に解析すれば、それなりに精度が良い結果が得られる。しかしながら分子設計の宿命として、いくら良い解析でも、実験の後追い状態になれば有用性がなくなるので、時間のかかる複雑な解析方法は使いにくい。現実的には、例え多少粗削りのところがあっても、シンプルな解析方法が望ましい。またシンプルな方法の方が、本質を捉えやすいと言う利点もある。これまで半ば必要に迫られて、複雑な事象を出来るだけシンプルに解析できる方法を種々検討してきたので、その経緯をまとめた。

### 2. ペプチドの疎水性の解析

ペプチドの logP 値に関してはすでに詳細な解析が報告されており[1、2]、予測精度も良好であったが、医薬品として開発されているペプチドは非天然型のアミノ酸を含む場合も多く、もう少し簡単に多様な構造のペプチド誘導体の logP の計算が出来ないかと考えて検討を加えた。その結果、各アミノ酸の疎水性パラメータを定義することで、非天然型のアミノ酸を含めて、各アミノ酸の疎水性パラメータの和と Gly の補正項で予測可能なことが解った[3]。また、定義したアミノ酸の疎水性パラメータは、ペプチドの QSAR や蛋白質の熱安定性の解析にも利用できた。私自身は元々は厳密な解析が好みであったが、本解析はシンプルな解析に目を向ける転機となった。

### 3. $\beta$ -Sheet Propensity の解析

ペプチドの logP が計算できるようになったので、当時論文発表されていた生理活性ペプチドの活性データを片端から QSAR 解析を行って検証した。解析対象の生理活性ペプチドのターゲット蛋白質の X 線結晶構造が入手可能な場合は、QSAR の解析結果と X 線の構造との比較を行った。その時に、活性部位の構造が  $\beta$ -sheet である場合には、アミノ酸側鎖の疎水性でも立体効果でも説明しきれないファクターがある印象を受けた。そこで、アミノ酸の  $\beta$ -Sheet Propensity を解析したところ、主鎖の炭素の NMR のケミカルシフトと相関関係があることが解った[4]。これは主鎖部分の水素結合性能が  $\beta$ -Sheet Propensity に関与していることを示している。活性を解析する場合には、アミノ酸の側鎖に目が行き勝ちであるが、主鎖も重要であることが分かったのは興味深かった。また、蛋白の構造は回りのアミノ酸の影響を強く受けていると考え勝ちであるが、案外簡単に解析できて驚いた例である。

#### 4 . ニューラルネットワークの利用に向けて

ある穴埋め問題で遺伝アルゴリズムのプログラムを入手して使ってみたところ、簡単な割には上手く行ったのが、食わず嫌いだったニューラルネットワーク等の人工知能に取り組むきっかけとなった。ニューラルネットワークは、量子化学に比べたら理論は簡単で、理解するのはそれほど大変ではない。しかし、バックプロパゲーションで訓練を行うには、学習パラメータを与える必要があり、訓練に時間もかかる[5]。もう少し迅速に計算できる方法を探したところ、確率密度関数を用いた、一般回帰ニューラルネットワーク(General Regression Neural Network, GRNN)[6]と確率的ニューラルネットワーク(Probabilistic Neural Network, PNN)[7]が目的に沿っていることが解った。GRNNは回帰問題に、PNNは識別問題に対応しており、通常のニューラルネットワークでは、隠れ層がシグモイド関数になっているのに対し、GRNNやPNNではガウス関数になっている。またGRNNやPNNでは、ネットワークの構造が入力データで一義的に決まり、どのネットワーク構造が最適かを検討する必要がないので、多くの場合即日に解析結果が得られるのは利点である。

#### 5 . 簡単な構造記述子を求めて

GRNN、PNNを利用したところ、なかなか便利であったが、入力記述子の数が多いと訓練に時間がかかったり、上手く行かない場合があることが解った。そこで、分子の構造を簡単に表す記述子がないかと検討したところ、一般的な化学式をもう少し丁寧にしたものが便利そうだったので、各原子を細分類して記述子を定義してみた。出来上がった記述子セットを見ていると、それは殆ど分子力場計算で力場パラメータを定義するのに使用している原子タイプと同じものであった。考えてみれば、構造解析に使用している原子タイプが、化合物の構造情報を表すのに適していることは自明である。この原子タイプを用いて色々な解析を行ったところ、結合情報を加えると精度が良くなることが分かったので、現在は原子タイプと結合タイプを合わせた記述子を使用している。これらの記述子は2次元構造情報から直接計算できるので、化合物数が多いときに特に便利である。

#### 6 . ニューラルネットワークの利用例

1) 医薬品としての有効性を出すためには、まず薬物が吸収されることが必要である。薬物の腸管吸収と、Polar Surface Area(PSA、水素結合性原子の表面積の和)の間に相関があることが指摘されており、吸収予測には水素結合性の原子の表面積が用いられるケースが多い。表面積情報では吸収改善のための構造展開が検討しにくいので、原子レベルまでの情報を含んだもう少し詳しい予測方法はないかと考えて、GRNNで検討したところ、原子タイプの記述子をさらに簡略化した記述子と、化合物の構造や揺らぎに関連した記述子で予測できた[8]。

2) 化合物が薬らしい構造特徴(Druglikeness)を備えているかどうかの識別が出来れば、コンビケムのライブラリー設計やスクリーニング化合物の選定に役立つ。Druglikenessのニューラルネットワークを用いた識別に関しては、優れた論文が既に発表されていたが、何れもかなりの手間がかかる方法であった。そこで、もう少しシンプルな方法が適用できないかと考えて、PNNと原子



タイプの記述子を用いて解析したところ、良好に Druglikeness を識別出来た。この方法は、例えば中枢性作用をもつ化合物と持たない化合物の識別にも適応できる[9]。

3) Druglikeness の解析では、化合物が Druglike であるか否かを識別したが、PNN はマルチカテゴリの識別にも対応しているので、種々の薬効を持つ化合物からなるデータセットを用いて PNN で解析し、正しい薬効に識別されるかを検討した。7 種類の異なる薬効を持つ化合物のデータセットを用いた場合には良好に識別できた。一度に識別できる薬効の数には限界があるが、例えば活性未知の化合物から薬効を推定する、あるいは開発中の化合物の持ち得る薬効を調べる時に役立つと考えられる。

## 7. 今後の予定

シンプルにかつ迅速な解析と言う方針は今後も大きくは変わらないが、ニューラルネットワークは、解析結果は良好であっても、中身がブラックボックスで理解しづらい。そこで、解析結果が理解しやすい決定木(C4.5)[5]を試してみたところ、複雑なテーマでも結構良好に取り扱える例が出てきるので、今後は決定木(C4.5)を用いて、理解しやすい解析にも注力していきたい。またニューラルネットワークに代わる方法として注目されている Support Vector Machine の様な新しい解析方法も種々開発されている。現在は入手可能なデータの氷山の一角しか解析できていないので、色々な解析方法も試して、解析の幅を広げたい。

## 参考文献

1. Akamatsu M, Katayama T, Kishimoto D, Kurokawa Y, Shibata H, Ueno T, Fujita T, J Pharm Sci., 1994, 83, 1026-33.
2. Akamatsu M, Fujita T, J Pharm Sci., 1992, 81, 164-74.
3. Sotomatsu-Niwa T, Ogino A, THEOCHEM, 1997, 392, 43-54.
4. Niwa T, Ogino, A, THEOCHEM, 1997, 419, 155-160.
5. マイケル J. A. ベリー他、「データマイニング手法」、1999、海文堂。
6. Specht, D.F. IEEE Transactions on Neural Networks, 1991, 2, 568-576.
7. Speckt, D.F. Neural Networks, 1990, 3, 109-118.
8. 丹羽、第 26 回構造活性相関シンポジウム要旨集、1999。
9. 丹羽、第 27 回構造活性相関シンポジウム要旨集、2000。

## //// お知らせ ////

**第 29 回構造活性相関シンポジウム/プログラム**

[ 長井記念ホール ] 特別講演, 招待講演, 一般講演

**第 1 日 (11 月 7 日)**

座長 藤田稔夫 (13:00 ~ 13:50)

JK01 [ 特別講演 ] 構造活性相関と SF 物語 (徳島大薬) 寺田 弘

座長 相田美砂子 (13:50 ~ 14:40)

JK02 [ 特別講演 ] 私の構造活性相関 (お茶の水女子大理) 細矢 治夫

座長 藤原 徹 (14:50 ~ 15:20)

JK03 ニューラルネットワークを用いた構造活性相関 (産業技術総研) 長嶋 雲兵

JK04 有向グラフを用いた水クラスターの安定構造の数え上げ (広島大院理) 三宅 敏子, 相田 美砂子

座長 高木達也 (15:20 ~ 15:50)

JK05 Hopfield ニューラルネットワークを用いた分子構造重ね合わせ手法 (豊橋技科大) 荒川 正幹, 船津 公人

JK06 Challenge における化学物質による発ガン性の予測 (関西学院大) 岡田 孝

座長 篠原康雄 (15:50 ~ 16:20)

JK07 成長型薬物催奇形性情報コミュニティの構築 (徳島大薬) 山内 あい子, 石井 真吾, 木原 勝, 中馬 寛, 寺田 弘

JK08 セファランチンの立体構造と非フェノール型ラジカル消去活性 (徳島大薬, 徳島大工, 化研生薬) 後藤 了, 小暮

健太郎, 安部 一豊, 堀 均, 中馬 寛, 赤須 通範, 寺田 弘

座長 石黒正路 (16:20 ~ 17:00)

JK09 [ 招待講演 ] 「タンパク質・阻害剤の会合過程 &amp; 脂質 2 重層膜の動的物性の解析」 - 創薬手法の開発に向けて (大正製薬) 北村 一泰

**第 2 日 (11 月 8 日)**

座長 赤松美紀 (8:50 ~ ~ 9:20)

K01 連続フロー分析法 (流量比法) に基づく分配係数の測定 (徳島大薬) 橋 貴寛, 山本 優子, 田中 秀治, 中馬 寛

K02 超高速分子計算を用いる生体関連分子の活性・機能予測システム (2) - HIV-プロテアーゼ阻害剤の解析への応用 (I)

(富士総研, 日本たばこ, 産業技術総研, 九大, 徳島大薬) 稲垣 祐一郎, 馮 誠, 大谷 泰昭, 岡島 伸之, 長島 雲兵,

村上 和彰, 中馬 寛

座長 宮本秀一 (9:20 ~ 10:00)

K03 ピラジン類縁体の構造・電子状態とにおいとの関係 (日本たばこ中央研, 横浜国大工) 島崎 和子, 井上 貴詞, 志

方 比呂基, 榊原 和久

K04\* 二次元, 及び三次元分子記述子を用いた 7 種類の QSAR 法をドーパミン D1 アンタゴニストに適用した結果の比較研

究 (サイビジョン社, 東ナザレ大, バージニア州立大) ジョセフ・ボタノ, ローウェル・ホール, レモント・キール

座長 淀 光昭 (10:15 ~ 11:20)

K05 NMR と分子動力学計算による構造解析に基づいた miniANP のアナログデザイン (サントリー生物有機科学研, サント

リー生物医学研, 阪大タンパク質研) 菅瀬 謙治, 小山 嘉晃, 北野 勝彦, 岩下 孝, 藤原 敏道, 阿久津 秀雄, 石黒 正

路

K06\* アセチルコリンエステレ - スの負電荷をもつ部位である ASP 72 および TRP 84 とその阻害剤であるリバスティグ

ミンの 4 級アンモニウム部位との間の結合のエネルギー - 解析 (分子研) 藤田 忠男

K07\* 分子動力学法による立体配座集団のサンプリングと 3 次元データベース検索法を用いたヒト血清アルブミンに対す

るキラルな薬物の結合様式の決定 (北里大薬) 山乙 教之, 松下 泰雄, 広野 修一

座長 藤原英明 (11:20 ~ 12:00)

K08 [ 招待講演 ] ポストゲノムシーケンスにおける NMR の役割 (東大院薬) 嶋田 一夫

[ 蔵本会館 2F ] ポスターセッション (13:00 ~ 14:20)

KP01 分配係数 log P の非経験的予測 (徳島大薬) 森 充史, 田中 秀治, 中馬 寛

KP02 体積比変化を利用したフラスコ振とう法による分配係数の測定 (徳島大薬) 山本 優子, 有塚 桐子, 田中 秀治,

中馬 寛

KP03 連続フロー分析法によるフェノール置換体の分配係数の測定 (徳島大薬) 有塚 桐子, 橋 貴寛, 田中 秀治, 中馬

寛

KP04 超高速分子計算を用いる生体関連分子の活性・機能予測システム (3) - HIV-プロテアーゼ阻害剤の解析への応用 (II)

(富士総研, 日本たばこ, 産業技術総研, 九大, 徳島大薬) 馮 誠, 稲垣 祐一郎, 大谷 泰昭, 岡島 伸之, 長島 雲兵,

村上 和彰, 中馬 寛

KP05 Modal Fingerprint による複数の活性分子からの情報抽出と Virtual Screening への応用 (大正製薬) 小田 晃司,

山野辺 進, 高岡 雄司, 北村 一泰

KP06 糖脂質アナログの構造とレクチンとの相互作用 (野口研, 立命館大理工) 佐藤 玲子, 戸潤 一孔, 畦布 康朗, 民

秋 均

KP07 受容体 P450 構造に基づいたアゾール系殺菌剤の構造活性相関 ~ チトクローム P450 14a-デメチラーゼ (Cyp51)

のホモロジー検索 ~ (呉羽化学, 徳島大薬) 須藤 敬一, 菊池 真美, 伊藤 篤史, 熊沢 智, 中馬 寛

KP08 ステロイド受容体リガンド結合ドメインにおいて高度に保存されているアミノ酸残基 (農業生物資源研) 前田 美紀

KP09 TFS 法を用いた価電子分布特性スペクトルと構造類似性評価 (豊橋技科大) 及部 健一, 高橋 由雅

KP10 環境ホルモン；エストロゲン様化合物の構造活性相関に関する理論的研究（立教大理，国立医薬品食品衛生研，産業技術総研） 山岸 賢司，常盤 広明，中野 達也，長嶋 雲兵  
 KP11 Q T延長作用を有する Dofetilide 類縁化合物の CoMFA 解析（北里大薬） 中込 泉，広野 修一

（14:55～16:15）

KP12 ニューラルネットワーク法による脂肪族ハロゲン化物の変異原性の予測（産業医学総研，日本バイオアッセイ研究会） 猿渡 雄彦，中西 良文，松島 泰次郎  
 KP13 立体配座解析および分子重ね合わせ法によるトランスポーター “cMOAT/MRP2” に対するリガンド化合物の共通三次元構造特徴の抽出（北里大院薬） 今井 梨恵，広野 修一  
 KP14 植物性プランクトンの生長に対するアニリン類の生態毒性（東北薬大） 遠藤 勝也，青田 祐子  
 KP15 CASP4 における北里大グループによるモデリング結果（北里大薬） 海老沢 計慶，岩館 満雄，森 理江，栗原 庸次，竹田-志鷹 真由子，梅山 秀明  
 KP16 細胞溶解毒素インターメディリンシンのヒト細胞認識機構解析：膜結合領域によるヒト細胞の特異的認識（徳島大工，名大院生命農学，徳島文理大） 大倉 一人，大和 美紀，佐藤 康隆，小川 太郎，津下 英明，勝沼 信彦，高麗 寛紀，長宗 秀明  
 KP17 ヒト血清アルブミンに対する Warfarin の結合配座決定と複合体モデルの構築（北里大薬） 松下 泰雄，道券 孝子，広野 修一  
 KP18 ヒト血清アルブミンに対する tamoxifene の結合配座決定と複合体モデルの構築（北里大薬） 道券 孝子，松下 泰雄，広野 修一  
 KP19 分子重ね合わせ法の開発（医薬分子設計研） 野中 はるみ，富岡 伸夫，板井 昭子  
 KP20 アレルギー活性糖鎖の溶液中におけるコンフォメーション解析（東和太工，福山大工，日本電子データム，日本電子，広島大工）加藤 祐子，太田 雅也，宗像 達夫，藤原 正子，藤井 直之，重田 征子，松浦 史登  
 KP21 フラグメント MO 法を用いた核内受容体とリガンドとの結合エネルギーの理論予測（富士総研，国立医薬品食品衛生研） 福澤 薫，中野 達也，中田 琴子，神沼 二真，宮田 直樹

[大塚講堂] 特別講演

座長 寺田 弘（16:30～17:30）

JK10 [特別講演] 直線自由エネルギー関係則はどこまで成立するか（九大名誉）都野 雄甫

座長 時田 澄男（17:30～18:30）

JK11 [特別講演] IT時代の量子化学（大阪市大名譽）西本 吉助

第3日（11月9日）

座長 清水 良（8:30～9:35）

K09 抗変異性を有するベンザルアセトン誘導体の定量的構造活性相関（神戸薬大，京大院農） 山上 知佐子，本橋 範子，赤松 美紀

K10\* 昆虫培養細胞系を用いた脱皮ホルモンアゴニストの定量的構造活性相関（京大院農） 水口 智江可，岸川 英敏，高橋 かおる，中川 好秋

K11\* 受容体 P450 構造に基づいたアゾール系殺菌剤の構造活性相関 - 受容体の 3D モデリングとメトコナゾールとの相互作用 -（呉羽化学，徳島大薬） 菊池 真美，須藤 敬一，伊藤 篤史，熊沢 智，中馬 寛

座長 中馬 寛（9:35～10:15）

K12 [招待講演] 分子認識糖鎖リガンドミミックとその応用（塩野義製薬）近藤 裕郷

座長 中山 章（10:25～10:55）

K13 ニューラルネットワークを用いた薬効の自動識別（日本新薬創薬研）丹羽 朋子

K14 構造類似性を基礎とした化学物質の毒性予測のシステム化に関する研究（豊橋技科大） 石原 由一朗，高橋 由雅

座長 岡島 伸之（10:55～11:35）

K15\* オリゴペプチドおよび関連化合物の構造と細胞透過性の関係（京大院農） 阿野 理恵子，木村 幸敬，島 元啓，松野 隆一，赤松 美紀

K16 計算化学パラメータを用いた情報化学的手法による反応性予測の試み（第一製薬製薬技術研，山口大工，豊橋技科大工） 岡野 克彦，佐藤 耕司，宮寺 彰彦，堀 憲次，船津 公人

座長 高橋 由雅（11:35～12:25）

K17\* FUGUE による微生物ゲノム由来仮説蛋白質のアノテーション（ケンブリッジ大，田辺製薬創薬研） 白井 宏樹，トム・ブランデル，水口 賢司

K18\* G タンパク質結合受容体 (GPCR) のモデリングデータベース（北里大薬） 岩館 満雄，川北 栄継，梅山 秀明

座長 梅山 秀明（13:30～14:10）

K19 [招待講演] 細胞のコンピュータシミュレーション（慶応大） 富田 勝

座長 広野 修一（14:10～14:50）

K20 [招待講演] マイクロ・ナノチップテクノロジー - ポスト・ゲノムシーケンズ時代の次世代ゲノム・プロテオーム解析技術 -（徳島大薬） 馬場 嘉信

座長 有国 尚（15:00～16:30）

特別企画：インシリコバイオロジーセッション

## 構造活性相関研究会について

### 沿革と趣旨

本研究会は構造活性相関懇話会として、1975年5月 京都において第1回シンポジウムを開いたのが始まりである。1975年度は2回のシンポジウムを開催し、以降1978年までは依頼講演4～5件、半日の簡素な形式であった。1980年より一般講演を募集し、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開かれるようになった。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。1994年より構造活性相関懇話会の名称を同研究会と改め、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している。

1975年当時、関係する領域における科学技術のめざましい発展にともなって、医農薬を含む生理活性物質の構造活性相関と分子設計に対する新しい方法論が国内外に台頭してきた。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、海外諸国における研究の紹介、および国内における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。以来、懇話会として**構造活性相関シンポジウム**の実行支援のほか、南江堂より、化学の領域 増刊122号：薬物の構造活性相関（ドラッグデザインと作用機作研究への指針）、および同増刊136号：同第二集（ドラッグデザインと作用機作研究の実際）をそれぞれ1979年と1982年に編集、出版するとともに、構造活性相関講習会を開催するなど設立の趣旨に応じた活動を進めている。

### 編集後記

構造活性相関研究会は懇話会としての発足以来、同志の手弁当による集まりとして運営されて来た。そこには形にとらわれない自由闊達な学術活動の場があり、農・薬・理・工・医の広い分野から、また、大学・公的研究機関・企業等の種々の立場からの参画があり、現在の隆盛を支えている。このような相関領域（境界領域）の発展を持続し、研究の進歩と社会への成果の還元を促進するためには、グループとしての情報誌の充実が急務である。この点を折りに触れて提案していたが、この度、構造活性相関研究会の常任幹事並びに幹事の方々のご協力により、SAR Newsとして発刊の運びとなった。当面は年2回の発行を目標に新世紀と共に新たな船出をすることとなった。

本号では創刊を記念して、代表幹事の寺田先生より構造活性相関をとり巻く最近の情勢を、国内、アジア、世界の観点から展望する原稿をいただき、本研究会の生みの親である藤田稔夫先生から、懇話会発足前後の状況に遡ってQSAR事情を振り返った貴重な原稿をいただくことが出来た。また、研究紹介としては、最近のヒトゲノム解析ブームにかなった話題を梅山先生と丹羽朋子氏より提供していただいた。

今後の本誌への皆さんの御理解と御協力を願うと共に、本研究会の一層の発展を祈りたい。

(藤原 英明)

SAR News No.1 平成13年10月1日

発行：構造活性相関研究会（代表幹事：寺田 弘）

SAR News 編集委員会

（委員長）藤原英明

石黒正路

黒木保久

高橋由雅

淀 光昭

\* 本誌の全ての記事、図表等の無断複写・転載を禁じます。

< 問合せ先： [sar-news-admin@mis.tutkie.tut.ac.jp](mailto:sar-news-admin@mis.tutkie.tut.ac.jp) >