



構造活性相関部会・ニュースレター <1 October 2005>

# SAR News No.9

---

## 「目次」

---

### /// Perspective/Retrospective ///

NMR スクリーニングと Fragment-based Drug Discovery 黒木 保久 … 2

### /// Cutting Edge ///

ヒドロキシベンザルアセトン類の抗酸化活性の QSAR

Classical QSAR, Quantum Chemical QSAR および CoMFA

山上知佐子 … 7

### /// Activities ///

#### < 報告 >

- ・ 構造活性フォーラム 2005 高木 達也 … 1 2
- ・ SAR Promotion Award 設立のお知らせ 赤松 美紀 … 1 3

#### < 会告 >

- ・ 第 33 回 構造活性相関シンポジウム プログラム … 1 4
  - ・ 酵素阻害剤創製のための Bio-Chemo-Informatics … 1 8
-

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

## NMR スクリーニングと Fragment-based Lead Discovery

Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 黒木 保久

### 1. はじめに

NMR スクリーニングとは簡潔に言えば、核磁気共鳴スペクトル (NMR) を利用した化合物評価方法のことである。大きくは、相互作用する化合物を検出する Ligand-detected NMR と、標的蛋白質を測定する Protein-detected NMR の2つに分類される。Vertex Pharmaceuticals 社の Lepre らが発表した "The SHAPE strategy" [1] は Ligand-detected NMR のことで、Abbott Laboratories 社の Fesik らが発表した "SAR by NMR" [2] は Protein-detected NMR を指す。彼らの発表後、多くの研究者によって様々な工夫が施され、今や Fragment-based Lead Discovery を行うための重要な創薬手段の1つとして認知されている [3]。

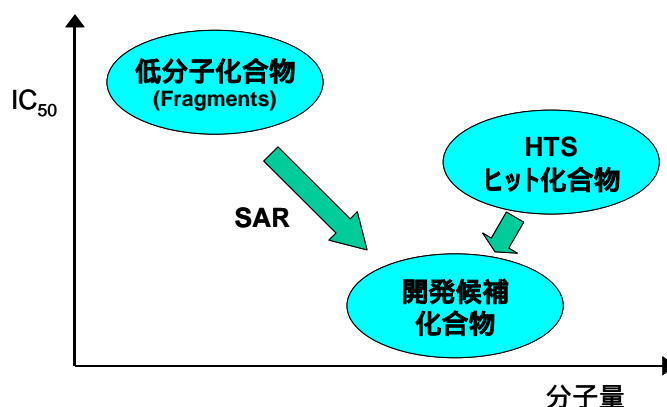
### 2. Fragment-based Lead Discovery は構造活性相関の有用性を再認識させた

右図は化合物の分子量と薬理活性の関係を模式的に示したものである。

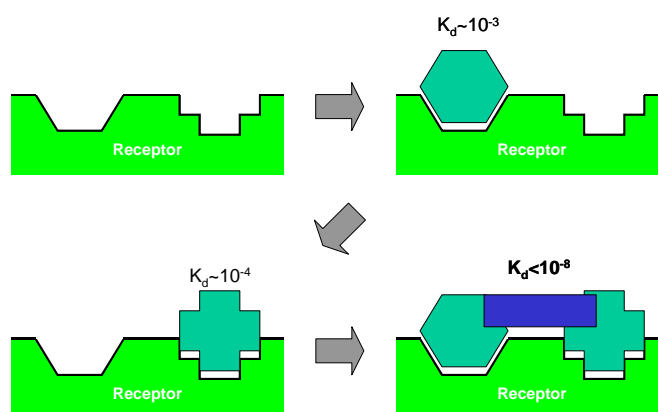
High-Throughput Screening (HTS) はリード化合物を探索する良いスクリーニング方法ではあったが、幾つかの問題点もあった。a) 結果の良し悪しは、スクリーニングする化合物数と構造の多様性に依存した。そのため多様性に富んだ化合物を数多く合成したり購入

する必要があり、高額の研究コストを要した。また多様性 (diversity) と複雑さ (complexity) を混同し、化合物を無用に複雑化したことで更にヒット率を下げるケースも多々見られた [4]。b) アッセイの質の問題も指摘された。即ちスピードを求めると正確さは低下し、正確さを求めるとスピードは落ちた。そして生物データの不正確さは構造活性相関に相応しくないことは申すまでもない。c) ヒット化合物も4つに3つぐらいの割合でドロップアウトした。ヒット化合物は当初から分子量が中程度で複雑な構造な場合が多く、分子量をそのままか削る方向で活性を高めていくことは創薬化学者に多大な苦勞を強いた。

近年、薬理活性は弱くても低分子化合物 (Fragments と呼称されているが、Scaffolds や Needles といった薬理活性に重要な母核の同義) をリード化合物として探索する Fragment-based Lead



Discovery が注目を浴びている。メリットは、a) 低分子化合物 (MW=100~250) に絞っているため、化合物数は多くて1万~5万化合物で済む。b) 幾つかの構造の異なる低分子化合物をつなげて更に高活性な化合物をデザインすることも可能である。(右図参照) c) 低分子リード化合物は Hansch-Fujita 法による



QSAR、Pharmacophore モデルの構築、EMIL [5] による構造展開、など最適化がやり易い。かくして Fragment-based Lead Discovery は構造活性相関の有用性を再認識させてくれた。しかしこの欠点として薬理活性の弱い (10 $\mu$ M-mM range) 化合物はスクリーニングが容易ではない。

### 3. NMR スクリーニングは Fragment-based Lead 評価方法の1つ

Fragment-based Lead の評価方法として、下記に5つの代表的な評価方法を挙げる。

- 高濃度 HTS 法 (High-concentration screening = HCS)
- 表面プラズモン共鳴法 (Surface Plasmon Resonance = SPR)
- NMR スクリーニング法
- 液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法 (LC/MS/MS)
- X 線結晶構造解析スクリーニング法

#### 3-1) 高濃度 HTS 法 (HCS)

HCS は単に高濃度でスクリーニングを通常の生化学アッセイで行う方法である。しかし標的蛋白質との非選択的相互作用に基づく擬陽性と化合物の溶解性に基づく擬陰性が多く見られる問題がある。そこで Plexxikon 社は溶解性の高い低分子化合物(Fragments)を選択することにより、約 200 $\mu$ M 濃度でスクリーニングした。予期される擬陽性は X 線結晶構造解析を行い薬物レセプター立体構造を同定することにより控除した [6]。X 線結晶構造解析の結果から Pharmacophore モデルを作成することも可能で良い手法ではあったが、手間とコストがかかる欠点がある。Plexxikon 社のアプローチは後述する X 線結晶構造解析スクリーニング法に通じている。

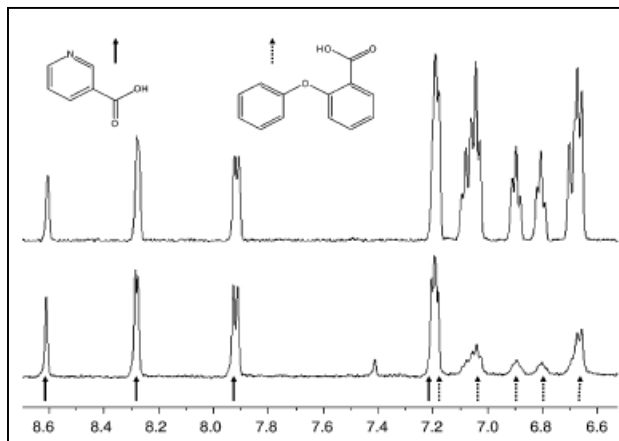
#### 3-2) 表面プラズモン共鳴法 (SPR)

SPR はピアコア (Biacore) を用いて、センサーチップ上に固定した蛋白質に薬物を流し、相互作用を光学的に検出する方法である [7]。古い機種では比較的大きな分子しか検出できなかったけれども、今では低分子も検出できるように改良されている。擬陽性 (ターゲット蛋白質との非選択的相互作用や検出器が読み違いするため) の問題はあため敬遠する研究者もいるが、実際にス

クリーニング結果を見ると擬陽性の頻度は HCS ほどでもなく有用な評価方法である。

### 3-3) NMR スクリーニング法

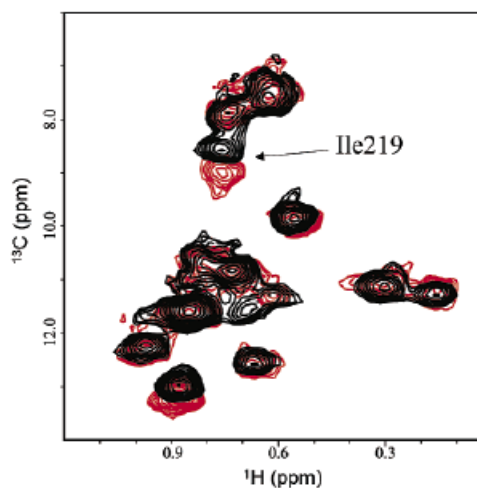
相互作用する薬剤を検出する Ligand-detected NMR と、標的蛋白質を測定する Protein-detected NMR では方法が異なる。Ligand-detected NMR は  $^1\text{H}$  もしくは  $^{19}\text{F}$ -NMR で評価化合物のピークを測定する [8]。蛋白質と相互作用していない化合物は蛋白質非存在下のピークと同じだが、レセプターと結合している化合物は遮蔽効果によるブロードニングを起こしピークが小さくなる。前図にその一例を示す。



相互作用していないニコチン酸は蛋白質投与前（上段ピーク）と投与後（下段）で変化は見られないが、結合している 2-フェノキシ安息香酸ではブロードニングを起こしピークが小さくなっている [9]。

この方法の利点は、a) 非選択的相互作用による擬陽性や化合物難溶性による擬陰性がないこと、b) 複数化合物の混合系でもスクリーニングできることが挙げられる。1日に評価できる化合物数は通常 50~500 化合物/台と、それほど処理能力は高くない。

一方、Protein-detected NMR は  $^1\text{H}/^{15}\text{N}$  もしくは  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  の 2 次元 NMR でラベルされたターゲット蛋白質のピークを測定する [10]。右図はその一例である。リガンドの添加前（黒ピーク）と添加後（赤ピーク）を比較すると、化合物と相互作用していない蛋白質アミノ酸残基のピークは化合物添加前のピークと同じケミカルシフトだが、化合物と相互作用しているアミノ酸残基 (Ile219) はケミカルシフトが有意に変化している [11]。



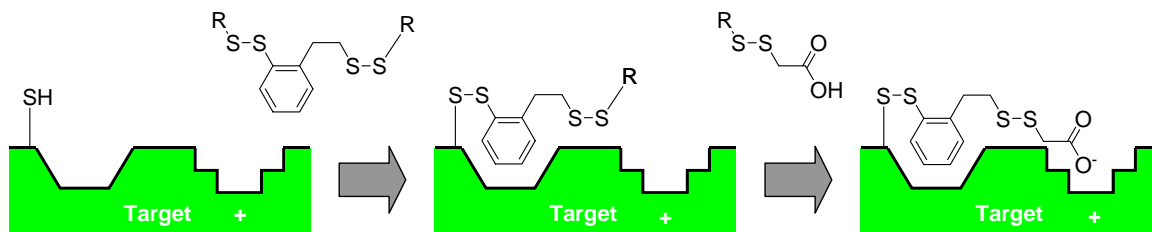
この方法の利点は、a) 非選択的相互作用による擬陽性や化合物難溶性による擬陰性がないことと、b) リガンドとレセプターの結合様式が推定できることである。また 1日に評価できる化合物数も >1000 化合物/台と Ligand-detected NMR より多く測定できる。しかし短所としてラベルされた蛋白質を別途調製する必要があり、スクリーニングに要する蛋白質の量も Ligand-detected NMR より多く必要とする。以前は 35kDa までの蛋白質しか測定できなかったが、現在では高分解能 NMR (800-900 MHz) と TROSY 法を組み合わせることにより 100kDa まで測定できるようになった。Protein-detected NMR (SAR by NMR) は、Combinature Biopharm 社が Abbott Laboratories 社より技術

に関する全世界のライセンスを譲り受け、NMR スクリーニングを受託している。

### 3-4) 液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法 (LC/MS/MS)

標的蛋白質に結合した化合物を質量分析器で検出する方法だが、これにも色々な手法がある。例えば Sunesis 社の Tethering 法は、低分子化合物(Fragments)を S-S 共有結合でつなぐ手法で反応させ、S-S 結合切断後に LC/MS/MS で化合物を検出する方法である。(下図参照)しかし Tethering 法では標的蛋白質の活性部位近傍にシステイン残基があることが必須であった。また測定濃度は 20-50 $\mu$ M と通常の生化学アッセイと比べてそれほど高濃度を検出できる評価系ではない。それは高濃度になると擬陽性(標的蛋白質との非選択的相互作用や検出器が読み違いするため)と擬陰性(化合物の溶解性のため)の問題があったからである。

一方、NeoGenesis 社(2005年1月に Schering-Plough 社が買収)の ALIS という方法は実用的であった。この方法は元々 Chiron 社が考えた手法で、ペプチドを低分子化合物に変えただけである。



まず標的蛋白質と数千の化合物混合物を溶液中で混ぜ、HPLC でフリー蛋白質とリガンドが結合した蛋白質を分離する。リガンドが結合した蛋白質は有機溶媒を加えて、リガンドと蛋白質に乖離させる。最後に LC/MS/MS で乖離したリガンドの構造を決定するというものである。しかし彼らは Fragment-based Lead の評価方法としてではなく、分子量 550 以下の化合物をスクリーニングする一般的な HTS と同じ使い方しかしていなかった。その後 ISIS Pharmaceuticals 社の Swayze らにより Fragment-based Lead の評価方法として応用され、"SAR by MS" と呼称されている [12]。

### 3-5) X 線結晶構造解析スクリーニング法

High Throughput X-ray Crystallography という技術と掛け合わせて X 線結晶構造解析で結合する低分子化合物を探索し化合物の結合様式などを評価する方法である。Astex Therapeutics 社の Jhoti らは 300 余りの低分子化合物 (MW=100-250) を X 線スクリーニングし MAP キナーゼなどの阻害剤を見い出している [13]。得られた結果は Structure-based drug design に応用できる利点がある反面、スクリーニングに多くの蛋白質を要するなど手間とコストの掛かる上、結晶しやすさの観点から全ての蛋白質に応用できる訳ではない。

## 4. 今後は NMR スクリーニングのスピードがポイント

小職は 2000 年の ACS 年会で Vertex Pharmaceuticals 社の Lepre 氏の講演に感化され、自ら阻害剤

と標的蛋白質との相互作用を NMR で測定したことがある。当時学会で同席した岩間氏(萬有製薬)や竹ノ内氏(帝人)と同手法の創薬における有用性について絶賛したことを今でも鮮明に記憶している。それから5年後、幸運にも Lepre 氏と面談し同社の NMR 研究施設を見学させて頂く機会に恵まれた(CIL社は安定同位体の分野で世界のトップメーカーで、NMRを利用している企業や大学の研究者とコネクションがある)。彼らは独自の装置を使って、NMRスクリーニングの自動化を行っていた。また昨年 Tecan 社から NMRスクリーニングの自動測定装置が発売され、AstraZeneca社が導入している。以前小職が試みた際は手作業で測定したため、1日にわずか数検体しか測定できずスクリーニングに応用できなかった苦い記憶から、測定自動化によるスピードアップが応用するためのポイントとなると思われる。また現在ではラベルされた蛋白質の合成も、小麦胚芽無細胞合成系や、高効率<sup>15</sup>N,<sup>13</sup>C,D-ラベル培地(Bioexpress<sup>R</sup>)を利用することによりハイスループットで調製できるようになっている。

最後に Pharmacogenetics (PGx)により多くの創薬ターゲットと”decision-making”できるバイオマーカーが見つかってきている。10年前とは異なり、活性が弱くてもバイオマーカーの動きを追うことにより、比較的容易に作業仮説の証明(proof-of-concept)ができるようになった。こういった背景も Fragment-based Lead Discovery が盛んに行われるようになった理由と思われる。HTS、NMR、LC/MS/MS、SPR、X線結晶構造解析、そして今回割愛したが in silicoスクリーニングを効果的に組み合わせることで、開発候補化合物に誘導できるリード化合物が合理的に探索できると認識している。

## 5. 参考文献

- [1] Fejzo J, et al., The SHAPE strategy: an NMR-based approach for lead generation in drug discovery. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 755.
- [2] Shuker, SB et al., Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science*, **1996**, *274*, 1531.
- [3] Fernández C, et al., New approaches for NMR screening in drug discovery. *Drug Discov. Today: Technology* **2004**, *1*, 277.
- [4] Hann MM, et al., Molecular complexity and its impact on the probability of finding leads for drug discovery. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**, *41*, 856.
- [5] Fujita T., Similarities in bioanalogous structural transformation patterns among various bioactive compound series. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 557.
- [6] Card GL, et al., A family of phosphodiesterase inhibitors discovered by cocrystallography and scaffold-based drug design. *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 201.
- [7] Yoshitani N, et al., A structure-based strategy for discovery of small ligands binding to functionally unknown proteins: combination of in silico screening and surface plasmon resonance measurements. *Proteomics* **2005**, *5*, 1472.
- [8] Lepre CA, et al., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3641.
- [9] Peng JW, et al., *Methods Enzymol.* **2001**, *338*, 202.
- [10] Pellecchia M, et al., NMR in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 211.
- [11] Szczepankiewicz BG, et al., Discovery of a potent, selective protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor using a linked-fragment strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4087.
- [12] Swayze EE et al., SAR by MS: a ligand based technique for drug lead discovery against structured RNA targets. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3816.
- [13] Hartshorn MJ, et al. Fragment-based lead discovery using X-ray crystallography. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 403.

//// Cutting Edge ////

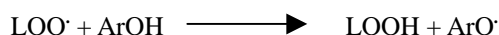
## ヒドロキシベンザルアセトン類の抗酸化活性の QSAR

## Classical QSAR, Quantum Chemical QSAR および CoMFA

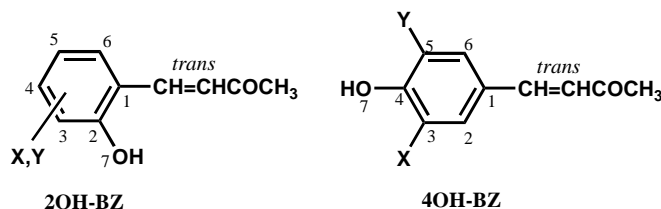
元神戸薬科大学 山上知佐子

## 1. はじめに

サプリメントブームの昨今 Curcumin(ウコンの活性成分)が注目を集めている。数年前、我々は種々の有用な活性を示す Curcumin 関連化合物の QSAR に興味を持ち研究に着手した。幸い半分の構造をもつ Dehydrozingerone(half curcumin, 4-Hydroxy-3-methoxy-benzalacetone)にも抗酸化活性や抗炎症作用、抗腫瘍活性等が報告されていることから 2- or 4-Hydroxybenzalacetone を基本骨格とする誘導体の抗酸化活性を測定し、種々の解析法で解析した QSAR 結果を比較検討した。フェノール類の抗酸化活性についてはおびただしい数の報告があり、chain reaction により次に示すように過酸化脂質ラジカルがフェノールにより消去されるために活性が発現すると考えられている。



しかし活性値と構造の関係については、水酸基の数が多いほど活性が高くなる例が多く、また電子供与性基があると活性が高くなるとかフェノール性水酸基の近くに嵩高い置換基が必要であるとかいわれているが、実際に詳しい QSAR を行った例は中尾らの報告<sup>1)</sup>等の少数例を除くと意外に少ない。本研究では定性的に知られているこれら構造的要因の正当性を確かめる目的で次に示す Hydroxybenzalacetones についてベンゼン置換基の物理化学的性質と活性との関係を定量的に解析した。次いで MO 計算によるパラメータを用いた解析、CoMFA 解析等、いわゆる computer assisted chemistry による approach がどの程度 classical QSAR の結果と整合性を示すかを調べた。



## 2. 抗酸化活性の測定とパラメータ

2.1. 活性値 ウサギ赤血球ゴースト(RBC)を OH-BZ 共存下 *t*-Butyl hydroperoxide(BuOOH)により酸化または $\gamma$ 線照射( $\gamma$ -irradiation)した時に RBC の膜脂質過酸化を 50%抑制する OH-BZ のモル濃度(IC<sub>50</sub>)を抗酸化活性の指標とした。さらに DPPH(1,1-diphenyl-2-picryl hydrazil radical)を用いて、OH-BZ のフリーラジカル消去能を測定した。DPPH のメタノール溶液に種々の濃度の OH-BZ を加え、15 分後に DPPH を 50%消去する OH-BZ 濃度を求めた(250, 513nm)結果を Table 1 に示す。

2.2. パラメータ 電子的パラメータは OH 基から見た置換基の $\sigma^+$ 値を用いた。ただし $\sigma^+$ (ortho) =  $\sigma^+$ (para)と仮定した。置換基が複数ある時は加成性を仮定し、すべての置換基の $\sigma^+$ 値の和をとった。立体的パラメータ( $E_s$ )は OH 基の ortho 置換基にのみ適用した。両 ortho 位に置換基が存在する時は両者の和をとった( $\sigma^+$ ,  $E_s$ については Table 1 参照)。2OH-BZ と 4OH-BZ の同時解析を行うため後者に対し  $I_p=1$  を当てる indicator variable を導入した。OH 基が二つある時は 2- or 4-OH 基を反応中心、それ以外を置換基として扱った(その方が逆の場合より相関が高かった)。MO パラメータは semi-empirical MO を用い、AM1, PM5 法により計算した。CoMFA による計算は Sybyl 6.8, Advanced CoMFA module を用いて行った。

**Table 1.** Activities and physicochemical parameters for hydroxybenzalacetones

No.	Substituent(s)	log(1/IC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>			σ <sup>+b</sup> (Σσ <sup>+</sup> )*	E <sub>s</sub> <sup>c</sup> (ΣE <sub>s</sub> )*	HB	I <sub>p</sub>
		BuOOH	γ-irradiation	DPPH				
<b>2OH-BZ</b>								
1	H	3.824	4.423	2.407	0.00	0.00	0	0
2	3-Me	4.274	5.440	3.684	-0.31	-1.24	0	0
3	3- <i>t</i> -Bu	4.793	5.662	4.225	-0.26	-2.78	0	0
4	3-F	3.690	4.291	1.883	-0.07	-0.46	0	0
5	3-OMe	4.604	5.488	2.649	-0.78	-0.55	1	0
6	3-OEt	4.434	5.479	2.736	-0.81	-0.55	1	0
7	3-OH	4.573	5.708	5.341	-0.92	-0.55	0	0
8	4-OMe	3.542	4.449	2.486	0.05	0.00	0	0
9	5-Me	4.102	5.097	3.056	-0.31	0.00	0	0
10	5- <i>t</i> -Bu	4.205	5.070	2.725	-0.26	0.00	0	0
11	5-Cl	3.790	4.220	1.649	0.11	0.00	0	0
12	5-OMe	4.212	5.400	4.691	-0.78	0.00	0	0
13	5-OH	4.487	5.845	5.111	-0.92	0.00	0	0
14	3,5-di-Cl	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	2.478	0.22*	-0.97	0	0
15	3,5-di- <i>t</i> -Bu	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	4.544	-0.52*	-2.78	0	0
<b>4OH-BZ</b>								
16	H	3.256	4.180	0.970	0.00	0.00	0	1
17	3-OMe	4.301	4.939	4.534	-0.78	-0.55	0	1
18	3-OH	4.439	5.631	5.123	-0.92	-0.55	0	1
19	3,5-di-Me	4.582	5.199	4.600	-0.62*	-2.48*	0	1
20	3,5-di-OMe	4.764	5.599	4.628	-1.56*	-1.10*	1	1

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub>: M. <sup>b</sup>Σσ<sup>+</sup> = σ<sup>+</sup>(X) + σ<sup>+</sup>(Y). <sup>c</sup>ΣE<sub>s</sub> = E<sub>s</sub>(X) + E<sub>s</sub>(Y). <sup>d</sup>Not tested because of low solubility of the compounds.

### 3. QSAR 解析結果と考察

フェノール類の抗酸化活性の強さはベンゼン環置換基のσ<sup>+</sup>とよく相関する例が多いことが Hansch らにより報告されている。<sup>2)</sup> 今回の系でも種々のパラメータの組み合わせを試した結果、σ<sup>+</sup>を E<sub>s</sub> とともに用いた時に最良の結果を得た。

2OH-BZ のみについて解析したところ、BuOOH、γ線照射の酸化系に対し、Eq. 1, Eq. 2 が得られた。<sup>3)</sup>

BuOOH

$$\log(1/IC_{50}) = -0.745 (\pm 0.255) \sigma^+ - 0.276 (\pm 0.124) E_s + 3.763 (\pm 0.151) \quad (1)$$

$$n = 13, r = 0.933, s = 0.153, F = 33.8, q^2 = 0.751$$

γ-irradiation

$$\log(1/IC_{50}) = -1.279 (\pm 0.357) \sigma^+ - 0.292 (\pm 0.174) E_s + 4.466 (\pm 0.212) \quad (2)$$

$$n = 13, r = 0.942, s = 0.214, F = 39.1, q^2 = 0.825$$

全化合物(2OH-BZ + 4OH-BZ)に対しては I<sub>p</sub> を導入することにより良好な相関式 Eqs.3-4 が得られた。



BuOOH

$$\begin{aligned} \log(1/IC_{50}) = & -0.763 (\pm 0.189) \Sigma \sigma^+ - 0.277 (\pm 0.099) \Sigma E_s \\ & - 0.338 (\pm 0.191) I_p + 3.755 (\pm 0.125) \\ n = 18, r = 0.948, s = 0.153, F = 41.2, q^2 = 0.829 \end{aligned} \quad (3)$$

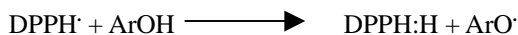
 $\gamma$ -irradiation

$$\begin{aligned} \log(1/IC_{50}) = & -1.091 (\pm 0.322) \Sigma \sigma^+ - 0.229 (\pm 0.169) \Sigma E_s \\ & - 0.523 (\pm 0.325) I_p + 4.571 (\pm 0.213) \\ n = 18, r = 0.909, s = 0.261, F = 22.1, q^2 = 0.678 \end{aligned} \quad (4)$$

ここに化合物 **19**, **20** 以外は  $\Sigma \sigma^+ = \sigma^+$ ,  $\Sigma E_s = E_s$  である。加成性の取り扱いからは、 $\Sigma \sigma^+$  の中に固定置換基(CH=CHCOMe)の  $\sigma^+$  を含めるべきであるが、この置換基は **2OH-BZ** と **4OH-BZ** において OH 基の *ortho* 位と *para* 位に位置するため寄与が全化合物で等しくなり定数項に含まれると考えられる。同様に **2OH-BZ** の  $\Sigma E_s$  項については  $E_s$ (CH=CHCOMe) を含めるべきであるが、**2OH-BZ** の化合物に共通の寄与であるため  $I_p$  項に含まれると考えられる。Eq. 1 と Eq. 3 および Eq. 2 と Eq. 4 の式中の対応する係数がよく一致していることから、ここに用いた簡単化のための仮定は妥当であると考えられる。活性の発現には **OH-BZ** の膜透過が必要であるため、当初  $\log P$  項が必要であろうと予想していたが実際には  $\log P$  項を加えても相関は改善されなかった。さらに有意の項を加えて相関を改善することは可能であろうが、サンプル数が少ないためこれ以上の項の追加は危険と考え、Eqs. 3-4 を RBC 系の抗酸化活性の QSAR とした。

以上の解析結果から活性を高める要因を予想することができる。すなわち、 $\sigma^+$  項と  $E_s$  項の係数がともに負であることから、(1)ベンゼン環上に電子供与性基を導入する、(2)フェノール性水酸基の近辺に高い置換基を導入する、ことにより高活性化合物を得ることが期待できる。

抗酸化活性の第一次スクリーニングとして次のような DPPH を用いたフリーラジカル消去能 test がよく行われるが、今回の結果では RBC 系の抗酸化活性と DPPH-test の間の相関は高いとはいえない ( $r = 0.7 \sim 0.8$ )。

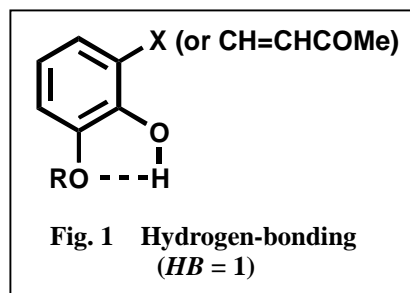


そこで両者の関係を調べるため DPPH 系についても同様の解析を試みた。上述の解析と同じパラメータを用いて解析すると顕著なズレを示す化合物(**5**, **6**, **20**)があり、これらに  $HB = 1$  となる indicator variable を導入すると良好な相関式 Eq. 5 が得られた。

DPPH

$$\begin{aligned} \log(1/IC_{50}) = & -2.979 (\pm 0.432) \Sigma \sigma^+ - 0.350 (\pm 0.166) \Sigma E_s - 2.220 (\pm 0.501) HB \\ & - 0.297 (\pm 0.378) I_p + 2.272 (\pm 0.238) \\ n = 20, r = 0.975, s = 0.311, F = 71.4, q^2 = 0.926 \end{aligned} \quad (5)$$

$HB$  項を要求する化合物には Fig. 1 に示すように OH 基の両 *ortho* 位に置換基を有し、少なくとも一方にフェノール水素と分子内水素結合できる OR 基(R = Me, Et)を持つという共通点がある。従って  $HB$  項の物理化学的意味は、その係数が負であることから分子内水素結合が活性を低下させることを意味していると考えられる。 $HB$  項が RBC 系の QSAR では有意でなく DPPH 系でのみ有意になる理由は assay の際の溶媒系の差にあると考えられる。DPPH は MeOH 中で測定されたのに対し、RBC 系の assay は極性の高い DMSO を少量含む水溶液中で行っており、分子内水素結合よりむしろ溶媒との水素結合による安定化が優先することを示唆しているのではないと思われる。 $HB$  項を除けば RBC 系(Eqs. 3-4)と DPPH 系(Eq. 5)の結果は同じ要因に支配されていることがわかる。すなわち、抗酸化活性も DPPH 消去能も電子供与性基



と嵩高い *ortho* 位置換基の存在が活性値を増強する。これは Fig. 2 に示したように電子供与性基の導入がフェノキシラジカル(遷移状態において幾分電子不足)の生成を容易にし、OH 基まわりの置換基がもたらす立体障害が生成したフェノキシラジカルを安定化することを意味している。この解析結果から考察すると、ジヒドロキシ体の活性が高いのは、二つ目の OH 基が強力な電子供与性置換基として、さらに化合物によっては *ortho* 置換基として活性を増強させる役目を果たしている結果であるといえる。 $\Sigma\sigma^+$ 項の係数( $\rho$ )が Eqs. 3-5 において変化しているのに対し、 $\Sigma E_s$ のそれはよく似た値であるのは興味深い。一旦生成したフェノキシラジカルの安定性に及ぼす立体効果は主にフェノキシラジカルの構造自体で決まるので実験条件の差は余り影響しないと予想される。 $|\rho|$ の値は DPPH 系の方がはるかに大きい。この理由は溶媒系の差も一因であるが、DPPH ラジカルの方が過酸化脂質ラジカルより安定なため OH-BZ との反応に対する選択性が高まり、より大きい置換基効果を示すとも考えられる。

以上の結果から、RBC 系から得た抗酸化活性の強さと DPPH ラジカル消去能の間に直接の相関が認められない時でも、QSAR 解析を行うことにより両者が同じ物理化学的要因に支配されていることを明らかにすることができた。本研究の解析結果は中尾らの報告とよく一致している。すなわち中尾らは hydroxyphenylurea 類の抗酸化活性をラット脳ホモジネートを用いて測定し、活性が主として電子効果( $\sigma^+$ )と立体効果( $E_s$ (AMD))によって説明されることを見出した<sup>1)</sup>。化合物も assay 系も異なる両者が同質の QSAR を与えたことは非常に重要で、フェノール類の抗酸化活性発現の作用機構がともにフェノールのラジカル消去能に支配されていることを示唆している。

Classical QSAR 解析は結果の物理化学的意味が明確で、特に反応(作用)機構の考察に有用な手法であるが、empirical に求められたパラメータを用いるためパラメータ値が既知でない化合物の解析ができない弱点がある。もし計算でパラメータが得られればどんな化合物でも解析でき可能性が広がるであろう。そこで電子的パラメータとして MO 計算で得られるパラメータを用いることを試みた。抗酸化活性と相関があると考えられているパラメータには HOMO-energy ( $E_{\text{HOMO}}$ )、フェノール酸素原子上の HOMO フロントア電子密度( $F_{\text{H},\text{O}}$ )、O-H 結合解離エネルギーなどがある。中尾らはフェノール水酸基の反応性を示す指標として  $R(\text{O}_{\text{phenol}}) = -100 \times F_{\text{H},\text{O}}/E_{\text{HOMO}}$  で定義されるパラメータ(superdelocalizability),  $R(\text{O}_{\text{phenol}})$ , を提案している<sup>1)</sup>。これらのパラメータを中心にその他の考え得るパラメータを種々検討した結果、 $E_{\text{HOMO}}$  と  $F_{\text{H},\text{O}}$  を同時に用いた時に次に示すような最良の相関式が得られた(AM1 と PM5 は同等の相関式を与えたのでここでは PM5 の結果のみ記す)<sup>4)</sup>。

BuOOH

$$\begin{aligned} \log(1/\text{IC}_{50}) &= 1.466(\pm 0.591) E_{\text{HOMO}} + 5.170(\pm 1.899) \Sigma F_{\text{H},\text{O}} - 0.315(\pm 0.109) \Sigma E_s \\ &\quad - 0.297(\pm 0.213) I_p + 16.36(\pm 5.28) \\ n &= 18, r = 0.942, s = 0.168, F = 25.4, q^2 = 0.756 \end{aligned} \quad (6)$$

$\gamma$ -irradiation

$$\begin{aligned} \log(1/\text{IC}_{50}) &= 2.312(\pm 0.566) E_{\text{HOMO}} + 8.036(\pm 1.816) \Sigma F_{\text{H},\text{O}} - 0.283(\pm 0.104) \Sigma E_s \\ &\quad - 0.495(\pm 0.204) I_p + 24.43(\pm 5.05) \\ n &= 18, r = 0.969, s = 0.160, F = 49.8, q^2 = 0.869 \end{aligned} \quad (7)$$

ここで  $\Sigma F_{\text{H},\text{O}}$  は OH 基が二つある時(7, 13, 18)には両酸素上での  $F_{\text{H},\text{O}}$  の和をとることを意味する。得られた相関式の妥当性は Eq. 6 と Eq. 7 における  $\Sigma E_s$  と  $I_p$  の係数が Eq. 3 と Eq. 4 の対応する係数とほぼ一致していることから支持される。 $E_{\text{HOMO}}$  と  $\Sigma F_{\text{H},\text{O}}$  の係数が正であることは、HOMO のレベルが高いほど、またフェノール酸素原子上の HOMO-フロントア電子密度が高いほどフェノキシラジカルが生成しやすいことを示しており、classical QSAR と矛盾しない知見が得られた。

次に、立体パラメータも含め完全に計算のみで解析するために CoMFA による解析を試みた。2OH-BZ の 1, 2, 4, 7 と 4OH-BZ の 3, 4, 6, 7 の各原子を重ね合わせ、CoMFA field terms<sub>electrostatic, steric</sub> を

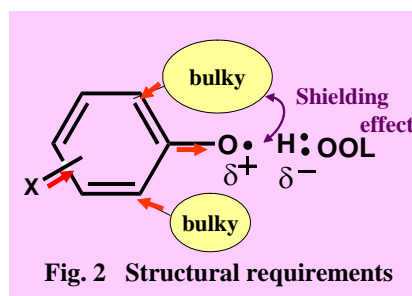


Fig. 2 Structural requirements

用いて解析したところ, BuOOH 酸化系については良好な相関が得られたが,  $\gamma$ 線照射の場合は有意な相関が得られなかった. 他の解析法では両酸化系で同程度の精度の相関が得られていることから, 得られた CoMFA 解析結果は妥当でないと判断した. CoMFA 解析では電子的パラメータとして atomic charge(Q)を用いているが, quantum chemical QSAR 解析において Q が有意なパラメータでなかったことを考えると, この点に工夫の余地があると考えられる. そこで Eqs. 6-7 と同様, CoMFA 解析においても Q のかわりに  $E_{\text{HOMO}}$  と  $\Sigma F_{\text{H,O}}$  を用いて解析したところ, 両酸化系に対して統計的に有意な相関が得られた.<sup>4)</sup> PM5 についての結果を次に示す.

BuOOH

$$\log(1/IC_{50}) = 1.200 E_{\text{HOMO}} + 4.330 \Sigma F_{\text{H,O}} + [\text{CoMFA steric field term}] + 10.94 \quad (8)$$

$$n = 18, CN = 4, r^2 = 0.842, s = 0.198, q^2 = 0.756, s_{\text{CV}} = 0.168,$$

$$RC(\%): E_{\text{HOMO}} = 0.238, \Sigma F_{\text{H,O}} = 0.246, \text{steric} = 0.516$$

$\gamma$ -irradiation

$$\log(1/IC_{50}) = 2.163 E_{\text{HOMO}} + 7.311 \Sigma F_{\text{H,O}} + [\text{CoMFA steric field term}] + 19.98 \quad (9)$$

$$n = 18, CN = 4, r^2 = 0.902, s = 0.203, q^2 = 0.768, s_{\text{CV}} = 0.312,$$

$$RC(\%): E_{\text{HOMO}} = 0.306, \Sigma F_{\text{H,O}} = 0.295, \text{steric} = 0.399$$

(CN: number of component,  $s_{\text{CV}}$ : standard error of the leave-one-out cross validation, RC: relative contribution)

Steric field を図示すると(図省略), OH 基の *ortho* 位に立体的に有利な領域が現れて classical QSAR の解析結果を再現できたが, OH 基の *para* 位周辺に立体的に不利な領域が現れた. ここは 4OH-BZ の嵩高い固定置換基が存在する場所にあたり, 4OH-BZ の活性が対応する 2OH-BZ に比べ相対的に低いことを反映してたまたま現れた領域である可能性が高い. CoMFA 法は基本骨格の異なる化合物群を同時に解析できるメリットがあるが, 今回のケースでは classical QSAR の方が rational な結果を与えた.

以上, Hydroxybenzalacetone 誘導体の抗酸化活性の解析を異なるアプローチで試みたが, classical QSAR を行うことにより, 活性を高める構造上の具体的条件を明らかにすることができた. さらに得られた相関式を精査することにより, 作用機構に関する知見が得られた. RBC 系と DPPH 系に対する活性値は, 直接の相関関係は低かったが, 解析結果を比較することにより両反応は溶媒効果が異なるだけで同じ要因に支配されていることが示された. 電子的パラメータとして MO パラメータを用いた解析からも有意な相関式が得られ, 活性増強のための具体的な構造の予測は難しいものの作用機構に関しては classical QSAR と同等の情報が得られた. CoMFA 法はコンピュータによる計算のみで解析できるメリットがあり, 統計的にはほぼ満足すべき相関が得られたが, ノイズ的な結果も一部含まれているようで, 結果の取り扱いに注意して利用しなければならないことが示された.

#### 4. 謝辞

本研究を行うにあたり, CoMFA 解析をご担当いただいた京都大学・赤松美紀助教授に深謝いたします. また解析に関し, 種々有益なご助言をいただきました, 田辺製薬・清水良博士, 中尾和也博士, ならびに徳島大学・中馬寛教授に厚く御礼申し上げます. 最後に本稿執筆の機会を与えて下さいました本誌編集委員の方々に感謝いたします.

#### 5. 参考文献

- 1) Nakao K., Shimizu R., Kubota H., Yasuhara M., Hashimura Y., Suzuki T., Fujita T., Ohmizu H., *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 849–868.
- 2) Hansch C., Gao H., *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2995–3059.
- 3) Yamagami C., Motohashi N., Emoto T., Hamasaki A., Tanahashi T., Nagakura N., Takeuchi Y., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5629–5633.
- 4) Yamagami C., Akamatsu M., Motohashi N., Hamada S., Tanahashi T., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2845–2850.

## ///// Activities /////

## 「構造活性フォーラム 2005」 報告

(大阪大学大学院薬学研究科 高木達也)

構造活性関連講習会から通算 7 回目、構造活性フォーラムと名称を変更してから 3 回目の構造活性フォーラム 2005 が、6 月 28 日(火)に千里阪急ホテルで、大阪大学医学研究科の井上修先生、藤原英明先生のお世話で開催されました。

今回は構造活性関連に関連する最新の先端的話題として、「脳科学研究と創薬の接点をみる」をテーマとして、脳科学研究および関連領域が取り上げられました。この分野では、生体イメージングのように今までなじみの薄かった方法論が急速に進展しており、注目を集めています。そこで、創薬の新展開につながる接点を見つけるべく、薬物動態・生体イメージング・治療薬開発に焦点を絞って講演会が企画されました。この分野の最前線で活躍されている 5 名の先生方に、専門家以外にも分かり易いようにご講演頂くと共に、総合討論で活発な議論が展開されました。また、多数の参加者の方(一般 47 名、学生 25 名、懇親会 34 名)にご来聴いただき、懇親会でも活発な議論が交わされました。

今後、高齢化社会が進展するにつれ、認知症を始め、脳科学の重要性はますます増していくことと思われます。同時に、診断手法の発達と脳化学の進展に伴い、従来は一くりにされていた疾患が異なるものであることが認識され始めたり、保護者の教育責任とされていた疾患が、実は中枢神経系の物理的問題にあることがわかってきたりと、そのカバーすべき範囲は急速に増大しています。従って、中枢神経系の疾患に立ち向かうための創薬の重要性は、もっと強調されてしかなるべきかと存じます。中枢神経系の疾患は、難病が多く、また、希少な疾患も少なくないため、製薬企業、アカデミズムが協調して立ち上がっていかねばならない問題で、この点、今回のフォーラムは、少なくとも筆者にとって、そしておそらくは多くの方々にとって、啓発される点が多かったのではないかと、考えております。また、薬物動態も、臨床現場ではその重要性が増しており、かつ、創薬現場でも考慮しつつ開発が行われていることはご承知のとおりだと思いますが、より精密で且つ、視覚に訴えるシステムの開発が今後、この分野に大きなインパクトを持つことを改めて感じ取ることができました。

貴重な研究結果をご発表頂いた講師の諸先生、ご多忙の中参加頂いた皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。なお、今回は豊橋技術科学大学・高橋由雅教授の御世話で、筆者(高木)が協力させていただきながら、開催される予定です。

日時：平成 17 年 6 月 28 日(火)

場所：千里阪急ホテル

プログラム：

- |  |              |
|--|--------------|
| 1) 創薬の効率化と薬物動態シミュレーション                     | (京大院薬・山下富義)  |
| 2) 高磁場 MRI で見るヒト脳の形態、機能、代謝                 | (国立環境研・三森文行) |
| 3) PET で探るくすりと受容体との相互作用                    | (阪大院医・井上修)   |
| 4) PET による脳局所アセチルコリンエステラーゼ活性の定量測定 方法論と臨床応用 | (放医研・入江俊章)   |
| 5) アルツハイマー病治療薬開発の現状と展望                     | (京大院薬・杉本八郎)  |
| 6) 総合討論                                    |              |

//// Activities ////

---

**SAR Promotion Award の設定について**

(庶務幹事 京都大学大学院 赤松美紀)

構造活性相関部会では、常任幹事会での慎重な審議を経て、平成 17 年度より、以下の趣旨に従い、構造活性相関研究の発展を促進するための事業として当該制度を設けた。本年度は、第 7 回薬物の分子設計と開発のための日中合同シンポジウムに参加する 2 名の発表者に Award を授与し渡航奨励を行った。18 年度には、この奨励制度をホームページに掲載し、広い分野からの応募を奨励する制度として確立し、構造活性相関のますますの発展を計る。

**趣旨**

1. 構造活性相関研究に関し、国外の学会で発表を行う部会員に旅費を補助し、積極的に日本の構造活性相関研究に関する情報の海外に対する発信を促進する。
2. 国外の学会において発表された最新の研究情報を国内の部会員に伝達するとともに、部会員の研究展開の活性化を図る。

平成 17 年度の 2 名の受賞者は以下の通りである。

氏名 下村 勝 (しもむら まさる)  
所属 近畿大学農学部 応用生命化学科 生物制御化学研究室 (博士研究員)  
発表演題 Molecular mechanism of selective toxicity of neonicotinoids

氏名 中村 真也 (なかむら しんや)  
所属 京都大学大学院 薬学研究科 医薬品理論設計学講座 (修士 1 回生)  
発表演題 COMBINE analysis predicts binding affinities of ligands with a new scaffold

2 名の受賞者は、日中合同シンポジウムにおいて英語で口頭発表を行った。その報告が、次号の SAR News に掲載される予定である。

## ///// Activities /////

## &lt; 会告 &gt;

## 第 33 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

共催 日本化学会、日本農芸化学会、日本分析化学会、日本農薬学会

会期 平成 17 年 11 月 16 日 (水)・17 日 (木) [ 第 28 回情報化学討論会と併催 ]

会場 大阪大学コンベンションセンター (吹田市山田丘、

<http://www.osaka-u.ac.jp/jp/about/map/suita.html>)

参加登録予約申込締切 10 月 28 日 (金) 詳細は下記ホームページ参照。

講演時間 特別講演 60 分、依頼講演 40 分、一般講演は 25 分 (\* 印) または 15 分。

## 第 1 日 ( 11 月 16 日 (水))

9:45 - 9:50 開会の挨拶 ( 阪大院・医 ) 藤原英明

## 依頼講演 1 ( 会場 : MO ホール )

( 座長 ) 田中明人

9:50 - 10:30 KI 1 「手作業分子モデリングによる絶対配置決定試薬の開発」

( 徳島大院・薬 ) 楠見武徳

## 一般講演 ( 会場 : MO ホール )

( 座長 ) 山下富義

10:30 - 10:45 K01 3DMET に含まれる立体構造と配座によるパラメータ値の関係

( 農業生物資源研究所 ) 前田美紀

10:45 - 11:00 K02 抗腫瘍活性および多剤耐性克服活性を有するタキサン型化合物の  
構造活性相関( 新潟大・工 ) 長谷川俊明・白 皎・戴均貴・西沢茂徳・張樹軍・王金蘭・  
坂井淳一・安東政義

( 座長 ) 加藤博明

11:00 - 11:25 K03\* インテグレート概念の導入と A・ADME・T 予測による次世代  
創薬手法の提案( 富士通 ( 株 ) ) 湯田浩太郎、( 富士通九州 ( 株 ) ) Jose Martin Ciloy・北島  
正人

11:25 - 11:40 K04 ドーパミン D2 受容体リガンドの構造的特徴

( 関西学院大理工 ) 山川 眞透・岡田 孝

11:40 - 12:05 K05\* 構造活性相関研究のための新しい可視化データマイニング法

( 京大院・薬 ) 山下富義・原 秀人・橋田 充、( お茶水大・理 ) 伊藤貴之

12:05 - 12:35 [ 構造活性相関部会総会 ] ( 会場 : MO ホール )

12:45 - 13:45 [ 合同幹事会 ]

## [ 特別講演 I ] ( 会場 : MO ホール )

( 座長 ) 細矢治夫

14:00 - 15:00 JS 波長領域選択およびサンプル選択による PLS モデルの改良

( 関西学院大学 理工学部 ) 尾崎 幸洋

## ポスターセッション ( 会場 : 2 階ポスター会場 )

15:00 - 17:00 ( 演題は次の KP01-KP25 )

KP01 HIV-1 protease と環状尿素系阻害薬の分子軌道法による相互作用解析 ( 3 )

( 徳島大院・薬 ) 小田木郷・吉田達貞・中馬 寛

KP02 COMBINE 解析法の新規骨格探索への応用 : HIV-1 protease 阻害剤への適用

- (京大院・薬) 中村真也・仲西 功・北浦 和夫  
 KP03 ヒト血清アルブミンとサイト I 結合薬物の複合体モデリングと 3D-QSAR 解析  
 (北里大・薬) 松下泰雄・中込 泉・山乙教之・広野修一
- KP04 疎水性ポテンシャルとポリペプチド鎖の動的柔軟性に基づいたタンパク質中のリガンド結合部位同定法  
 (北里大・薬) 鈴木賢志・小田彰史・山乙教之・広野修一
- KP05 NMR および分子動力学シミュレーションを用いた新規抗結核ペプチド lariatin A の溶液構造解析  
 (北里大・薬) 合田浩明、(北里研究所) 岩月正人、(北里大・薬、北里生命科研) 供田洋、(北里研究所、北里生命科研) 大村智、(北里大・薬) 広野修一
- KP06 リガンドドッキングのための鍵穴構造選択法：ブラウン動力学計算により得られた配座アンサンブルに対する主成分分析  
 (北里大・薬) 山乙教之・鈴木賢志・広野修一
- KP07 MDシミュレーションから得られたヒト血清アルブミンの溶液構造に基づく薬物結合部位 Site に対するリガンドドッキング研究  
 (北里大・薬) 藤本 拓・松下泰雄・山乙教之・合田浩明・広野修一
- KP08 hCRM1/Exportin1 のホモロジーモデリングとドッキングスタディ  
 (京大院・薬) 永田尚也、(阪大院・薬) 田村理・塩見敦・村上啓寿、(京大院・薬) 仲西功・北浦和夫
- KP09 Rho Kinase 阻害剤の分子設計  
 (キリンビール(株)) 飯島洋・高見敦也・岩窪昌幸・岡田雄治・小田井英陽・高橋信明・新藤一敏・木村要・田上寿通・三宅美加・福島可代子、(愛知ガンセンター)・稲垣正樹、(名古屋大医) 天野睦月・貝淵弘三
- KP10 分子重ね合わせに基づく HERG 阻害作用に関する検討  
 (大塚製薬(株)) 中石雄一郎・近藤一見((株)医薬分子設計研) 野中はるみ・水谷実穂
- KP11 タンパク質の誘導適合を考慮したリガンドドッキングシステムによる MMP-1 インヒビターの検索  
 ((株)インシリコサイエンス) 小松克一郎・淵上欣司・(北里大・薬) 竹田・志鷹真由子・高谷大輔・加納和彦・寺師玄記・岩館満雄・梅山秀明
- KP12 CYP2B、3A および 51 とアゾール系化合物との結合相互作用の解析  
 (徳島大院・薬) 糸川大祐・村上良真・西岡大貴・福島淳治・山内あい子・中馬 寛
- KP13 薬物の胎盤通過性と母乳移行性予測・Clinical QSAR (3)  
 (徳島大院・薬) 日比野有紀・坂本 久美子・小林 進一・木原 勝・中馬 寛・山内 あい子
- KP14 Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)  
 (徳島大院・薬) Xiangli Liu, Hideji Tanaka, Aiko Yamauchi, Bernard Testa and Hiroshi Chuman
- KP15 分類決定木による化合物の変異原性の予測法の開発  
 ((独)産業医学総合研究所) 猿渡雄彦・松島泰次郎
- KP16 高疎水性化合物の人工脂質膜透過性  
 (京大院・農) 藤川真章、(田辺製薬(株)) 中尾和也・清水良、(京大院・農) 赤松美紀
- KP17 ヒト Organic Cation Transporter 1 (OCT1) とラット OCT1 に対するリガンド化合物の三次元ファーマコフォアの比較および結合部位モデリング  
 (北里大・薬) 曾根大介・中込泉・山乙教之・合田浩明・広野修一、(東大院・薬) 前田和哉・楠原洋之・杉山雄一
- KP18 分配係数の差を利用した診断薬・検査薬の開発(1)．超偏極希ガスの肺機能診断薬としての特性の検討

- ( 阪大院・医 ) 榑崎美智子・今井宏彦・若山哲也・上山 毅・木村敦臣・ 藤原英明  
 KP19 Support Vector Machine 手法に基づく薬物催奇形性リスク予測の試み  
 ( 徳島大院・薬 ) 小林進一・坂本久美子・山内あい子・中馬 寛  
 KP20 インテグレート概念に基づく創薬と従来手法による創薬とのシミュレーションによる  
 効率性比較研究  
 ( 富士通(株) ) 湯田浩太郎、( 富士通九州システムエンジニアリング(株) ) Jose Martin  
 Ciloy・北島正人  
 KP21 NTG にもとづく骨格構造を優先した類似性検索  
 ( 豊橋技科大 ) 和田雅宏・高橋由雅  
 KP22 ジオメトリカルフラグメントスペクトル(GFS)表現を用いた分子の三次元構造類似性探索  
 ( 豊橋技科大 ) 吉田 茂・加藤 博明・高橋 由雅・阿部 英次  
 KP23 病原性細菌由来サイトライシンのコレステロール依存性と細胞溶解  
 ( 名古屋大 ) 大倉一人・犬伏晃子・石田 巧・福島 江・高麗寛紀・長宗秀明  
 KP24 PPAR リガンドに対する三次元定量的構造活性相関解析  
 ( 北里大・薬 ) 中込 泉・山乙教之・広野修一  
 KP25 殺虫剤イミダクロプリドとの選択的相互作用に関わるニコチン性アセチルコリン受容体  
 サブユニットの構造因子  
 ( 近畿大・農 ) 下村 勝、佐藤 仁、David B. Sattelle、松田一彦  
 [懇親会] 18:00 – 20:00 ( 会場：千里阪急ホテル、第 2 8 回情報化学討論会と合同 )

## 第 2 日 ( 11 月 17 日 ( 木 ) )

- 一般講演 ( 会場：MO ホール ) ( 座長 ) 藤原 巖  
 9:15 – 9:40 K06\* アセチルコリンエステレ・スとドネベジル誘導体間の溶媒架橋による、  
 リガンドの生物活性への影響の非経験的量子力学と分子動力学法を使った  
 研究  
 ( 分子研究所 ) 藤田忠男  
 9:40 – 9:55 K07 Eldanolide のフェロモン活性に対するフッ素置換効果の微視的モデル  
 ( 鳥取大・工 ) 早瀬修一・伊藤敏幸 ( 座長 ) 仲西 功  
 9:55 – 10:10 K15 Screening for Novel Leads of Various Therapeutic Areas by Support Vector Machines  
 ( 徳島大院・薬 ) Zsolt Lepp、木下崇司、中馬 寛  
 10:10 – 10:35 K08\* ヒト・ラット・マウスの高精度プロテオーム立体構造全自動モデリング・  
 データベース・創薬  
 ( 北里大・薬 ) 岩館満雄・加納和彦・高谷大輔・寺師玄記・竹田・志鷹真由  
 子・瀧上欣司・小松克一郎・梅山秀明  
 10:35 – 10:50 休憩

- [特別講演 II] ( 会場：MO ホール ) ( 座長 ) 井上 修  
 10:50 – 11:50 KS 「統合失調症の分子機序」  
 ( 大阪大学 医学系研究科 ) 遠山 正彌

12:00 – 13:00 [構造活性相関幹事会]

- 一般講演 ( 会場：MO ホール ) ( 座長 ) 福島千晶  
 13:10 – 13:35 K09\* CYP2C9dH の MD シミュレーションに基づいた阻害剤の 3 次元定量的構造活性  
 相関解析  
 ( 北里大・薬 ) 安尾和也・山乙教之・合田浩明・広野修一  
 13:35 – 14:00 K10\* Structure-based design of highly-selective factor VIIa inhibitor  
 ( 中外製薬(株) ) 門野正次郎・坂本昭久・菊池康文・大枝匡義・藪田尚弘・  
 吉橋一隆・北沢剛久・鈴木 司・古賀隆樹・服部有宏・白石拓也・原村昌幸・



小玉啓文・小野芳幸・江崎 徹・佐藤晴彦・渡辺佳晃・伊藤 晋・ 大田雅照・小園敏郎

**依頼講演 2** (会場：MO ホール) (座長) 岡島伸之

14:00 – 14:40 *KI2* Molecular Shape and Electrostatics for Screening, QSAR and Lead Optimization  
(OpenEye Scientific Software, Inc.) A. Nicholls

14:40 – 14:55 休憩

**一般講演** (会場：MO ホール) (座長) 辻下英樹

14:55 – 15:20 *KI1\** Structure-based Drug Design における仮想的水和リガンドを用いた  
ドッキングスタディ

(北里大・薬) 酒匂佑介、合田浩明、山乙教之、広野修一

15:20 – 15:45 *KI2\** AmpC  $\beta$ -lactamase に対する安定化の構造要因の考察

(アステラス製薬) 村埜賢司・戸田彩子・山中敏夫・奥田真也・大木秀徳・  
川端浩二・武田忍・波多野和男・松田啓二、(湧永製薬) 赤松久・伊藤健治・  
三隅啓司・井上敏、(阪大院・薬) 高木達也

(座長) 大田雅照

15:45 – 16:10 *KI3\** 3-D QSAR analysis of non-steroidal ecdysone agonists and homology modeling of the  
ligand-receptor binding

(京大院・農) Craig E. Wheelock, Toshiyuki Harada, Guy Smagghe, Luc Swevers,  
Kostas Iatrou, Miki Akamatsu, Yoshiaki Nakagawa

16:10 – 16:35 *KI4\** 能動学習法による創薬スクリーニング 類縁蛋白質のリガンド情報を用いた  
GPCR リガンド探索

(日本電気(株)) 山下慶子・藤原由希子・襲田勉・麻生川稔、(田辺製薬  
(株)) 朝尾正昭・島津秀史・中尾和也・福島千晶・清水 良

**ポスター賞発表・閉会** (MO ホール)

16:40 – 17:00 (情報化学討論会と合同)

**参加登録費** 予約：8,000 円、(学生) 3,000 円 当日：9,000 円、(学生) 4,000 円

(登録者は情報化学討論会にも参加可能)

**懇親会** 11 月 16 日(水) 18 時より、千里阪急ホテルにて(情報化学討論会と合同)

会費 予約：6,000 円、(学生) 3,000 円 当日 8,000 円、(学生) 4,000 円

**連絡先** 〒565-0871 吹田市山田丘 1-7 大阪大学医学系研究科保健学専攻

医用物理工学講座 藤原英明

Tel&Fax.06-6879-2573 E-mail:sar@sahs.med.osaka-u.ac.jp

部会ホームページ [http://bukai.pharm.or.jp/bukai\\_kozo/index.html](http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/index.html)

## ///// Activities /////

**共催行事会告：第5回創薬インフォマティクス研究会****「酵素阻害剤創製のための Bio-Chemo-Informatics」**

このたび日本バイオインフォマティクス学会(JSBi)傘下の研究会であります創薬インフォマティクス研究会 ([http://www.jsbi.org/jsbi\\_new/kenkyukai/souyaku.html](http://www.jsbi.org/jsbi_new/kenkyukai/souyaku.html)) は「酵素阻害剤創製のための Bio-Chemo-Informatics」をテーマとした研究会を開催します。酵素阻害剤の創製は古くて新しい課題であり、タンパク質立体構造情報やパスウェイ・ネットワーク情報などをはじめとした各種情報が氾濫する中、これらを有効活用することで益々の効率化が求められています。今回は Bioinformatics および Chemoinformatics (もしくは Structure-Based Drug Design) における第一線の研究者の方々にご講演をお願いし、その先端研究動向を問題点とともに把握し、今後の展望を模索したいと考えます。各講演時間を十分にとっていますので、充実した議論が可能ですので、是非この機会に多数のご参加と活発なご議論を御願い致します。

日時： 2006年1月20日(金) 13:00~18:00

場所： 東京大学医科学研究所1号館講堂

(<http://157.82.98.20/imswww/About/Access-j.html>)

主催： 日本バイオインフォマティクス学会(JSBi) 創薬インフォマティクス研究会

共催： 日本薬学会 構造活性相関部会

事前登録： 不要

参加費： ・JSBi および共催学会の個人会員は無料、JSBi 賛助会員は1社につき1名無料  
・非会員は2000円(学生1000円)を当日受付にて申し受けます。

プログラム：

ご挨拶 白井宏樹(アステラス製薬、創薬インフォマティクス研究会主査)

第1部：酵素阻害剤創製のための Chemoinformatics, SBDD

座長 松末朋和(持田製薬)

- 1 リガンド・タンパク質のドッキング・シミュレーション  
平山令明(東海大学・医学部)
- 2 創薬プロジェクトとバイオグリッドの連携による阻害剤開発に関する研究  
井上豪(大阪大学・工学部)

第2部：酵素阻害剤創製のための Bioinformatics

座長 廣明秀一(横浜市立大学)

- 3 Atomic reconstruction of metabolism (ARM)  
有田正規(東京大学大学院・新領域創製科学科)
- 4 Enzyme catalytic mechanism database (EzCatDB)  
長野希美(産業技術総合研究所・生命情報科学研究センター)

総括 清水良(田辺製薬)

問い合わせ先：日本バイオインフォマティクス学会事務局

URL: <http://www.jsbi.org/>

E-mail: [jimu@jsbi.org](mailto:jimu@jsbi.org)

## 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1994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。現在それぞれ年一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を年二回発行し、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](http://bukai.pharm.or.jp/bukai_kozo/index.html))

## 編集後記

SAR Newsの第9号をお届けいたします。藤田稔夫先生に加筆頂いた「構造活性相関部会の沿革と趣旨」を今号から掲載することになりました。

「Perspective/Retrospective」では米国におられる黒木保久先生に、NMRを用いたフラグメント法による新規活性化合物探索に利用する最新事情をご紹介頂きました。「Cutting Edge」では、山上知佐子先生に抗酸化剤の反応性に関する教科書に載るような美しいQSAR解析事例をご紹介頂きました。「Activities」では本部会主催・共催行事のご報告・会告とともに、今年度から始まった若手研究者の育成を目的として設置されたSAR Promotion Awardについて、庶務幹事の赤松美紀先生からご紹介頂いています。

きたる11月16日～17日には、第33回構造活性相関シンポジウムが大阪大学コンベンションセンターで第28回情報化学討論会と併催の形で開催されます。また来年1月20日には本部会が共催する日本バイオインフォマティクス学会の研究会が東京大学医科学研究所で開催されます。部会員の皆様のご参加をどうぞよろしくお願ひいたします。

編集委員一同、引き続き本誌の充実に努めて行きたいと考えております。皆様のご意見をお聞かせ頂けると幸いです。あわせて今後ともご協力・ご支援をお願いする次第です。(編集委員会)

SAR News No. 9 平成 17 年 10 月 1 日

発行：構造活性相関部会（常任世話人代表：藤原 英明）

SAR News  
編集委員会  
(委員長) 清水 良  
石黒正路  
黒木保久  
高橋由雅  
福島千晶  
藤原 巖  
山上知佐子

\* 本誌の全ての記事、図表等の無断複写・転載を禁じます。