

1. コンピュータによる構造-活性相関の歴史

構造-活性相関にコンピュータを本格的に利用し始めたのは 1960 年代の Hansch-Fujita 法に帰結されるであろう。それ以前にもコンピュータは利用されていたが、単なるデータ整理/高速計算の域を出ることはなかった。本章ではコンピュータによる構造-活性相関の歴史として Hansch-Fujita 法から現在に至るまでに行われた代表的な構造-活性相関手法を幾つかのグループに分け、それらの手法が定着した年代順にわけてその概要をまとめる。

① Hansch-Fujita 法によるアプローチ

(定量的解析/予測が可能な、最初の本格的構造-活性相関手法)

コンピュータを利用した最初の本格的な構造-活性相関手法としては Hansch-Fujita 法があげられる。

藤田 (現、京都大学名誉教授) と Hansch (米国 Pomona 大学教授) は、1964 年に $\log P$ パラメータを置換基単位で示したパラメータ π とハメット σ 定数等をパラメータとし、活性との相関を議論する最初で本格的な解析を発表した^{*1)}。この発表を契機とし、 $\log P$ や π が農薬・医薬の構造-活性相関研究において最重要パラメータとなり、種々活性とこれらパラメータとの相関を線形/非線形重回帰法を用いて解析するという手順が確立され、Hansch-Fujita 法として全世界で展開された。この発表以降、多くの農薬や医薬品に関する解析が行われるようになり、現在までに様々な薬理活性に関して解析が行われてきた。構造-活性相関手法の中で、最も解析事例が多いのはこの Hansch-Fujita 法である。

*1 : Hansch C. & Fujita T., " ρ - σ - π analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure.", J. Amer. Chem. Soc., 86, 1616-260(1964)

この手法の中でコンピュータを利用する手続きとしては線形および非線形重回帰手法を適用する事である。これだけで終わるならば単に多変量解析手法をデータ処理に適用しただけである。Hansch-Fujita 法の本質は解析に用いるパラメータの種類にある。水と n-octanol における分配係数である $\log P$ を代表とし、レセプターサイトとリガンド化合物との反応性を評価するハメットの σ 定数、同じくレセプターサイトにおけるリガンド化合物の立体的な障害を評価する Taft の E_s や STERIMOL 等の熱力学的パラメータが利用される。

この Hansch-Fujita 法とほぼ時を同じくして、インディケータバリアブル (Indicator Variable) をパラメータとして用いる Free-Wilson 法^{*2)} が提唱されている。このインディケータバリアブルは 1 および 0 の値で構成され、構造-活性相関で用いられる時は置換基の有無に従って、置換基が存在する時 1、存在

しない時 0 等の値が与えられる。このアプローチにより置換基の有無に関する情報を用いた解析が可能となり、より広範囲な構造-活性相関解析が可能となる。

しかし、Free-Wilson 法としてインディケータバリアブルだけを用いて実行される例は少なく、一般的には Hansch-Fujita 法で利用される種々の熱力学的パラメータと一緒に用いられ、むしろ Hansch-Fujita 法を補足する目的で利用されることが多い。

* 2 : Free S. M. & Wilson J. W., *J. Med. Chem.*, 7, 395 (1964) .

②パターン認識手法を用いたアプローチ

(活性から物性/毒性まで解析・予測可能な汎用性の高いアプローチ)

1974 年 Kowalski はパターン認識手法の一つである KNN (最近隣) 法を用いて抗癌剤に関する解析を試み、総数 200 個の化合物群を 93.5% という高い分類率で活性および不活性の二群分類に成功している^{*3)}。なお、この Kowalski の発表に対し Mathews は化合物の構造に関する 7 つの設問を用いた簡単なふるい落としにより、パターン認識手法を用いずとも 95.5% の分類率が得られる^{*4)}としている。これは、新規のアプローチが世に出るときの避けられないプロセスの良い例である。新しいアプローチに対し、その普遍性や拡張性が認識できない時、しばしば新規技術が現在の技術との単純な比較論争に持ち込まれてしまうことがある。特にその新規技術が現在の研究や技術と大きく離れ、かつ結果がたまたま現在の技術から得られるものと大差が無い時には起こりがちな論争である。この論争に懲りたのか、Kowalski はこの後、構造-活性相関の研究からは手を引いてしまう。極めて残念な事であった。

* 3 : Kowalski, B.R. & Bender, C.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 916 (1974) .

* 4 : Mathews, R.I., *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 935 (1975) .

引き続き JURS が精神安定剤の分類を、自らが開発したパターン認識を用いた化学解析システムの ADAPT (Automated Data Analysis using Pattern recognition Techniques) を用いて行っている^{*5)}。この ADAPT により創出されたトポロジカル、トポグラフィカル記述子 (パラメータのことで、パターン認識の世界で一般的に用いられる言葉) 群を用いて、線形学習機械法により精神安定剤を分類している。

* 5 : Stuper A.J. & Jurs P.C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 182 (1975) .

日本においても北里大学の森口 (現、名誉教授) らによりパターン認識による構造-活性相関分野において大きな進歩がもたらされた。1977 年森口らは ALS (Adaptive Least-Squares method) 法^{*6)}を提唱した。この ALS 法により薬理活性がクラスデータ (例: +2, +1, 0, -1, -2, 等) で示される時にも構造-活性

相関解析が可能となり、解析対象となる医薬／農薬の種類は飛躍的に増大した。

* 6 : Moriguchi I. & Komatsu K., Chem. Pharm. Bull., 25, 2800 (1977) .

また、UMEA 大学の S.WOLD は主成分分析を基本とした SIMCA 法を提唱した。

この手法は、サンプル群が通常のカテゴリ分けでは分類不可能な分布（例えばドーナツのような形）をしていても良好な分類が出来る事と、クラス単位で活性を定量的に評価出来るという特徴を持つ。また、S.WOLD は同じく主成分分析を基本とした PLS 法を開発している。この PLS 法は互いに相関性の高いデータを扱う事が可能であり、当初は分析分野のスペクトルデータ解析等に利用されていた。構造-活性相関では 3-D QSAR の CoMFA 法に採用されている。

①と②を通しこの時代は、構造-活性相関分野におけるコンピュータ技術利用の主眼は主として計算力を利用した統計やパターン認識手法の適用にあった。Hansch-Fujita 法における線形および非線形重回帰手法の利用、Kowalski や JURIS らによるパターン認識の構造-活性相関への適用、および森口らによる ALS 法の開発はこの流れに沿ったものである。

③ドラグレセプター理論に基づいたアプローチ

(グラフィック技術を駆使したキー&ロックの分かりやすいアプローチ)

この間、コンピュータ上のハードウェアおよびソフトウェア上の分野では革新的な技術上の進歩が様々な分野で達成された。特に構造-活性相関分野に関してはグラフィック関連の進歩が大きな影響をおよぼしている。つまり、二次元ディスプレイ主体の世界に三次元ディスプレイがデビューしたことである。この3次元ディスプレイの登場により、構造-活性相関分野に新たな分野が誕生した。

三次元ディスプレイの出現によりレセプター周辺の三次元構造をディスプレイ画面上に表示することが可能となった。この結果、リガンド化合物（3次元）を表示しつつ、レセプターとのドッキングをリアルタイムで行うことが現実のものとなった。しかし、酵素本体およびレセプターサイトの三次元構造情報はX線結晶回折やNMR等から得られるデータに限定される。従ってこのアプローチの本格的な普及は、重ね合わされたリガンド化合物群からレセプターサイトの三次元形状情報を取り出す“レセプターマッピング”技術の進歩を待つ必要があった。この他にも、化合物の安定三次元構造式を高速に計算する分子力学、分子軌道法の進歩を待つことが必要であった。また、ハード的にはディスプレイ技術がベクトルスキャンからラスタースキャンへと変化し、単価も大幅に安くなってきたことで本アプローチは急激な普及をみることになる。

このアプローチはドラグレセプター理論の基本であるキー&ロックメカニ

ズムを基本としており、原理が理解しやすく明解である。また、手続き等もグラフィックを駆使し、芸術的な画面を多用する点で先に述べた①および②の統計やパターン認識手法を用いるアプローチと比べて化学者には格段に親しみやすいアプローチである。しかし、一方で定量的な解析が出来ない、活性予測機能が弱い等の弱点を持つ。

④ 3-D QSAR

(グラフィックやその他の機能の駆使と統計・パターン認識手法との融合)

この時代の特徴は、統計やパターン認識を用いたアプローチとグラフィックを駆使したアプローチとの融合が実現したことである。つまり、両手法の持つ長所が合わされると同時に、両手法の持つ欠点を克服した最初の 3-D QSAR アプローチが発表された

表 . 統計的アプローチとグラフィック中心のアプローチの比較

項目	解析的アプローチ	グラフィック中心のアプローチ
解析手法	① Hansch-Fujita 法 ② パターン認識法	③ ドラグレセプター理論
長所	・ 定量的な解析可能 ・ 活性予測可能	・ 実施困難 ・ 実施困難
短所	・ 理解しにくく取り付きにくい	・ 理解し易さと取り付き易さ

最初の 3-D QSAR アプローチが 1988 年に R.D.Cramer らにより CoMFA 法という名前で JACS 上に発表された^{*7)}。この CoMFA 法は、グラフィック技術と統計/パターン認識技術の両方の技術が PLS というパターン認識手法により見事に融合されたもので、③のドラグレセプター理論に基づいたアプローチの長所であるグラフィックの多用による解析手法の理解し易さと、①の Hansch-Fujita 法と同様な線形/非線形重回帰手法による定量的な解析と活性予測が可能という理想的なアプローチである。

*7 : Cramer, R.D., III et al., J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, (5959-5967).

この一方で、③のレセプターマッピングを主体としたドラグレセプター理論に基づくアプローチは当初のドッキング主体のアプローチから、そのドッキング情報を用いて新たな Lead 候補化合物群を積極的に創出する De novo デザインへと進歩して行く。

⑤ De novo デザイン

(新規リード候補化合物群の 0 からの創出を目的としたアプローチ)

この De novo デザインは従来の構造-活性相関手法が総て要因解析を主目

的としたアプローチであったのに対し、新規リード候補化合物の創出機能を主目的としている。このアプローチは、歴史的に考えるならばドラグレセプター理論に基づいたアプローチの発展系の一つと見なされる。現に De Novo デザインを行っている研究グループの殆どが③で説明したドラグレセプター理論によるアプローチを展開してきた。

しかしこのアプローチの最終目的が新規化合物群の創出にあるという観点に立つならば、De novo デザインに必要な基本技術は異なった個別分野で展開されていた。このような基本技術としては、化合物の部分構造同士の組み合わせアルゴリズムや三次元化合物のデータベース検索技術等がある。現在の De novo デザインは、化合物の創出に利用される部分構造を設定するステージにおいてドッキング、特にレセプターマッピングの技術を用いていることが大きな特徴である。

⑥コンビナトリアルケミストリ/HTS

(ロボット技術やデータ管理技術を駆使した大量スクリーニング手法)

最新のリード化合物発見に対するアプローチとしてはランダムスクリーニングを基本とするコンビナトリアルケミストリ/HTSがある。

このアプローチの基本はランダムスクリーニングである。従って、実験による実証が総てであり、この結果の良否について議論をする余地は一切存在しない。一方、残る総ての構造-活性相関手法はあくまでも予測によるスクリーニングやドラグデザインであり、実証によるものではない。この点がコンビナトリアルケミストリ/HTSと構造-活性相関との根本的な違いであり、コンビナトリアルケミストリ/HTSが新薬探索の最終兵器と騒がれる所以である。

このコンビナトリアルケミストリ/HTSも完成したものではなく、現在は発展段階にある。化合物や酵素の安定調達等の解決すべき問題も数多く抱えている事も事実である。しかしこれらの問題も世界中の研究者が日夜努力を続ける事で少しずつ光がみえている。いずれにしてもコンビナトリアルケミストリ/HTSは、従来の構造-活性相関手法がどちらかという苦手であった Lead Generation を身近なものとした事は事実である。遅かれ早かれ今日のようなブーム的状况はいずれ収まるにしても、今後の展開が最も期待される分野である事は間違いない。

このコンビナトリアルケミストリ/HTSの出現で構造-活性相関はその役割を終えたように考える人があるがそれは誤解である。むしろ構造-活性相関は現在よりもその重要性を増して行くはずである。コンビナトリアルケミストリ/HTSはリード化合物の発見だけで最適化やデザインは行わない。この最適化とデザインは構造-活性相関が最も得意とする分野である。また、構造-活

性相関をやっていないなければ気が付かないかもしれないが、コンビナトリアルケミストリ/HTSを合理的に進めるためにも構造-活性相関の技術やセンスが大いに生かされる場面が多い。このように構造-活性相関とコンビナトリアルケミストリ/HTSは切っても切れない関係にある。

⑦様々な技術を利用したその他の構造-活性相関手法

①から⑥で説明された様々な構造-活性相関手法の他にも、これらの分類に属さない多数の解析手法が存在する。例えば、化合物データベースから目的活性を有する化合物を取り出し、これらの化合物群を多数の部分構造に分解し、それらの出現回数を比較するアプローチ。活性化化合物群を取り出し、これら化合物群の共通部分構造を取り出すアプローチ。三次元化合物群の重ね合わせによる活性/非活性領域を取り出す手法、パターン認識や最適化手法を単発的に利用したアプローチ、分子動力学や配座解析を基本としたアプローチ等枚挙に暇がない。この中でも異色なアプローチとして人工知能技術を用いた構造-活性相関手法がある。以下、簡単にこのアプローチについて述べる。

人工知能技術を用いた最初の構造-活性相関事例としては、C.HanschとR.Langridgeとの共同プロジェクトとして構築されたKARMA (Kee Assisted Receptor Mapping Analysis) システム^{*8)}がある。このシステムはHansch-Fujita法とグラフィックを用いたレセプターマッピングとを連携させた、複数の構造-活性相関手法を組み合わせた最初のアプローチである。しかし、この手法は3-D QSARのような二つの手法を合わせて全く新規の手法を生み出したものではなく、単にHansch-Fujita法のプログラムとグラフィック主体の構造-活性相関手法のプログラムを一つのプログラムとしたような構成を持つ。

続いて人工知能技術を用いた全く新しい概念に基づいた構造-活性相関手法として藤田が提唱するリードエボリューション (Lead Evolution) 化合物^{*9)}群の自動創出を行うEMILシステム^{*10)}が藤田らにより発表された。このシステムは、過去の新薬開発過程で行われた化合物の変換パターンをルールとし、このルールを新たに入力された化合物に適用して新規リード候補化合物を多数創出するものである。このシステムは次項で説明するコンビナトリアルケミストリ/HTSにおいて新規化合物群の自動創出プログラムとして今後多用されるものと考えている。

* 8 : T.E.Klein, C. Huang, T.E. Ferrin, R. Langridge, and C. Hansch, Computer-Assisted Drug Receptor Mapping Analysis, in

* 9 : Fujita, T. The Role of QSAR in Lead Evolution. In: QSAR in Design of Bioactive Compounds, J.R.Prous Science Publishers : S.A. 1992, 111-30.

* 10 : T.Fujita et al., In "QSAR and Drug Design : New Developments and Applications", Pharmaco Chemistry Library, Vol.23, T.Fujita, Ed., ERSEVIER,

Amsterdam, 1995, pp 235-273.

⑧その他の言葉と構造-活性相関手法の分類について

最近になり良く聞く言葉として Rational drug design (論理的ドラッグデザイン) や Structure-based drug design なる言葉が使われている。これらの言葉について中尾・清水らの言葉を借りるならば*11)、Rational drug design とは“薬理活性化合物や生体高分子の構造情報に立脚して薬理作用の発現機構を分子レベルで明らかにし、その知見に基づいて新規な活性化合物を論理的に創製する方法”であり、構造-活性相関手法において論理的なアプローチをとる手法の総称となる。また、Structure-based drug design は“まず『鍵穴』の構造を決定した後、それに基づいて新規な薬理活性化合物を分子設計するアプローチ”となる。なお、彼らは同論文中で Hypothesis-based drug design の言葉を提唱し、この言葉を“低分子化合物の構造情報に基づいて標的となる生体高分子の構造についての仮説を立てて新規リード化合物を設計する方法論”に当てている。

*11: 中尾和也、清水良、川島啓助、“創薬へのコンピュータの利用”、科学と工業、70、3~15(1996)。

前記言葉の定義に従うならば、Rational drug design はレセプターサイトとの相互関係に立脚するアプローチであるならば殆ど総ての構造-活性相関手法が内包されてしまう。著者の考えでは Rational drug design の言葉は構造-活性相関よりもドラッグデザインに重きがあり、Hansch-Fujita 法やパターン認識法を Traditional structure-activity relationship というならば、この言葉に対比するものとして利用されているというイメージが強い。

Structure-based drug design は鍵穴から構造式をデザインするアプローチであり、この意味から一般的には⑤の De Novo デザインと呼ぶアプローチがこの分類に区分される。最後の Hypothesis-based drug design はレセプターサイトにおけるリガンド化合物との相互作用を強く意識していることより、本著で述べる③ドラグレセプター理論によるアプローチ、および④の 3-D QSAR がこのアプローチに分類される。

このように構造-活性相関に関し、本著では取り上げない名前と分類基準等が存在するが、内容的に①~⑦で取り上げた解析手法と重複する。従って、本著ではこれらの言葉に従った分類は行わない。

⑨今後の展開

構造-活性相関の今後の展開を見通す事は非常に困難な仕事である。構造-活性相関に関係する技術は多岐にわたる。コンピュータ関連、情報化学および計算化学、構造-活性相関そのものの技術等総ての技術が互いに関連してい

る。著者にも今後の展開が従来の技術の延長でくるのか、従来行われてきた解析手法同志を更に統合した形で展開されるのか、あるいは全く予想もつかない新規の手法が開発されるのか予想は全くつかない。先に述べた三分野総てが急速に展開されている現状ではこの種の議論は無駄と考える。ただ、いずれにしても過去に展開された解析手法を知り、その基本技術を知っているならばどのような構造-活性相関手法が展開されようとも戸惑う事なく冷静に対処出来るはずである。この観点からも、過去及び現在行われている構造-活性相関手法を熟知することは重要である。

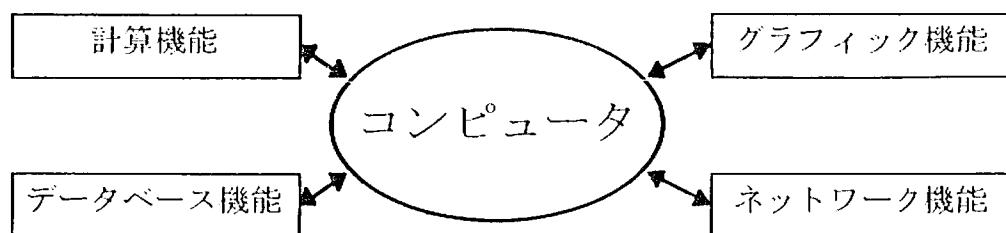
1. 構造-活性相関を支える種々の技術 (コンピュータ、化学関連)

コンピュータを理解するにはハードウェアとソフトウェアの両面から眺めることが早道である。しかし、ここではコンピュータのハードウェアの技術的内容については述べず、ソフトウェアという観点からのみ議論する。また、ソフトウェアといえども個々のコンピュータケミストリ技術に踏み込めば更に深みにはまってしまう。本章の目的は、構造-活性相関に利用されるコンピュータのソフトウェア技術を概観することに絞る。従って、ここではコンピュータケミストリの概要を述べ、詳細解説は別誌にてまとめる。分野的に大きく、別著にて簡単に概要がつかめるものに関しては単なる分野名に止めた。また、コンピュータに近い技術に関しても単なる言葉レベルに止めてある。何かのタイミングで言葉を聞いた時に思い出していただければ良い。

ここでは、あまり他の著書では扱われない化合物データベースと構造-活性相関分野での人工知能について簡単に述べるだけとする。

2. 構造-活性相関に深く関係するコンピュータの基本技術 (ソフトウェア)

現在のコンピュータが行う主要な基本機能としては、①計算機能、②データベース機能、③グラフィック機能、④ネットワーク機能の四種類があげられる。構造-活性相関はここであげた四大機能のうち④のネットワーク機能を除く、残る三大機能の総てを駆使しながら実施されている。勿論、個々の解析手法が利用する機能には濃淡があるが、現在ではこれらの機能を総合的、かつ調和を取りながら行われることが一般的となっている。



コンピュータの四大基本機能について現在実施されている様々な適用パターン単位にまとめたものが以下のリストである。このリストが構造-活性相関で利用される総ての技術をカバーするものではないが、その多くをカバーしているはずである。ここではその内容をメッセージレベルで書き出すだけに止める。

2.1 計算機能

2.1.1 計算の内容

①種々の化学計算

・分子力学法 ・分子軌道法 ・分子動力学法

②統計的な計算

・統計 ・多変量解析 ・パターン認識

③種々物性の算出

・種々物性単位の計算式（経験式）の利用

2.1.2 計算速度

①超高速計算（ベクトルプロセッサおよびパラレルプロセッサ）

超高速計算は時代を越えて残るものとする。しかし、その内容がベクトルプロセッサかパラレルプロセッサか、あるいはその融合かの問題は、適用分野やソフトウェアの内容により変化する。

・分子軌道法 ・分子動力学法

②一般計算（ワークステーションおよびパソコン）

現在はパソコンの計算速度が急速に早くなり、下位ワークステーションと上位パソコンとでは逆転している。また、通常の解析に必要な計算もパソコンで十分に可能であり、近い内にパソコンを用いた解析が主流になるものと考えている。現時点では、比較的計算負荷が高いものとグラフィックでの高速処理が必要な業務、および中／（大）規模データベースがワークステーションで、これら以外はパソコンというように住み分けされるが、パソコンへの流れは著者の予想以上に早いのが実感である。

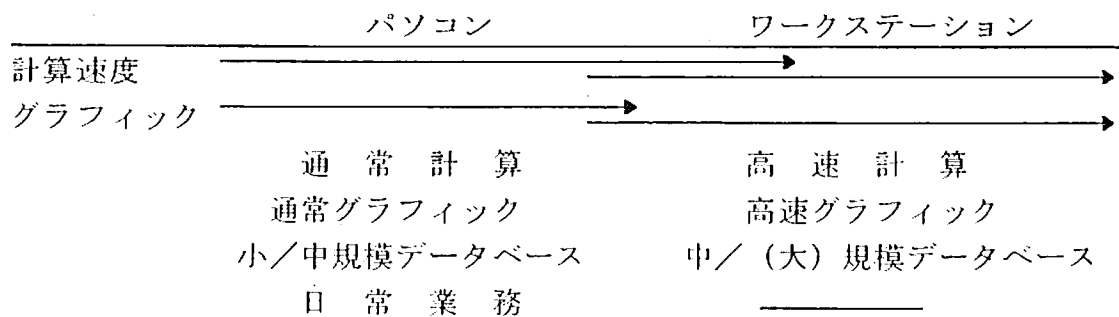


図 . パソコンおよびワークステーションの役割分担

2.2 データベース機能

前項で述べた計算機能に関しては種々の解説本が出版されているのでそちらを参照されたい。ここでは、あまり参考となる解説本等が少ない化合物データベースについて簡単にまとめる。

2.2.1 データベースの形式

データベースはこれだけでも本になるような内容を持つ奥の深い分野でもある。データベースのデータ取り扱い形式、データ内容の差異、データベースの運用形態、化合物をデータベースで扱う時の技術、等々様々な技術の組み合わせと蓄積が必要である。ここでは必要最低限度の簡単な説明に止める。

①データベースの形式

- ・ RDB (Relational Database) : リレーショナルデータベース

データベースはその中に持っているデータのストア方法(データ構造)の差異により様々な形式のデータベースが存在する。最近最も一般的に利用されているデータベースはRDB (Relational Database)、即ちリレーショナルデータベースである。これを訳すと相関データベースであるが、実際にはリレーショナルデータベースとそのまま呼ばれている。このリレーショナルデータベースでは、データがテーブル形式に蓄えられており、科学関連分野での利用に適した特性を持つ。このテーブル間でのデータのやり取りが明解で論理的に説明できること、および他のデータ構造を持つデータベースに比べてデータ更新等の手続きが容易でメンテナンス性が良い、データベースへの検索様式がSQL という言語に統一されている等の様々な理由から急速に普及している。

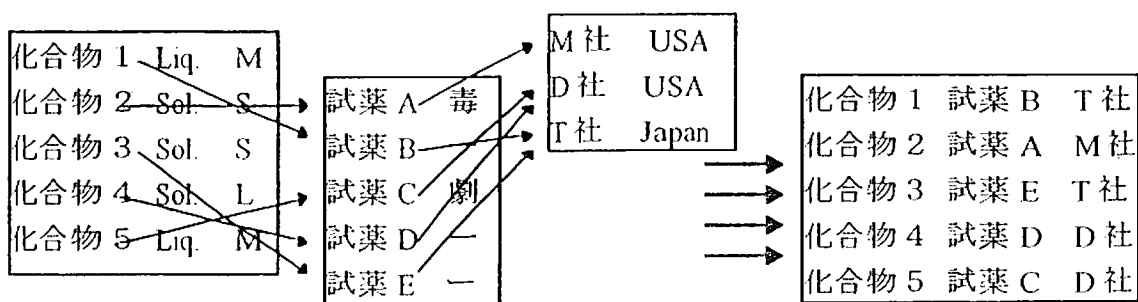


図 . リレーショナルデータベースによる、複数データテーブルからのデータ取り出しと新規データテーブル作成

- ・ スプレッドシートおよびケミカルスプレッドシート

スプレッドシートは最近出てきた形式のデータ表示形式で、データベースという程強く検索を意識したものではない。どちらかという、多数のデータを一つのシートとしてまとめて扱う事が主眼で、扱うという項目の一つに検索機能があると考えべきである。但し、最近では検索機能もかなり強化され、一枚のシートに収まるデータの数やシート数も大きくなってきているので、中/小規模のデータベースであるならば十分にデータベースとしての機能を果たす事が出来る。最近耳にするケミカルスプレッドシートはこのスプレッドシート機能を化学用にアレンジしたもので、各シートの第一列は必ず化合物構造式であることが特徴である。

- ・ スプレッドシートとリレーショナルデータベースの違いと利用形態

スプレッドシートの基本的なデータの持ち方はリレーショナルデータベースと同じであるが、リレーショナルデータベースは一枚のテーブルのサイズ(項目数)が小さく、サイズの異なるテーブルが多数用意される。また、テーブル間の連携が強く、最終データ表示も目的に応じて柔軟に変化させる。一方、

スプレッドシートはシートサイズが大きく、シート数は少なく、サイズも殆ど変化しない。さらに、シート間の独立性が比較的高く、表示もシート形式だけである。このように、リレーショナルデータベースおよびスプレッドシート共に表形式のデータを扱うが、その内容は全く異なっている。

利用形態としては、たがいに独立して利用される事もあるがリレーショナルデータベースとスプレッドシートを組み合わせる利用することも多い。この場合、エンドユーザはスプレッドシートを用い、その中身となるデータをデータベースから取り出してくるという役割分担がなされる。

②オンラインデータベースとローカルデータベース

オンラインデータベースは誰もがそのデータベースにアクセスする事ができる開かれた、公共性が高く（パブリック）、大規模データベースでの利用が中心である。一方、ローカル（インハウス）データベースはその使用が企業単位、研究所単位というように特定のユーザ内でしか利用されない、クローズされた中／小規模データベースを意味している。

③クライアントサーバ

データベースのハード的な構成の一つの形式である。ユーザが使う端末側（クライアント）にデータベースから送られたデータ処理に関する種々の機能（表示／検索キー作成・編集等）を持たせ、データベースの本体（サーバ）は純粋に検索機能だけに集中することでサーバの負荷を分散させ、データベースとしての高機能を維持することを目的としたハード構成である。なお、従来はデータベースが入った本体のコンピュータがすべての作業を行い、ユーザ側の端末は単に表示するだけであった。

2.2.2 データベースの内容

①化合物（二次元構造式、三次元構造式）

化合物として二次元構造式を扱うか、三次元構造式を扱うかでデータベースの内容は総ての点で大きく異なってくる。二次元化合物データベースは単に化合物管理や検索が目的であるが、三次元化合物データベースは管理が目的というよりは解析を主体とした目的に利用される。この三次元化合物データベースについては、本文第 1 章のその他のアプローチの中で概要を述べる。

②種々物性／活性／毒性等

データベースの内容は種々様々なものがある。物性／活性／毒性等の様々なデータベースが現在提供されている。これらのデータベースは当然化合物構造式を持っている。構造－活性相関分野で特に重要なデータベースは X 線結晶解析データベースで、一般低分子を中心とした CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/ccdhome.html>) があり、酵素や蛋白質のデータベースとしては Brookhaven Protein Data Bank

(<http://www.pdb.bnl.gov>)) の二つである。

③文献、その他

文献データベースとしては CAS オンラインが別格である。世界最初の実用／商用データベースとしてその歴史は長く、検索技術も最高水準を保っている。これら化学データベースの詳細に関しては別著にて述べる。

2.3 グラフィック機能

グラフィック機能は化学分野では必須の機能である。特に三次元グラフィックがなければ構造－活性相関における多くの分野の存在自体がなくなる。また、化学者の共通言語である化合物構造式をコンピュータ上でグラフィックを見ながら簡単に取り扱える事は不可欠である。

2.3.1 表示手法

①ハードウェア

- ・ディスプレイ型：リフレッシュ、ベクトルスキャン、ラスタースキャン
- ・表示対象：二次元ディスプレイ、三次元ディスプレイ

②表示ソフトウェア技術

- ・言語：open GL、GX 要追加
- ・手法：透視変換、デプスキューイング、テクスチャマッピング、メタボール

2.3.2 表示内容

①化合物構造式の表示

- ・スティック図、ボール&スティック図、空間充填図、点表示図、他

②その他の表示

- ・エネルギーマップ、種々統計図、分子軌道図

③シミュレーション結果の表示

2.4 ネットワーク機能

ネットワーク機能が構造－活性相関、特に解析に直接利用されていることは無い。強いて言うなら簡単な二次元あるいは三次元化合物検索を行って構造－活性相関に適用する程度のものである。しかし、構造－活性相関業務の実施過程においてネットワーク技術が裏方として支える部分は多いし、コンピュータ技術の動向から推測するならばネットワーク指向はさらに強まるものと思われる。特にインターネットやイントラネットの普及は今後種々のデータベース検索はインターネット上で行う事が一般的になる事を暗示している。現に、幾つかのデータベースはインターネット上での検索が可能である。

構造－活性相関解析も実際に解析をネットワーク上で直接行うわけではないが、全世界の研究所を結んで同じ解析手法やデータを用いて共同研究するためのネットワーク上の解析コミュニケーションシステムの開発が進行しつつある。数年後には実用システムがデビューするであろう。

今後インターネットが研究者の情報源として果たす役割は日々増大するものと思われる。さらにはこのインターネットやイントラネットをより積極的に利用することで、世界的レベルでの共同研究等が積極的に実施されるようになるであろう。

2.5 その他の機能

2.5.1 人工知能 (Artificial intelligence)

人工知能の最大の目的はルールを適用して複雑な問題に対応することである。

この人工知能を実現するための手続きは、ルールを適用するのと、ルールを取り出すものとの二種類に分類される。

人工知能の主たる利用目的は、専門家の持っている知識（数式等で表現出来ない）を駆使しつつ様々な業務をこなすことである。人工知能を利用するための最大のポイントは、専門家が持っている知識（一般的に、このような知識が明確な形でルール化されていることは殆どない）を如何にしてコンピュータが理解できる、もしくは人工知能として実行できる形（ルール）として取り出せるかという点である。

この人工知能を実施する形態として知識の取り出し方によって、大きく二つの形式に分類される。

①専門家の持っている知識を明確なルールとして利用する

②知識のルール化を行わず、結果のみをパターンとしてルール代わりに利用

本来の人工知能という技術的観点から述べるならば、知識は総てルール化されるのが本質であり、一部でもルール化されていない情報を用いる事は人工知能の利用形態としては異常である。従って、著者は②のケースについてはパターン知能 (Pattern intelligence) という言葉を当て、これは人工知能の新たな分野と考えているが、この言葉は一般化していないので本著では人工知能として扱う。このパターン知能の例としては藤田らが開発した EMIL システム (第章) が該当する。

しかし、現実的な問題として化学の研究分野では多くの事象がルール化されていないという事が一般的である。一方で、化学分野の大きな特徴として実験事例は多数存在するという事実がある。このことより、構造-活性相関分野での人工知能利用では実験事実を事例パターンとして人工知能システムにルールの代わりに入力し、新規のデータにはこの事例例に従ったパターンを適用するというアプローチが取られることがある。

この人工知能の概要については本文第 章のその他のアプローチの中で化学分野および構造-活性相関分野の人工知能という観点で述べる。

2.5.2 シミュレーション

シミュレーションはグラフィック機能と密接に繋がっているがここでは改めてその他の機能として取り上げる。シミュレーションは大量の計算結果を出力する手法として重要な役割を果たす。計算結果の画面への出力のみならず、時間的な流れを実際に画面上で捕らえる事が出来るという観点からも非常に重要な役割を持っている。構造-活性相関分野での利用は主として蛋白質に水分子を加えてその揺らぎの状態をみたり、レセプターサイトへのリガンド化合物のドッキング状態を観測するのに利用する事が多い。一般化学の分野では無機/有機を問わず、マイクロ世界の分子の動きを理解する事は非常に重要であり、多くの適用事例が存在する。これらの詳細については別紙を参照されたい。

3. 構造-活性相関に深く関係する計算化学関連技術

計算化学関連の分野としては①分子軌道法、②分子力学法、③分子動力学法の3分野をあげる。これらの分野はそれぞれ化学における基本分野として確立されている。特に分子軌道法は歴史も古く、専門の研究者も多い。分子力学は分子軌道法に比べるとその歴史も浅いが、化合物の三次元構造式を比較的簡単に求められる事で急速に普及している。

また分子動力学は分子単体の計算だけでなく、多数分子の分子間相互作用の計算が出来、多体系を扱う事が出来るので貴重なアプローチとなる。当初は低分子への適用に始まったが、コンピュータの能力の高まりとともに現在では蛋白関連の解析に主として利用されている。これらアプローチの基本や応用については既に計算化学 (Computational Chemistry) として幾つかの解説書が出ているので、それらを参照してほしい。

4. 構造-活性相関に関係するソフトウェアの頒布先 (パブリックのみ)

化学分野では開発されたプログラムを交換する機構が組織化されている。最も大規模で歴史の長い組織は米国インディアナ大学を基盤とする QCPE であり、世界中の化学関連プログラムが登録されている。また、この組織の日本版が JCPE である。いずれも会員になればプログラムを登録したり、登録されたプログラムを実費+ α 程度の値段で入手可能である。また、化学パソコン学会でもパソコンプログラムの登録制度を設けており、プログラムの相互利用等に道を開いている。

量子化学プログラム交換機構 (QCPE)

Mr. Richard W. Counts, Quantum Chemistry Program Exchange, Creative Arts Building 181, Indiana University, Bloomington, IN 47405 U.S.A.

日本化学プログラム交換機構 (JCPE)

〒113 東京都文京区本駒込 6-25-4 中居ビル 化学情報協会内、日本化学プロ

グラム交換機構

日本化学パソコン学会

最近では化学プログラムの種類も数も多くなっているが、特にパソコン上で利用出来るプログラムの開発が急ピッチで進められている。パソコンで動くプログラムのうち製品化されたもののデモプログラムをインターネット上で公開しているプロバイダーも多い。化学プログラムに慣れると言った点からもこのような無料プログラムの積極的な利用をお勧めする。

5. まとめ

構造-活性相関に関係するコンピュータ技術の範囲は極めて広範囲にわたる。ハードウェアに関係する部分だけでもスーパーコンピュータからパソコンまで関与し、グラフィックは特に重要である。これらのハードウェア関連技術の歴史だけでも書いて行くと大変な量になってしまう。更に大変なのはソフトウェアである。構造-活性相関に関与するプログラムの基本となる技術や研究分野は化学関連の殆ど総てに関与していると言ってもおかしくない。さらにはあまり化学とはあまり関係の無いような分野で利用される技術もがむしやらに取り入れられている。以上の現実を考えるならば構造-活性相関は正に広範な分野にまたがる典型的な学際研究の一つである。

前記理由から本章では単に羅列的に項目をあげるだけになってしまったが、本著を読まれて少しでもこれらの基本技術や学問分野に興味を凭れたならば積極的に進んで学習される事を勧める。

1. 構造-活性相関解析を行う上での一般的前提事項

構造-活性相関解析を行うにあたり、解析の前提条件として暗黙の了解にあたる項目が幾つかある。解析手法により細かな点で了解項目は異なるが、ここでは多くの構造-活性相関手法に当てはまる共通事項について簡単にまとめる。

① コンフォーメーションの変化は無視される。

一般的に同一化合物におけるコンフォーメーション変化は特殊な例を除き、構造-活性相関解析においては無視される。コンフォーメーション変化の情報は生体反応でも重要であり、特にレセプターサイトにおける活性配座の問題は検討すべき課題である。しかし、現在の技術レベルではレセプターサイトにおける活性配座を知ることは出来ないため、活性配座を前提とした議論は出来ない。例えば、ドラグレセプター理論に基づいた構造-活性相関では、仮想的に最安定配座を活性配座とみなして解析を行っているのが現状である。また、Hansch-Fujita 法で利用される STERIMOL パラメータも最安定配座の形を基本として算出され、生体内のコンフォーメーション情報に基づくものではない。

② 代謝の問題は解析過程では無視されるか、取り除かなければならない。

代謝の問題は、現在の構造-活性相関解析では無視される。代謝に起因する情報を解析母集団中に混在させることは、解析の信頼性を落とす、あるいはノイズデータの原因となるので代謝データの混在には特に注意しなければならない。一般的に代謝データの割合が小さい時、代謝データは異常データ (Hansch-Fujita 法ではアウトライヤー) となる。

③ 解析母集団の全化合物は同一の律速段階/薬理メカニズムを持つ。

律速段階や薬理メカニズムの異なる薬物が混在するデータの解析は、単に解析を困難にさせるだけでなく、誤った解を導く可能性が高い。データ統一や、問題の単純化は解析業務の基本である。この観点からも同一の律速段階や薬理メカニズムを持つ事は解析の基本である。

2. 毒性/その他 (分解性、半減期等) の問題

2.1 毒性データの扱い

薬理活性と毒性は紙の表/裏のように物事の二面性を象徴する。また、目的薬理活性に付随するが目的活性と異なる作用は副作用となり、この問題も実際の薬物開発では大きな問題となる。現在展開されている構造-活性相関手法ではパターン認識法を除き毒性そのものを解析対象にする事は出来ない。また、目的外の活性である副作用も目的活性のみを前提として解析する通常の構造-活性相関手法では扱えない。この場合も、毒性や副作用が有るか否かの結果論に基づくパターン認識法の予測のみが適用可能である。但し、副作用に関し

ては一つの副作用を取り出して目的薬理活性と設定することで構造-活性相関を行うことは可能であるし、成功事例も多い。

毒性の特徴は薬理活性とかなり異なる。つまり、神経毒性のような特殊な例を除けば一般毒性に関しては、毒性自体の作用点、作用メカニズムが不明な場合が多く、その定義が曖昧で、毒性の有無という単純な事象の結果論的にまとめて扱う事が多い。これらの特徴は、定まった薬理活性メカニズムを前提とするアプローチは適用不可能であることを意味する。さらに毒性自体が定量的にも定性的にも評価しにくい等の様々な要因が考えられる。これらの事項は、前項で述べた構造-活性相関を行う時の前提事項の条件にも既に違反している。このような毒性という特殊性を考慮した時、適用可能な構造-活性相関手法はパターン認識法に限定されてくる。パターン認識法は薬理メカニズムに関する特定の前提条件を必要とせず、単に相関関係の有無（原因と結果）があれば適用可能であり、この点でパターン認識法は毒性解析の強力な武器となる。

2.2 化合物の分解性と半減期

毒性の他にも現在の構造-活性相関アプローチでは取り組みにくい問題として化合物の分解性や半減期等の予測がある。この分解性や半減期は、生体内における薬物が対象の場合は“代謝”の問題として扱われる。代謝に関する研究はメカニズムの解明が中心で構造-活性相関の対象となる相関問題として取り上げられる機会は少ない。従来は、これらの問題は生体内における薬物の持続性の研究や、農薬の土壌中の残留性に関する研究の中で取り上げられてきた。

しかし、毒性も含めてこれらの問題は、最近急速に大きな社会問題となりつつある環境汚染/毒性等のメインテーマとして注目されている。今後は、日本のみならず世界レベルでの政/官主導による規制強化が実施されるのは必須であり、企業にはこれらの要求に答える社会的な義務が求められる。

化合物の分解性と半減期は密接に相関しており、個々のメカニズムは不明な場合が多く、その要因も酸化、光分解、溶解/吸着、菌による分解、化合物同志の反応といった不特定多数の要因が複雑に関係している。これらの問題は、相互作用を考慮しない仮説に基づいたアプローチや、単純な経験式では扱いが困難であり、毒性と同様にパターン認識法が唯一の有効なアプローチとなる。

3. 構造-活性相関とドラッグデザイン

現在、構造-活性相関とドラッグデザインの二つの言葉が存在する。これら二つの言葉に対する定義はケースバイケースで行われていると思う。ここでは本書内でこれらの言葉を用いる時の使い分けについて述べる。

一般的にドラッグデザインの言葉は薬物開発の全過程を含んで表現されるが、

構造-活性相関は相関解析に重みが置かれており、この点でドラッグデザイン業務の一部と考えられる。本書では都合上、構造-活性相関とドラッグデザインの言葉をケースバイケースで使い分けしたい。構造-活性相関は、活性と化合物構造式との相関関係を求める解析中心のアプローチと定義する。この構造-活性相関の延長として新薬デザインが行われるが、構造-活性相関中心の展開である時は構造-活性相関とする。解析の比重が低く、化合物のデザイン業務を中心として議論する場合はドラッグデザインの言葉を用い、これら二つの言葉を区別し、混乱を防ぎたい。

4. コンピュータによる構造-活性相関及びドラッグデザイン全体概要

Waterbeemdはその著書^{*1)}の中でコンピュータによる分子設計は以下のような10項目に分類されるとしている。

* 1 : Van de Waterbeemd, H.,(ed.), Introduction . In: Advanced Computer-Assisted Techniques in Drug Discovery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry, vol. 3),VCH, Weinheim, 1994.

- ①化学情報システム
- ②計算化学(Computational Chemistry)
- ③コンビナトリアルケミストリ、分子多様性、分子類似性
- ④ De Novo デザイン
- ⑤分子モデリング
- ⑥ファーマコフォアの創出
- ⑦物性予測
- ⑧ SPC(Structure-property correlations), 2D QSAR(Hansch-Fujita 法)
- ⑨ 3D QSAR, CoMFA, GOLPE
- ⑩ synthesis planning, reaction databases

この分類は単なる一つの解析手法 (CoMFA、GOLPE 等) から、分子モデリングや物性予測といった大きな分野までを同一レベルで分類しており、分類基準の統一が取れてはいないが、現在のコンピュータ利用を全般的に捕らえていることは確かである。基本が分子設計にあるため、構造-活性相関よりも幅広くコンピュータ利用が捕らえられている。しかも、分類基準はコンピュータ利用の方に重点が置かれ、構造-活性相関側から眺めた時とは基準が異なる。しかし、分子設計と構造-活性相関とでは解析対象が化合物の物性が薬理活性かという違いだけで、殆どが同じ技術を用いている。この意味で、このまとめは多くの研究者にとり参考になる物と考える。

また、コンピュータを用いたメディシナルケミストリーについても以下のような流れ図をまとめている。

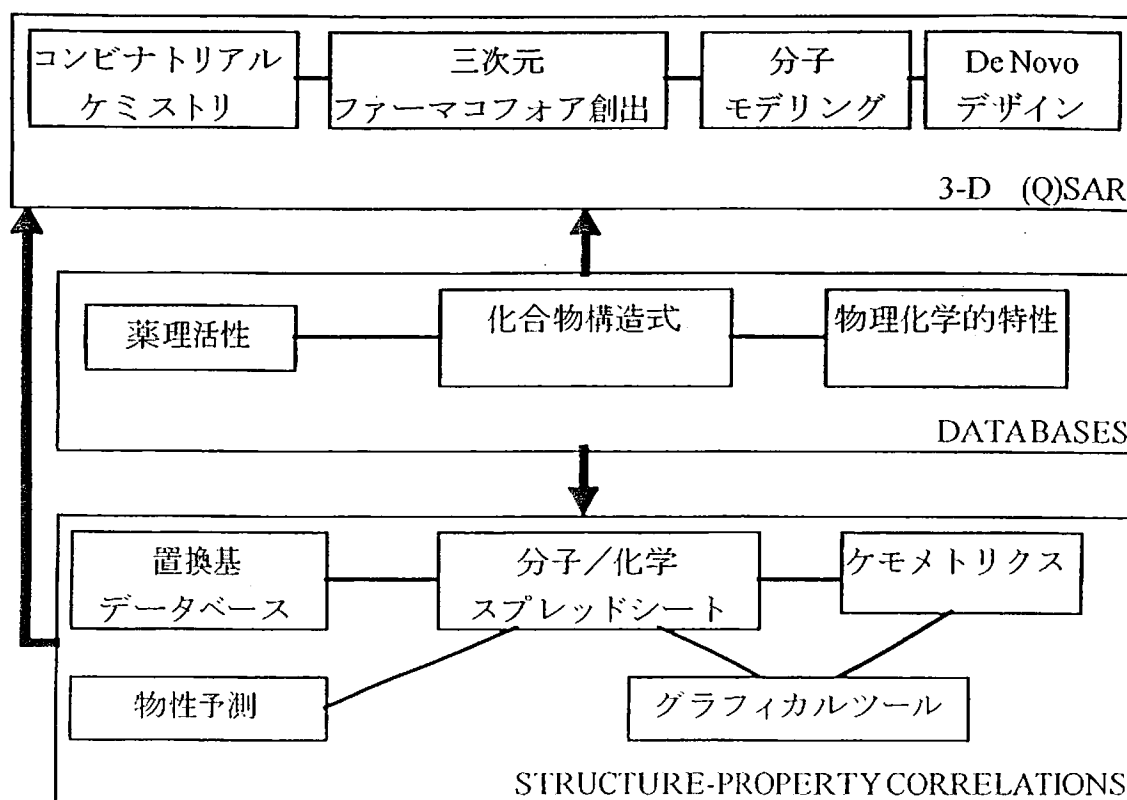


図 . コンピュータによるメディシナルケミストリー

図中の個々の言葉に関しては本書を読まれば理解できる物と思う。ここでは流れ図についての解説は行わないが、構造—活性相関（メディシナルケミストリーの一環として）を行うには幅広いコンピュータ関連の技術を総合的に利用しながら行われる事を理解いただけると思う。

5. 構造—活性相関手法の基本概念

構造—活性相関手法はどの手法においても何らかの基本的な根拠を拠り所として展開されている。ここにはそれらの基本項目と、その基本項目に基づく構造—活性相関手法を幾つか列挙する。

①薬物熱力学を基本としたアプローチ

薬物の生体内における挙動を細胞外から細胞内、細胞内でのレセプターサイトまでの移動過程と、レセプターサイトで起こる医薬品の反応を熱力学的観点から展開し、線形／非線形重回帰手法により解析する。

・Hansch-Fujita 法、・Free-Willson 法

②統計的解析を基本としたアプローチ

情報等価理論に基づく相関情報の取り出しや、分布データに基づいた情報の取り出しを基本とする。従って、あくまでも情報の取り出しが目標であり、薬理学的前提や基本は持たない。解析後に薬理メカニズム特徴抽出の相関要因

を考えることが必要。

・パターン認識（多変量解析）法

③ドラグレセプター理論に基づいたアプローチ

薬物が薬理活性を示すためには必ずレセプターサイトへのドッキングと反応が必要であるというキー&ロックメカニズムを基本としたアプローチ。このキー&ロックメカニズムの詳細に関しては他書を参照されたい。

・ドラグレセプター理論に基づくグラフィック重視のアプローチ、
・De Novo デザイン、・3-D QSAR、・配座解析によるアプローチ、
・ドッキングシミュレーション

④薬理活性に対する“効果”概念を基本としたアプローチ

薬理活性との相関が化合物のどの部分との相関で議論するかで分類されるアプローチ。現在、置換基効果、場の効果および部分構造／空間効果の三種類存在する。

・Hansch-Fujita 法、・3-D QSAR (CoMFA, SARDE)

⑤“似たものは似た活性を示す”という類似概念を基本としたアプローチ

構造－活性相関分野ではキー&ロックメカニズムと同様に古くから利用されてきた基本概念である。特に構造－活性相関の概念については記述する必要もないと思われる程自然な考えである*1)。

* 1 : M.Johnson, G.M. Maggiora, “Concepts and Applications of Molecular Similarity”, Wiley, New York (1990).

この基本に対するアプローチは類似を評価する手法の差異と、“似たもの”の定義を何にするかでアプローチが異なってくる。化合物全体を類似の対象とする場合、化合物の特定の部分構造や官能基同志の位置関係を対象とする場合はこの定義が明白に見える例と言える。この他にも“似た”という定義を化合物の種々物性等にまで拡張するならば、現在行われている構造－活性相関手法の総てはこの基本に基づいて展開されている事がわかる。例えば、Hansch-Fujita法による構造－活性相関手法は種々物性条件の最適な条件を見いだすアプローチであるが、ドラグデザインの観点から見ると、オリジナルデータセットの化合物群が有する種々物性に似た新たな化合物群を見いだすアプローチとも言える。

・三次元重ね合わせ、・三次元化合物検索

6. 構造－活性相関上での様々な基本項目

①リード化合物を基本とする構造－活性相関手法の分類

医薬品や農薬の開発ではリード（先導：Lead）化合物という概念があり、このリード化合物の発見が世界中の医薬／農薬企業の最重要開発目標となる。

リード化合物とは、ある特定薬理活性を示す一連の化合物群のルーツとなるべきものに課せられた名前である。このリード化合物は既存の薬物群と基本構造式が異なり、より強力な活性化合物となる可能性を秘めている。このリード化合物を発見出来れば、特許上で他社に対し優位に立てると同時に、新薬としての承認も容易となり、薬価という観点からも優遇される。このようにリード化合物はあらゆる点で製薬／農業企業には魅力的なものとなる。

このリード化合物を基準とし、現在実用化されている構造－活性相関手法はリード化合物の構造上の変化量の大きなものから順に、① Lead Generation、② Lead Evolution、③ Lead Optimization の三種類に分類される。言うまでもなく構造－活性相関の最終目的は Lead Generation である。以下にこれら三種類のアプローチについて簡単に述べる。

・ Lead Generation : 全く新規のリード化合物を導き出すアプローチ。

周辺構造も含め従来の薬物と基本骨格の異なる化合物を導き出すアプローチを意味するが、このレベルで理論的に新薬を求めるアプローチは存在しない。コンビナトリアルケミストリ／HTS は、Lead Generation が出来る唯一のアプローチと言える。

・ Lead Evolution : 藤田が提案するもので、①と③の中間的な構造変化量を伴うアプローチがこの範疇に分類される。

このレベルでは有る程度の基本骨格変化も含むが、Lead Generation ほど突発的に化合物が出てくるものでは無い。De Novo デザインや人工知能による構造変換アプローチ等の部品（部分構造、官能基等）の組み合わせによる新規構造式の創出を伴うアプローチはこの範疇に属するが、Lead Generation にも一歩踏み込んでいるといえる。

3-D QSAR やドラグレセプター理論によるグラフィカルなアプローチは前記 De Novo デザイン程大きな構造変化を伴わないが、基本骨格や周辺構造の変化を伴う点で Lead Evolution に属する。

・ Lead Optimization : ある薬物をより活性の高い化合物群へと変化させるもので、基本骨格の変化を伴わない置換基レベルでの構造展開となる。

現代の構造－活性相関のルーツとも言える Hansch-Fujita 法がこの範疇に入る。

その他のアプローチも解析目標とするリード化合物の構造変化量に基づいて前記三種類のアプローチのどれかに分類する事が出来る。尚、著者が精力的に行っているパターン認識法はその適用スタイルにより、Lead Optimization や Lead Evolution の両方に属している。

②定量的構造-活性相関と定性的構造-活性相関

構造-活性相関手法はその解析で扱えるデータの特性や解析精度により大きく二種類に分類される。解析手法の精度が高い順にそれぞれ、①定量的(Quantitative)構造-活性相関と②定性的(Qualitative)構造-活性相関となる。

定量的構造-活性相関が扱う薬理データは連続変数であり、解析精度も必然的に高いものとなる。一方で、定性的構造-活性相関が扱う薬理データは効く/効かないといったバイナリデータや+1、+2、±0、-1、-2といったクラス強度データである。薬理活性ではこのようなバイナリデータやクラスデータといった形の表現を多用することが多く、これらのデータを扱う解析手法も重要となる。

Hansch-Fujita法はこの定量的構造-活性相関の語源となったアプローチである。その後、連続変数を扱える解析手法として3-D QSAR が展開され、定量的という言葉に冠するアプローチはこの二種類に絞られる。その他の手法は連続変数をデータとして利用することは出来るが、解析や活性の予測精度は効く/効かないといった定性的レベルとなる。なお、パターン認識法は用いるデータと解析手法の組み合わせによりケースバイケースで定量/定性的構造-活性相関のどちらにも属することになる。

③“効果”の概念に基づいた構造-活性相関

構造-活性相関上の大事な概念として“効果”という概念がある。この効果概念が最初に適用されたのはHansch-Fujita法であり、“置換基効果”による構造-活性相関とも呼ばれる。つまり、Hansch-Fujita法では薬理活性を置換基単位に分割して議論することが出来るために構造-活性相関の言葉が適用された。

このように、“効果”という概念は古くからあったのだが、Hansch-Fujita法しか存在しない時代には重要視されなかった。この概念が注目されるようになったのは3-D QSARであるCoMFA法がデビューしてからである。つまり、CoMFA法も定量的構造-活性相関であるためにHansch-Fujita法との差別化の言葉が必要となった。CoMFA法は“場(Field)の効果”による構造-活性相関手法とされ、この言葉により“置換基効果”によるHansch-Fujita法との差異が明確にされた。なお、場の効果とは化合物周辺空間(場)がリガンド化合物に及ぼす効果を示し、薬理活性がこの場から受ける効果との相関で説明出来ることを意味する。

この効果の概念を細かく分析することで著者は第三の効果として“領域効果”を考え、提唱した。領域効果では、薬理活性が三次元化合物の部分構造(領

域) 単位の寄与として説明される。さらに、この“領域効果”は化合物構造を対象とする“部分構造領域効果”と、場の空間を対象とする“場の部分空間効果”の二種類存在する。著者はこの“領域効果”による構造-活性相関を実施するシステムとして SARDE システムを構築し、実際に解析を行っている。

この詳細は第 3 章の 3-D QSAR にて話す。

- 置換基効果 : Hansch-Fujita 法
- 場の効果 : CoMFA 法 (3-D QSAR)
- 領域 (部分構造/場の部分空間) 効果 : SARDE 法 (3-D QSAR)

④ バイオアイソステリズムの考えに基づいた化合物修飾

ドラッグデザイン過程で行われる化合物修飾に利用される基本的な概念としてバイオアイソステリズム (Bioisosterism: 生物学的等価性) がある。この概念の起源は古く、合成を中心としたドラッグデザインに多用され、多くの実績を上げている。なお、藤田はこのバイオアイソステリズムをバイオアナロジー (Bioanalogy) と呼ぶべきであると提唱している^{*1)} ので、本書では今後バイオアナロジーと呼ぶ。

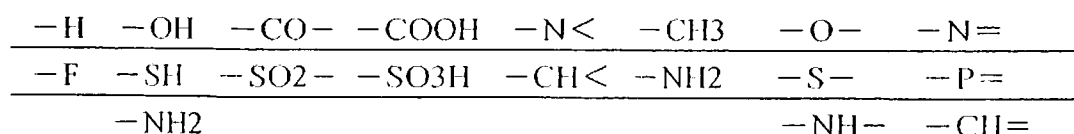
* 1 : Toshio Fujita, Biosci. Biotech. Biochem., 60 (4), 557-566, 1996.

この概念はコンピュータによる構造-活性相関でもしばしば利用される重要な概念であるが、むしろ新薬をデザインするドラッグデザインに効果を発揮する。例えば、構造-活性相関情報に基づいて新たな化合物を展開する時や、De Novo デザインにおける組立部品の拡大適用、コンビナトリアルケミストリ/HTS での化合物ライブラリの構築等にも利用可能である。

この基本概念は、最初 Langmuir^{*1)} により提唱された。当初は原子や原子団周辺の電子的環境の等価性のみ議論し、展開されていたが、その主たる目的は物性的な等価性であった。その後、薬理活性との等価性へと拡大され、現在のバイオアイソステリズムの形が整った。このようなバイオアイソステリズムを示す構造体をバイオアイソスター (Bioisoster: 生物学的等価体) と呼ぶ。この構造体は一般的には原子団や官能基レベルの小さな単位であるが、“薬理活性的に等価である化合物”と拡大して化合物そのものにも適用される。

* 1) I. Langmuir, J. Am. Chem. Soc., 41, 868 (1919).

以下に簡単な原子団および官能基レベルでの等価性の一例を示す。



表中、縦の列が相互に変換出来る官能基ペアを示す。より大きなグループ同志のバイオアナログ事例としてヒスタミンH2-アンタゴニストの水素結合部位のバイオアナログ変換を目的として実施された事例を図に示す。

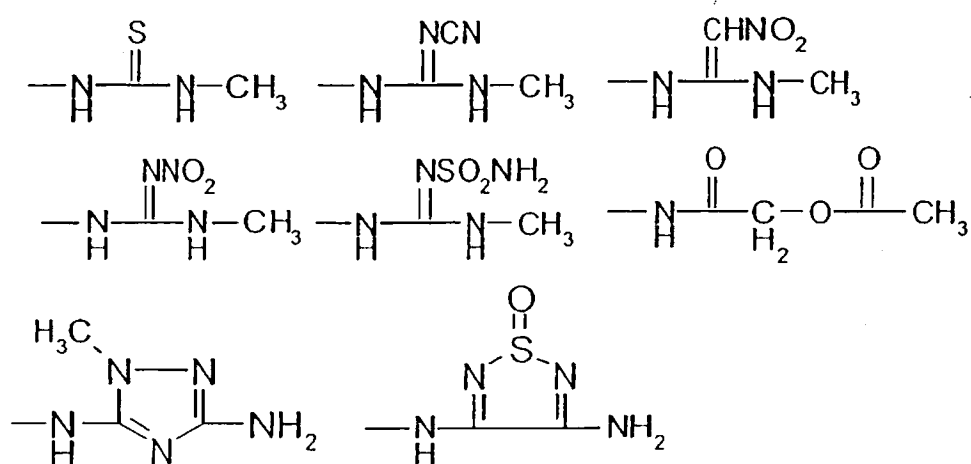


図 . 水素結合基のバイオアナログ変換事例 (文献* 1より抜粋)

図中の官能基グループは同じ水素結合機能を有するものとして相互変換された部分構造を示している。この変換事例が示すように、同じバイオアナログでも直鎖構造からヘテロ五員環を含む構造まで大きく構造が変化している事がわかる。バイオアナログ変換では簡単な原子や官能基レベルの小さな変換から、より大きな構造変換を伴うが、全体の機能としてまとまった同一の機能を有する変換まで種々のレベルが存在する。目的に応じ、これらの変換レベルを変化させることが必要である。

7. まとめ

本章でまとめたように構造-活性相関を行うに必要な基本および関連事項はさほど多くない。ここでまとめた事項を覚えていただければ、構造-活性相関関連の著書に出てくる言葉の殆どは違和感無く読みとることが出来るものと考えている。