

1. Hansch-Fujita 法の基本

Hansch-Fujita 法は薬物が細胞内に取り込まれる過程から、レセプターサイトにおける反応の過程を薬物熱力学理論に基づいて議論する。図1には薬物が細胞外から内部に取り込まれ、活性部位で反応し、薬理活性を発現する迄の過程を模式的に示している。

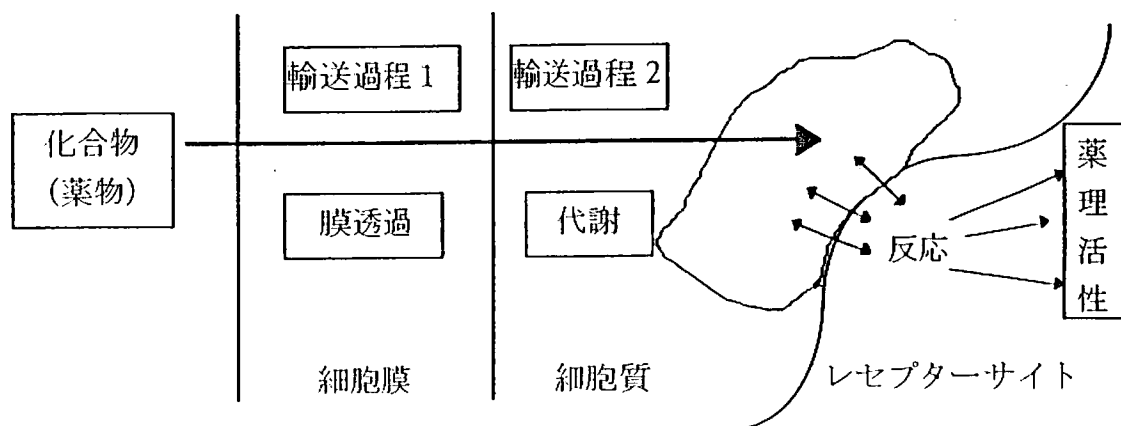


図1. 薬物の作用発現に至るまでのモデル

総ての薬物はその薬理活性を発現するまでに細胞膜を通り、細胞内には活性を発現する作用部位（レセプターサイト）へ代謝／排出されることなく移動しなければならない。さらに、薬物が正しく作用部位に取り込まれた後に、実際に生体と反応することで初めて何らかの薬理作用を及ぼすスイッチが入ることになる。

藤田^{*1)}は前記モデルにおいて薬物の生体内挙動に関する重要な要素は、疎水性 H (hydrophobicity)、電子的因子 E (electronic factor)、立体因子 S (steric factor) の三種類であるとし、薬理活性 BR (biological response) の変化量 ΔBR は前記三種類の因子の変化による関数で表せるとした。この他の要因が考えられる時は追加因子 X (additional factor) を考えれば良い。

$$\Delta BR = f(\Delta H, \Delta E, \Delta S, \Delta X)$$

次の段階はこの関数を実際に実施可能な式とし、式中で利用される因子を具体的な数値データとして表現することが必要である。

*1: 藤田稔夫、'構造活性相関の意義と役割'、'薬物の構造活性相関（化学の領域増刊 122）'、構造活性相関懇話会編、南江堂、1-42 (1979)。

薬物の細胞内への取り込みと、レセプターサイトにおける相互作用を経て、薬理活性を示す迄の全過程をモデルとし、これに多重直線的自由エネルギー関係 (multiple linear free-energy relationship) 概念を適用することで定量的構造-活性相関で用いられる Hansch-Fujita 式が導かれる。窪田らは^{*2)} 前記モデルから

薬物が薬理活性を示すまでの全過程を熱力学的に解析することで以下の式を導入した。

* 2 : 窪田種一、山川真透、寺田弘、吉本昌文、‘定量的構造活性相関 (Hansch 法)’、‘薬物の構造活性相関 (化学の領域増刊 122)’、構造活性相関懇話会編、南江堂、43-203 (1979) .

$$\log \frac{I}{C} = \log A - 0.434 \frac{\Delta G}{RT} + C_{\text{CONST.}}$$

本式で $\log A$ は薬物の輸送過程を表す。また、 ΔG は薬物-受容体相互作用項を、 $C_{\text{CONST.}}$ は定数項を表す。原著では P を生物学的意味不明の組織内生成物とし、一種の薬理活性を代表するものとして扱い、左辺が $\log(P)$ となっているが、ここでは分かりやすくする意味で $\log(I/C)$ とした。従って、薬理活性は薬物の輸送項と薬物-受容体相互作用 (藤田の仮説による疎水性、および電子因子と立体因子) の寄与で示されることになる。

この輸送項と薬物-受容体相互作用を具体的なパラメータとして与えたものが Hansch-Fujita 式である。つまり、 $\log A$ の輸送項を表すパラメータとして $\log P$ を、薬物-受容体相互作用項のうち電子的因子として Hammett σ を、立体因子として Taft's E_s を適用すると、以下の式が導かれる。

$$\log \frac{I}{C} = a \log P + \rho \sigma + \delta E_s + \dots + \text{Const.}$$

この式は多変量解析における線形重回帰法による重回帰式と同じであり、 a 、 ρ 、 δ 等の係数はこの線形重回帰法で求めることが出来る。このパラメータとして前記パラメータ以外にも様々な物が利用されている。これらのパラメータについては次節似て述べる。

1.1 Hansch-Fujita 法で用いられるパラメータ

Hansch-Fujita 法において利用されるパラメータ (今後、他の解析手法で用いられるパラメータとの区別が必要な時は Hansch パラメータと呼ぶ) は現在までに多数報告されている。これらの Hansch パラメータにおける特徴は、個々のパラメータは生体内における薬物の熱力学的過程 (輸送過程および薬物-受容体相互作用) を何らかの形で必ず代表することである。この特性を持つが故に Hansch-Fujita 法による要因解析は非常に強力なものとなる。このように Hansch パラメータは熱力学的過程に基本をおく薬理メカニズムと直結するが、化合物構造式との相関性ではパラメータ間でばらつきがある。例えば、疎水性を表す $\log P$ 値は具体的な化合物構造式と直接的な相関を取ることは困難であ

る。一方で、Hammett σ は構造式との相関は高いが、適用できる化合物の構造式はかなり限定される。この点で、Hansch-Fujita 法は要因解析には非常に強力であるがドラッグデザイン面では若干の力不足という感は否めない。

1.1.1 Hansch-Fujita パラメータの種類

Hansch-Fujita法で利用されるパラメータは生体内における薬物の活性発現過程のどのプロセスに関与するかで大きく三種類に分類される。①薬物の細胞内移動（膜透過）に関わるパラメータ、②レセプターサイトでの反応を評価するパラメータ、③レセプターサイトにおける薬物の立体的要因に関与するパラメータの三種類である。（図）

<p>logP ; 薬物の膜透過性 σ ; レセプターサイトでの化合物の生体内における反応性 Es ; レセプターサイトでの化合物の立体（ボリューム）効果 MR(分子屈折率);レセプターサイトでの化合物のボリューム効果</p>
--

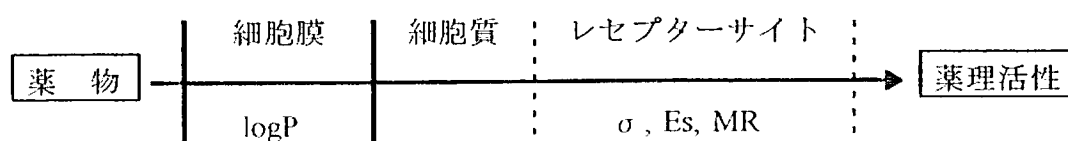


図 薬物の活性発現までの過程で利用される Hansch パラメータ

以下では Hansch-Fujita 法で用いられる種々パラメータのうち代表的なものについて簡単にまとめる。

1.1.2 薬物の細胞内移動を評価するパラメータ

①疎水性パラメータ (logP)

・疎水性パラメータの基本

Hansch-Fujita 法を代表する特徴的なパラメータとして logP がある。LogP は水/n-オクタノール系における化合物（薬物）の分配係数 P (Partition Coefficient) のロガリズムをとったものである。この系が薬物の細胞膜透過性を良好に評価出来るとして、現在に至るまで多くの定量的構造-活性相関手法により利用されている。なぜ n-オクタノールなのかという点についてはいろいろな議論がある*1) がここでは述べない。この系の分配係数は以下に示す式で示される。

* 1 : Leo, A., Hansch, C. : J. Org. Chem. 36, 1539 (1971).

: Buckler, R. T.: J. Med. Chem. 15, 578 (1972).

$$P = C_{(n\text{-オクタノール})} / C_{(H_2O)} (1 - \alpha)$$

ここで C は n-オクタノールおよび水中における化合物の濃度、 α は水相における化合物のイオン化度である。

このように、 P は n -オクタノールおよび水系における化合物の移動に関する自由エネルギー変化を表している。この分配係数 P は化合物の水溶液中における酸解離定数の大きさ、溶質の濃度による変化（会合等）、および共存塩による影響等を受けて複雑に変化する。

分配係数 P はその値が大きくなるほど化合物の脂溶性（親油性）が増大し、逆に値が小さくなるほど水溶性（親水性）が増大する。この分配係数のロガリズムをとった $\log P$ 値は、実際の化合物群ではバラツキがあるが、特殊な化合物群を除けば平均的に $-2 \sim 3$ と $+4 \sim 5$ の間にある。なお、 $\log P$ が 0（分配係数は 1）の時、式より化合物は n -オクタノールおよび水に均等に溶けている状態を意味する。

$\log P$ 値は実験により求められるが、この実験法としてはフラスコ内で二溶媒をシェイクする方法と、薄層および高速液体クロマトグラフィーによる測定法がある。なお、最近ではコンピュータで概算値ではあるが $\log P$ 値を求めることが可能となっている。この計算手法として既にいくつかのアルゴリズムが提唱されており、精度も大幅に向上している。また、この $\log P$ を含めた Hansch パラメータ全般のデータベースが Pomona 大学の C.Hansch と A.Leo により構築されている。このデータベースは彼らが創立した BioByte という会社からインターネットを介してアクセス (<http://clogp.pomona.edu/>) 可能なので、是非一回は訪ねることをお勧めする。

・ $\log P$ 推算プログラム “CLOGP”

代表的な $\log P$ 推算プログラムとしては長く C.Hansch と共同研究を組んできた A. Leo が提供する CLOGP プログラムがある。このプログラムは $\log P$ 推算に関し最も信頼性が高いプログラムとして米国の EPA (Environmental Protection Agency : 環境保護局) にも採用され、多くの構造-活性相関研究現場において利用されている。CLOGP プログラムは第 3 章のパターン認識法で述べる ADAPT システムを構築した P.C.Jurs が最初に開発し^{*1)}、その後 A.Leo により大幅な改良が加えられた後一般に提供されている。

* 1 : J.T.Chou and Peter C. Jurs, “Computation of Partition Coefficients from Molecular Structures by Fragment Addition Method”, ‘Physical Chemical Properties of Drugs’, In Medicinal Research Series (vol. 10), Samuel H. Yalkowsky, Anthony A. Sinkula and Shri C. Valvani eds., Marcel Dekker, New York, 1980, p 163-199.

アルゴリズムは C.Hansch および A.Leo が提唱するフラグメント付加法が採用されている。フラグメント付加法は $\log P$ 値を求めようとする化合物を小さなフラグメント（部分構造）単位に分割し、このフラグメントに予めアサインされている値を用いて総和を取り、この値に化合物の特徴にあわせた修正項の値を加味しつつ計算する。フラグメント付加方式による $\log P$ 推算式は以下の

ようになる。

$$\log P = \sum_{i=1}^n a_i f_i + \sum_{j=1}^m b_j g_j$$

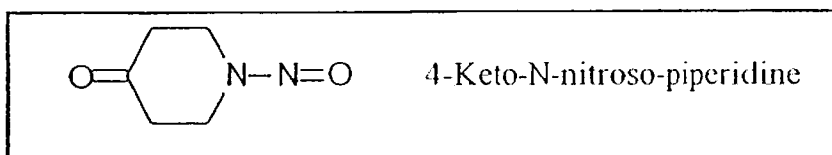
a_i : i 番目のフラグメントの出現回数

f_i : i 番目のフラグメントに対するフラグメント定数値

b_j : j 番目の修正因子の出現回数

g_j : j 番目の修正因子の修正定数値

本手法で利用される修正項としては結合の種類、側鎖の分岐度、分子間水素結合、複数ハロゲン原子の修正、側鎖と環状構造、極性基等の項目がある。以下に実際の化合物を例に取り、 $\log P$ 値をフラグメント付加法により求めてみる。



フラグメント	出現回数	フラグメント定数	総和
-CH ₂ -	4	0.66	2.64
ケトン	1	-1.90	-1.90
N-N=O	1	-2.45	-2.45
			① -1.71

修正定数

リングボンド修正 $(n-1) \times (-0.09)$
 $= 5 \times (-0.09) = \text{②} -0.45$

極性基修正 $2 \times [-(0.20) (f_1 + f_2)]$
 $2 \times [-(0.20) (-2.45 - 1.90)]$
 $2 \times [0.87] = \text{③} 1.74$

最終予測 $\log P$ 値 ①+②+③ = -0.42

実測値 = -0.47

図 . フラグメント付加法による $\log P$ 値の推算

事例では、予測結果と実測値とで 0.05 の差しかない。J.T.Chou らがこの CLOGP プログラムを最初に発表した時点で 76 化合物を用いた予測結果と実測値との比較では、相関係数 0.985 という高い精度が得られている。また、この

プログラムの適用率は発表時点で総数 654 化合物に対し 84.5%であった。この計算に用いるパラメータは Leo らの努力により現在にいたるまで日々改良が加えられており、この適用率や予測精度は大幅に向上している。

・線形重回帰法による logP 値の推算

森口らはずか 13 個の構造パラメータを用いて、線形重回帰法により多種多様な化合物群の logP 値予測を行っている^{*1)}。この回帰式を求めるのに用いた化合物数は 1230 化合物で、相関係数は 0.947、標準偏差 0.432 である。解析母集団として構造式の異なる化合物群を多数用いているにもかかわらずこれだけの相関係数値を達成しているのは驚異的である。この手法の利点は先のフラグメント付加方式や他の多くのアプローチと異なり、適用可能な化合物の自由度が極めて高いことである。ただし、現時点で適用対象外の化合物としては錯体等がある。

* 1 : I. Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu, I. Nakagome, and Y. Matsushita, Chem. Pharm. Bull., 40, 127(1992)

以下に本手法で利用される 13 個のパラメータ群を列挙する。表中、指数および上限値が設定されているのは単調に logP 値が増加、減少するのを抑えるためである。また、インディケータバリアブルとは該当する物が存在する時に 1 を、存在しない時に 0 を与えるパラメータである。統計的な諸データは、 $n = 1230$ 、 $r = 0.952$ 、 $s = 0.411$ 、 $F(13, 1216) = 900.4$ である。

表 . 線形重回帰による logP 値推算に用いられるパラメータ

パラメータ内容	係数值
炭素/ハロゲンの総数 ^{*1)} の0.6乗	1.244
窒素原子および酸素原子の総数の0.9乗	- 1.017
オルト (-OH, -COR),(-OH,-NH2),(-NH2,-CO2H), その他	0.511
不飽和結合 ^{*2)} の総数の0.8乗	- 0.145
Ar-極性置換基の数(最大4)	0.268
窒素、酸素の近接効果 ^{*3)}	0.406
四級窒素(1.0)およびN-oxide(0.5)	- 3.684
両性アミノ酸	- 2.215
アルカン、アルケン、サイクロアルカン、サイクロアルケン (インディケータバリアブル)	0.912
官能基の存在(インディケータバリアブル) ベンゼンおよびベンゼンに直接縮合した環を除く	- 0.392
ニトロ基の数	0.474
Isothiocyanato(-N=C=S) : 1.0, Thiocyanato(-S-CN) : 0.5	1.582
βラクトムの有無に関するインディケータバリアブル	0.773
定数	-1.041

*1 : C = 1.0, F = 0.5, Cl = 1.0, I = 2.0, Br = 1.5 を与えて計算する。

*2 : N-Oxide, Sulfoxide は含めるが、-NO₂ は含めない。

*3 : X...Y(2.0), X...A...Y(1.0) (X, Y: N/O, A: C, S, P) であり、修正項として、-CON<, -SO₂N< について-1を与える。

②疎水性置換基パラメータ (π)

πパラメータは疎水性置換基パラメータと呼ばれ、logP が化合物全体の疎水性を表すパラメータであるのに対し、πは該当する置換基が logP 値に及ぼす部分的効果(置換基効果)の値である。この置換基 X の π 値は以下の式を用いて求められる。

$$\pi_x = \text{LogPX} - \text{LogPH}$$

ここで LogPX は置換基 X を含む化合物全体の logP 値であり、LogPH は置換基 X を水素で置き換えた化合物の logP 値を示す。従って、水素の π_H は 0 となる。この熱力学的パラメータは加成的則が成り立つ^{*1)}。従って、化合物の logP 値は目的化合物の基本骨格の LogP_H 値とその基本骨格に結合する置換基の π_x 値の総和として以下の式から求めることが可能である。

$$\text{LogP} = \text{LogP}_H + \sum_{i=1}^n \pi_{x_i}$$

但し、この π パラメータは置換基の種類に固有なものではなく、置換基を取り囲む周辺の状況（基本骨格も含む）により影響を受けて変化する。従って、より正確な $\log P$ 値を求めるためには単純な総和をとるだけではなく、置換基同志の位置関係や種類等の情報に関する補正項を加えながら計算することが必要である。

* 1) Leo, A., Hansch, C., Elkins, D.: Chem. Rev. 71, 525 (1971).

1.1.3 薬物のレセプターサイトでの反応性を評価する電子パラメータ

ここでは薬物の生体内での反応に関するパラメータについてまとめる。薬物が何らかの形で薬効を示すには生体と反応することが必要である。特定の薬理活性を示す反応は、薬物がしかるべきレセプターサイトにフィットした後に起こる。このレセプターサイトでの反応性の評価はハメット (Hammett) の置換基定数を利用するのが一般的である。

①ハメットの置換基定数

このハメット則自体は化学反応論の基本であり、多くの解説書があるのでここでは概念程度に留める。ハメット則の基本式は以下のように示される。

$$\log(k_x/k_0) = \rho \log(K_x/K_0) = \rho \sigma_{(m,p)}$$

ここで k_0 は安息香酸エステルの、 k_x は置換安息香酸エステルの水中、25℃における加水分解反応速度定数である。 K_0 は安息香酸エステルの、 K_x は k_x と同じ置換基を持つ安息香酸の解離定数である。 ρ は反応系（反応の種類や反応条件）により定まる反応定数 (Reaction Constant) であり、置換安息香酸の水中、25℃条件下での解離平衡では $\rho = 1.0$ となる。 $\sigma_{(m,p)}$ は置換基の種類と位置で変化する置換基定数 (Substituent Constant) である。一般的に置換位置がメタおよびパラの時 σ_m および σ_p として表現される。オルト位に関し、ハメット則は隣接置換基の電子/立体効果等による影響を受けて前記の関係は成立しない。

②ハメット則の拡張適用

・ベンゼン系以外への適用

ハメット則の基本はベンゼン置換体である。従って、これ以外の化合物を解析対象とする時は適用出来ない事になる。ここではこのハメット則の適用をベンゼン以外の共鳴基本骨格を持つ化合物への拡張可能性についてまとめる。

基本的には共鳴可能な構造式があれば電子の配向性を考慮する事で適用が可能となる。単環および多環複素芳香環化合物および縮合多環複素芳香族化合

物から、非環状共役系の化合物まで適用は可能である。

・複数置換基への適用

ハメット則の基本は一置換ベンゼンである。これが、二、三置換基へと適用が可能であればその応用範囲も広がる。この点で多置換ベンゼン化合物への適用可能性の可否は非常に重要である。

なお、置換基には加成性が成り立つことが稲本^{*1)}により示されている。

*1：稲本直樹、『ハメット則（構造と反応性）』、化学セミナー、第10巻、（1983）、丸善株式会社。

③ハメット置換基定数の種類

現在、Hansch-Fujita法で利用されているハメット σ パラメータは20種類以上の多岐におよんでいる。ハメット σ を基本型と展開型の二グループに分けた表と、これらパラメータ群を組み合わせたハメット σ の代表的なものを表に列挙する。

表 . ハメット σ の種類

ハメット σ の基本型		ハメット σ の展開型	
σ_m	メタ位置換基定数	σ^+	電子吸引基
σ_p	パラ位置換基定数	σ^-	電子供与基
σ_o	オルト位置換基定数	σ^*	脂肪族極性定数(Taft)
σ_I	誘起(Inductive)効果	σ^{\sim}	脂肪族極性定数(Roberts)
σ_R	共鳴(Resonance)効果	σ^0	基準置換基定数 (normal substituent constant)

表 . ハメット σ の組み合わせ表示型

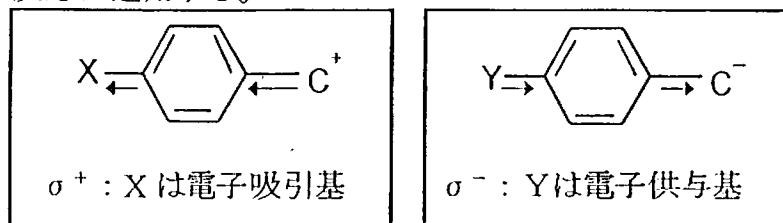
σ_o^*	オルト置換体のI(誘起)効果
σ_p^+	パラ置換体の電子吸引基による効果
σ_R^+	電子吸引基による効果の共鳴効果寄与分
σ_R^p	パラ置換体の共鳴効果寄与分

ハメット σ の種類がこのように多岐に及ぶのは、反応の種類により加水分解反応速度が予測値から大きくはずれるため、反応の種類単位でパラメータの再設定が必要となるためである。また、表中基本型に分類される σ はインデックスが下付きで示され、展開型は上付きで示されている。幾つかの例外はあるが、多くの場合これらの基本型と展開型を組み合わせ(例： σ_I^+ 、 σ_o^0 、 σ_m^+ 、 \dots)することで、多様な反応系や効果に対応する置換基定数の設定が可能となる。一般的にハメット σ のインデックスが組み合わせられる(多くなる)場合は、そのハメット σ が持つ情報はより細かなレベルの情報(効果)に限定される事を意

味する。また、 σ_{R^p} のように共鳴効果 (R) や誘起効果 (I) は置換位置情報 (オルト、メタ、パラ) に優先する。

・個々のハメット σ の概要

σ^+ は p-置換体が強力な電子吸引基で、結果として反応中心に+のチャージを持つ反応に適用すると、単純な σ を用いた時よりも精度が上がる。同様に σ^- は p-置換体が強力な電子供与基で、結果として反応中心に-のチャージを持つ反応に適用する。



これらハメット σ の多くが芳香族系化合物に対して設定された置換基定数であるのに対し、 σ^* は脂肪族化合物に対して設定された置換基定数である。

σ_I や σ_R は対象反応において特に誘起効果や共鳴効果を分離して議論する時に利用される。更に、これらの σ_I や σ_R は他の置換基定数と組み合わせられた形で議論されることが多い。

σ^0 は側鎖との R 効果が存在しない系を基準として再設定された置換基定数であり、安息香酸エステルに変わる新規の系としては $ArCH_2COOH$ 、 $ArCH_2COOEt$

$MeCOOCH_2Ar$ 等が用いられている。

・種々置換基におけるハメット σ 値

以下に代表的な置換基群の六種類の置換基定数値を示す。

表 種々置換基のハメット σ 値^{*1)}

置換基	σ_m	σ_p	σ_m^0	σ_p^0	σ_p^+	σ_p^-
H	0	0	0	0	0	0
CH ₃	-0.07	-0.17	-0.07	-0.12	-0.31	
CN	0.56	0.66	0.62	0.69		0.88
COOH	0.37	0.45	0.36			0.73
NH ²	-0.16	-0.66	-0.14	-0.38	(-1.3)	
OH	0.12	-0.37	0.04	-0.13	(-0.92)	
F	0.34	0.06	0.35	0.17	-0.07	

括弧内の値は信頼性が低い事を意味する。

*1 : 文献 1、付表 1 より抜粋。

この表からも分かるように、同じ置換基であってもパラメータ値は互いに大きく異なっている。従って、自分が解析目的とする化合物群に適用する最適な

パラメータを選択する事が非常に重要である。この選択を間違えると解析自体の信頼性が低下し、解析後の活性相関に対する相関も焦点のボケたものとなる。

1.1.4 薬物のレセプターサイトでの立体効果を評価するパラメータ

立体効果を考える時には分子内立体効果と分子間立体効果の二種類を考慮する事が必要である。分子内立体効果はその効果により化合物自体の反応性等が影響を受ける。また、分子間立体効果ではレセプターサイトにおけるリガンド化合物のフィッティング性等に大きな影響を及ぼす。このように、立体効果にはこれらの二種類存在する事を意識しながら解析する事が必要である。

Hansch-Fujita 法で利用される立体パラメータとしては、立体効果が反応性に及ぼす影響を基本として求められた Taft's E_s や Hancock's E_s^C 等がある。この他に、主として化合物全体の三次元的なボリューム情報をパラメータ化するものとして、分子屈折率 (Molar refractivity), 分子容積および表面積、パラコール (Parachor) 等が利用される。この他、置換基の配座 (形状) 情報を取り出すパラメータとして STERIMOL パラメータ^{*1)} が Verloop により提案され、多くの解析に利用されてきた。

* 1 : Verloop, A., Hoogenstraaten, W., Tipker, J.: "Drug Design, Vol. VII"(Ariens, E. J., Ed.) Academic Press, New York (1976), pp. 180-185.

① Taft's E_s パラメータおよび Hancock's E_s^C パラメータ

これらのパラメータは置換基の立体性が化合物の反応性に及ぼす効果を基準として創出されるパラメータである。従って、次に述べる STERIMOL パラメータの様な化合物の三次元構造情報そのものをパラメータへと変換して計算されるパラメータではない。

カルボン酸エステル ($RCOOR'$) の加水分解の速度定数を考えた時、この反応速度に大きな影響を与える要因は主に置換基の立体効果であると考えられる。この置換基 R の E_s 値は以下の式で与えられる。

$$\log(k/k_0)_A \equiv E_s$$

k は $RCOOR'$ の酸加水分解速度定数を、 k_0 は $R=CH_3$ における分解速度定数である。この立体情報 E_s と van der Waals 半径 (V_r) との関係は以下の式により求められる^{*1)}。

$$E_s = -1.84 V_r + 3.48$$

このように E_s 値と van der Waals 半径との関係が示されたので、 E_s 値は分子間立体効果にも、分子の“幅”を表すパラメータとしても理解できる^{*2)}。

Hancock らの E_s^C パラメータと E_s との関係は以下の式により表される。

$$E_s^C = E_s + 0.306 (n_H - 3)$$

式中 n_H は α -炭素に結合した水素の数である。この式は α -水素原子による超共

役効果の寄与分を E_s から分離したことを意味する。この E_s^c パラメータは E_s と比較した場合、 α 位の分岐度が高い化合物群の解析に適している。

* 1 : Kutter, E., Hansch, C. J. Med. Chem., 12, 647 (1969).

* 2 : 窪田種一、山川真透、寺田弘、吉本昌文、‘定量的構造活性相関 (Hansch 法)’、‘薬物の構造活性相関 (化学の領域増刊 122)’、構造活性相関懇話会編、南江堂、43-203 (1979)。

② STERIMOL パラメータ

前記立体パラメータ群は STERIMOL パラメータを除けば化合物全体としての効果を代表し、化合物置換基の三次元形状上の細かな情報を記述する機能はない。このような三次元形状の細かな情報を記述するパラメータとして、Verloop らは以下に述べる STERIMOL パラメータを提案した。

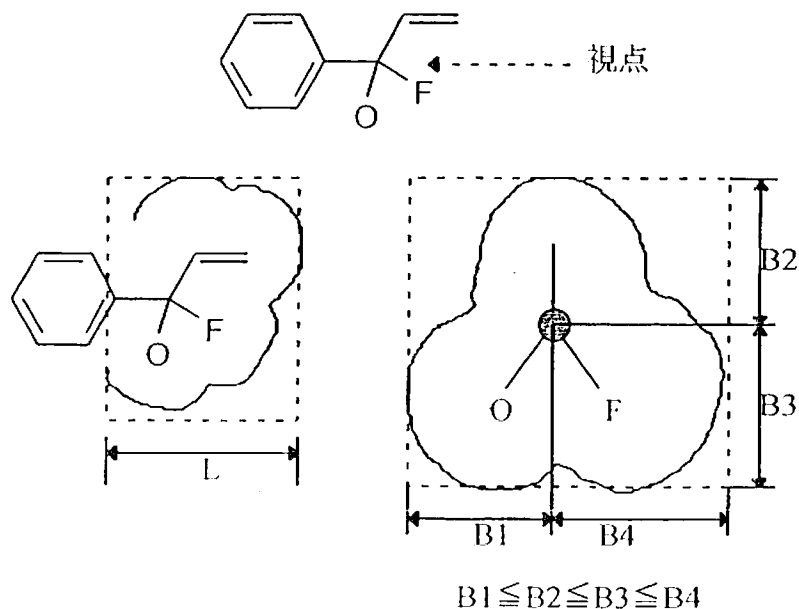


図 . STERIMOL パラメータの例

この STERIMOL パラメータは化合物全体の形状情報をパラメータ化するのではなく、置換基の三次元形状情報をパラメータ化するものである。STERIMOL パラメータの算出法を図に示す。この図に示されるようにベンゼン置換体があるならば、最初にベンゼンから出ている結合を軸として付け根となるベンゼン環の炭素原子の中心から置換基の最先端 (van der Waals 半径を考慮) までの長さを L とする。この軸を置換基の奥行きとするならば、置換基の横への広がりパラメータ化することが必要となる。先の L を Z 軸として、置換基の先端からベンゼン環に向かって眺めた時の XY 平面を考える。この平面に置換基の van der Waals 半径を投影した時、その投影図に外接する四角形を考える。この時、 X および Y の一方の軸はベンゼン環の平面と平行に取る。 X お

よび Y 軸に向けて起点とするベンゼン炭素原子から垂線を引く。この垂線で分割される X 軸、Y 軸の長さ四個を求め、それらを長さの順に短い物から順に B1、B2、B3、B4 とする。この L、B1、B2、B3、B4 が STERIMOL パラメータである。なお、L は変わらないが B1~B4 はローカル的に定義や言葉等が変化する。但し、STERIMOL としての三次元形態情報の数値化の基本は変わらない。

1.2 線形および非線形重回帰

Hansch-Fujita 法におけるデータ処理としては多変量解析の線形および非線形重回帰手法を用いる。この線形および非線形重回帰法は多変量解析手法として多くの解説所が出ているのでそちらを参照して頂きたい。

線形及び非線形重回帰の基本数式を以下に示す。

$$Y = a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n + \text{Const.}$$

この式中、左辺の Y は目的変数（従属変数）と呼ばれ、解析目的となる薬理活性がアサインされる。この値は通常薬理活性データの逆数のログリズムが利用される事は既に述べた。また、Hansch-Fujita 法で利用されるパラメータは $X_1 \sim X_n$ で示され、説明変数（独立変数）に該当する。計算により個々のパラメータの係数 $a_1 \sim a_n$ が計算され、最終的な線形及び非線形重回帰式が求められる。

なお、パラメータとして二乗項を導入したものが非線形重回帰と呼ばれる。式中 Const. とされる定数項は、目的変数 Y の値のうち、用いたパラメータ群 $X_1 \sim X_n$ で説明できなかった分の値を示している。従って、Y の値に比してこの定数項の値（割合）が大きい時は、たとえ回帰式自体の信頼性が高くてもその回帰式を構成するパラメータ群 $X_1 \sim X_n$ により説明される Y の情報量は少ない事になる。このような回帰式を用いて解析するのは『木を見て森を見ず』的な議論に陥り易いので注意が必要である。

2. Hansch-Fujita 法の適用事例

2.1 稲とヒエの logP 値の差異による選択的生育

① 解析概要

N-Chloroacetyl-N-phenylglycine ester 誘導体の logP 値をコントロールすることで、稲とヒエの選択的成長阻害をデザインした事例について述べる^{*1)}。

* 1 : T. Fujita, Nippon Nogeikagaku Kaishi, Vol. 64, pp. 1-11 (1990).

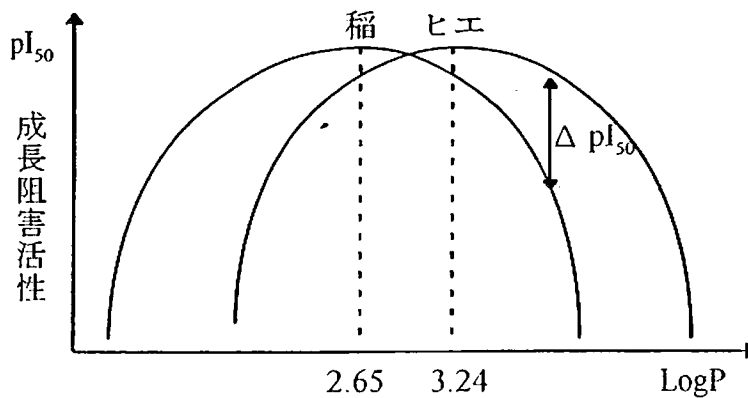


図 . 稲およびヒエの LogP 値と成長阻害との関係

藤浪らは、稲とヒエの成長阻害活性についてそれぞれ式 (1) と式 (2) とを得ている*2)。これらの式は logP の二次の項の係数が負であるので上限値を持つ二次関数であり、それぞれ 2.65 および 3.24 に logP 値の最大値を持つ。

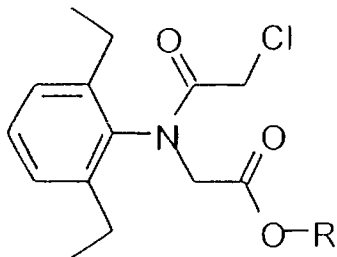
* 2 : A. Fujinami, T. Satomi, A. Mine and T. Fujita, Pestic. Biochem. Physiol., 6, 287 (1969).

$$\text{稲 } pl_{50} = -0.28(\log P)^2 + 1.47 \log P - 1.95 \sigma^* + 4.00 \quad (1)$$

n; 22, r; 0.92, s; 0.36

$$\text{ヒエ } pl_{50} = -0.29(\log P)^2 + 1.88 \log P - 1.00 \sigma^* + 2.89 \quad (2)$$

n; 22, r; 0.85, s; 0.38



N-Chloroacetyl-N-phenylglycine ester 誘導体

②回帰式からの情報

・活性を支配する要因

式 1 と 2 を見るならば成長阻害活性を支配する要因は logP 値と σ^* である。相関係数を見る限り稲 (r; 0.92) の重回帰式の方がヒエ (r; 0.85) よりも信頼性が高い事を示している。しかし、先にも書いたように定数項の大きさはこの回帰式では説明できない活性の値を示すが、稲とヒエを見た場合稲の方が 4.00 と大きな値を示している。この値は稲の最大 pl_{50} (6.31) と比較すると約 63% と割合が大きいが、稲とヒエの比較という観点から今回は無視する。なお、ヒエの定数項の値はその最大値 pl_{50} (6.40) と比較すると約 45% である。

・活性の配向性

前記パラメータのうち、logP は二次関数で負の符号を持つことから最大値を持ち、logP 値が小さくても大きくても活性は低下する事がわかる。また、 σ^* は一次項だけであることから活性は直線的に変化し、またその係数が負であることから σ^* は活性を常に低下するように働き、値が大きい程活性が低下する。

・回帰係数の比較

また、稲とヒエとを比べたとき logP に関する係数の差はさほど大きくないが、 σ^* に関する係数は稲の方がヒエのほぼ二倍 (-1.95 と -1.00) となっており、 σ^* は稲に対する影響の方がヒエに比べて大きいことがわかる。

③パラメータと化合物構造式との関係

LogP 値は、その値が小さいほど親水性が高くなり、logP 値が大きくなるほど親油性が強くなる。もう一つのパラメータである σ^* は脂肪族化合物の反応に適用されるパラメータであり、メチルが 0 の値を取り、この値より大きな置換基は電子吸引性であり、小さな値 (負) は電子供与性を持つ。このパラメータの係数は負であることから、活性を上げるには負の値を持つ置換基を選択することが必要である。

個々のパラメータを対象とする場合は単純に議論できるが、実際は一つの化合物について複数のパラメータからの要求を満足することが必要である。一般的にはこれらのパラメータ間の化合物構造に関する要求事項は互いに逆方向 (矛盾する) であることも多く、総ての要求事項を最大限に満たす化合物構造式の決定は難しい作業となる。

④最大阻害活性化合物の設計 (ドラッグデザインの実施)

この場合、稲とヒエは logP の二次関数であるので、それぞれ 2.65 と 3.24 の最適 logP 値を持つ。logP 値がこれらの最大値を取るように置換基 R の構造をコントロールすることで、稲およびヒエの生育を最大限に抑制することが可能となる。

⑤稲とヒエの選択的成長抑制の実施

稲およびヒエとを選択的に生育しようとする時には、稲とヒエとが異なる回帰曲線を持つ特性をうまく利用することで目的が達成される。一つの logP 値が選択されたとき、その logP 値での稲とヒエに対する阻害活性が異なるため、結果的に生育度に差異 (ΔpI_{50}) が出てくることになる。後は、選択性が最も効果的となる logP 値を決定するだけである。この logP 値は稲とヒエの二次曲線においてその値の差 ΔpI_{50} が最大となる点を決定すればよい。この差異は式から式を引いた値に相当し、コンピュータの関係は図 上に示されている。

この稲の重回帰式からヒエの重回帰式を引くと以下の式が得られる。

$$\Delta \text{pl}_{50} (\text{ヒエー稲}) = -0.01(\log P)^2 + 0.41\log P + 0.95 \sigma^* - 1.11$$

二乗項の係数は小さいので無視すると、 Δpl_{50} は $\log P$ と σ^* によりコントロールされ、両方の値が大きい程ヒエと稲の差異が大きくなる事が分かる。これは、疎水性が高く、電子吸引力が高いように置換基 R を決定する事を意味する。

このように Hansch-Fujita 法で得られた回帰式を利用することで、種々の活性をコントロールする事が可能となる。また、得られた回帰式が持っている様々な情報 (パラメータの種類、パラメータの係数の絶対値や符号等) を解析することも、さらには得られた回帰式を用いて化合物の活性予測等を行うことが可能となる。

3. Hansch-Fujita 法の実施上における留意点

Hansch-Fujita 法に限らず、総ての構造-活性相関手法にはその運用上での様々な留意点が存在する。これらの留意点は個々の構造-活性相関手法を構成している基本技術に由来するもので、これらの基本技術を用いて正しい結果を得る為には最低限必要なものである。構造-活性相関を構成している個々の基本技術から得られる技術に信頼性が無ければ、これらの技術の上に立つ構造-活性相関を厳密に実行することは不可能となる。

3.1 Hansch-Fujita 法による解析の基本と前提事項

個々の Hansch パラメータは一対一で生体内における薬物の熱力学的挙動と対応する。従って、これらのパラメータが有する物理化学的特性と生体における挙動との関係を理解することが Hansch-Fujita 法を実施する上で重要である。

なお、Hansch-Fujita 法を適用するに当たり、前提条件として暗黙の了解にあたる項目がある。この項目中主な項目について以下にまとめる。

① 化合物の立体情報に関する事項

- ・ コンフォメーションの変化は無視される。

Hansch-Fujita 法で利用されるパラメータ群中、STERIMOL パラメータを除けばコンフォメーション情報を数値データ化出来るパラメータは無い。総て、コンフォメーション情報を無視した形で求められたパラメータである。STERIMOL パラメータはコンフォメーション情報を数値データ化するが、固定化されたコンフォメーションであり、変化を議論する物ではない。

- ・ 立体異性の情報は多くの場合無視される

立体異性化合物間で薬理活性が大きく異なる場合、特例を除いて Hansch-Fujita 法データ扱うことは出来ない。インディケータバリアブル、あるいは STERIMOL パラメータ等で立体異性情報を扱えるが大きな効果は期待出来ない

い。

②代謝に関する事項

代謝に関する事象は解析を妨げる要因とはならない。

③律速段階に関する事項

解析に用いられる全化合物は同一の律速段階を持っていることが解析の前提である。従って、この前提に立つ化合物群を揃える事が必要である。

④パラメータの変化と薬理活性の変化の関係

解析のデータによっては、解析に用いるパラメータと実際に観察される薬理活性との変化に大きな解離が見られる時がある。例えば、Hansch-Fujita パラメータは連続的な変化をするが、薬理活性は+/-と劇的に変化する場合などが該当する。これには具体的にはメチレンが単調増加するにも関わらず、薬理活性は+/-の変化を繰り返す場合等がある。このようなデータを扱うことは困難である。薬理活性の発現要因として立体的要因等が深く関与すると考えられ、このようなデータの扱いは他の構造-活性相関手法で扱う事が必要である。

3.2 Hansch-Fujita 法実施手順

Hansch-Fujita 法を実際に行う手順は、解析目的や条件（パラメータの種類や数、化合物数等）の差異により異なってくる。ここでは、回帰式を段階的に求めて最適化する場合を例に取り、その一般的な手順について簡単に述べる。

①薬理活性データの調整を実施。

② logP を先に導入し、続いて π や MR、分子容積、分子表面積等のパラメータ

を導入し、薬理活性との相関をチェック。

③電子的なパラメータ群を追加する。

④以上のパラメータ群でも相関が良くない時は立体パラメータの導入を試みる。

⑤用いたパラメータ群の特徴抽出を実行し必要最小限度のパラメータ数とする。

⑥・各化合物の残差（実測値-計算値）を求め、値が大きな化合物が少ない時はアウトライヤーとしてサンプル母集団から除く。

・残差が大きい化合物群が化学（構造）的に共通の特徴を有している時は、インディケータバリアブルの導入を検討する。

・残差の大きな化合物群が薬理活性の上限や下限値付近に同じ傾向で分布し

ている時は、二乗項の導入を試みる。

⑦最終回帰式中、係数の値が類似し、置換位置が異なって同じ種類のパラメー

タが複数利用されている時はこれらのパラメータ同志をまとめる事を試みる。

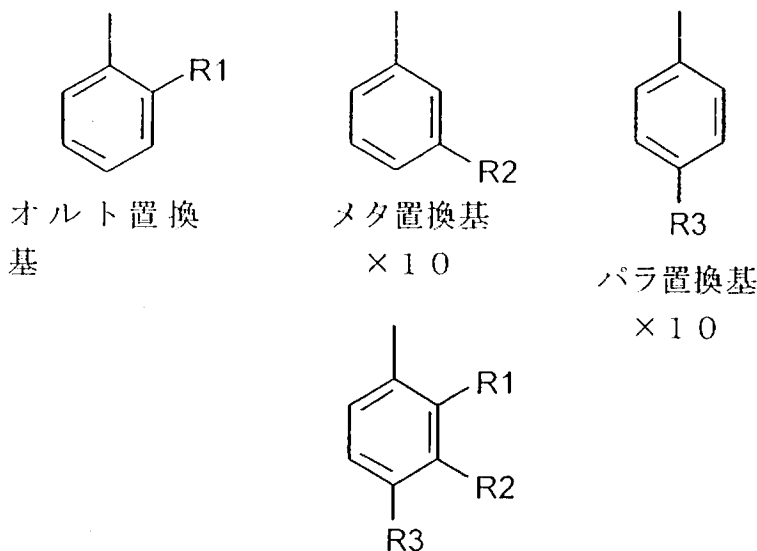
以上の手順は Hansch パラメータの特性等を踏まえ、解析を効率良く行う手順の一例で、普遍的なものではない。個々の研究者が自分に最も適した手順を導き出し、効率の良い解析を行って欲しい。

3.3 Hansch-Fujita 法の加成則に起因する留意事項

Hansch-Fujita法を実施するに当たりその薬理活性データを扱う上で留意すべき点がある。一つはデータの統一であり、データが重量で示されている時はモル濃度に換算して基準を統一しておく必要がある。もう一つはデータ処理としてロガリズムを取ることが必要である。この留意点は薬理活性の加成則に起因するものである。

留意点 : ①重量データをモル濃度に変換
②薬理活性データはロガリズムを取る

なぜ薬理活性のロガリズムを取るかについては Hansch-Fujita 法で用いられるパラメータ自身が加成則を基本とすること。また、線形重回帰及び非線形重回帰式もパラメータの加成則を基本としている事に起因する。つまり、Hansch-Fujita 法は置換基の加成則による構造-活性相関といわれるが、これは薬理活性は化合物の個々の置換基（置換基が持つパラメータ）が活性に寄与する割合の総和として示されるためである。従って、薬理活性自体も薬理活性の総和として表現可能である事が求められる。Hansch-Fujita 法ではこの目的を実現するために薬理活性データのロガリズムを取ることが求められる。ロガリズムを取ることで薬理活性の相乗関係が相加関係へと変えられる。



通常、薬理活性は置換基単位の相乗効果として示される。例えば、図のよ
うにオルト置換基で 10 倍の活性向上が達成され、メタ置換基で同様に 10 倍の

活性向上が見られたならば、オルト置換基およびメタ置換基による総合の薬理活性は 10×10 の 100 倍になる。同様にパラ置換基により 10 倍活性が上がるならば、オルト、メタ、パラ置換基による全薬理活性は 1000 倍になる。単純に薬理活性を加えただけではその値は 30 となり、1000 にはならない。この時、左右両辺のロガリズムを取ると両辺ともに 3 となり式が成立し、薬理活性が置換基パラメータの総和で表現されたことになる。

$$\text{薬理活性 } Y(1000) = \text{オルト置換基} \times \text{メタ置換基} \times \text{パラ置換基} = 1000$$

$$\text{薬理活性 } Y(1000) \neq \text{オルト置換基} + \text{メタ置換基} + \text{パラ置換基} = 30$$

$$\text{Log } Y(1000) = \text{Log オルト置換基} + \text{Log メタ置換基} + \text{Log パラ置換基} = 3$$

$$= 1 + 1 + 1 = 3$$

3.4 Hansch-Fujita 法実施における統計上での留意事項

Hansch-Fujita 法はその計算手法として重回帰法を用いている。この重回帰法に限らず、多変量解析やパターン認識法ではその計算結果の信頼性を保証するために幾つかの制限事項が存在する。これらの解析手法を適用する時はこれらの事項（暗黙の前提／了解事項となる）を守って解析する必要がある。このような制限事項を守らないで解析した場合、解析結果の保証はなくなり、解析自体に意味がなくなる。以下にはこのような遵守事項について簡単にまとめる。

① サンプル数とパラメータ数との関係

最も重要な事項であるが解析の表面に出てこない遵守事項として、サンプル数とパラメータ数の比の問題がある。これは多数のデータを扱う時に必ず問題となる偶然性（chance correlation）の問題に起因する。また、回帰式の内挿性（サンプルの回帰式とのフィッティング性）や外挿性（回帰式による予測）の問題にも関係する。一般的に回帰式で用いるパラメータ数を大きくすればするほどフィッティング性（相関係数）は向上するが、予測能力は低下する。

この問題に関しては古くから多くの研究者により研究がなされており、現在ではサンプル数(N)をパラメータ数(P)で割った値が 6 以上あれば良いとされている。J.M.C.等の学会誌でもこの基準を満たしていれば偶然性に関する問題は回避されていると見なしている。従って、Hansch-Fujita 法の解析では少なくともサンプル数は最終回帰式に用いられたパラメータ数の 6 倍以上あることが必要である。この前提の上で、高い相関性が要求される。これ以下になる時は、

サンプル数を増加するか、別のパラメータを使ってパラメータ数を減らす等の対策を取るか、解析を断念するしかない。

②パラメータの桁数

Hansch-Fujita 法においては、用いるパラメータの桁数を揃えることが必要となる。一般的に、パラメータの値とその線形/非線形重回帰係数とにはだいたい反比例の関係がある。従って、パラメータの絶対値が大きい時はその分係数が小さくなり、パラメータの絶対値が小さい時には係数の値は大きくなる。

Hansch-Fujita 法では各パラメータの係数の絶対値を比較し、活性に対する各パラメータの貢献度の程度を比較・判断することがしばしばある。このような時、係数の値がパラメータの値により大きく異なっているのは正確にパラメータ間の寄与の程度を評価する事は困難となる。この意味でパラメータの桁数を揃えておくことが必要である。なお、各パラメータをオートスケーリングにより平均0、標準偏差1へと変換することでこの問題を回避する事は可能である。しかしこの場合、各パラメータの値は元の値とは大きくかけ離れた値となり、パラメータ間の相対関係を知ることは出来てもパラメータの実際の値との相関を取ることは困難となる。

③種々の指標値 (n, r, s, F)

・取り出すサンプル (アウトライヤー) 数の限界

Hansch-Fujita法を実施するとすぐに遭遇する問題として重回帰式を求める過程で取り出されるアウトライヤーの問題が生じる。より信頼性の高い解析結果を得るために例外化合物 (アウトライヤー) を解析母集団から取り出す、単に相関係数を上げるために無制限に取り出すことは問題がある。Hanschらは解析母集団から取り出す化合物の最大数は全サンプル数の5%としている。

・相関係数、標準偏差、F値、T値

相関係数は高く、標準偏差は小さくする事が必要である。どちらの変数も特に目標値はないのでケースバイケースで判断してほしい。FおよびT値は検定に関する数値なので、自由度を考慮して95%信頼区間内にある事を最低の目標とする。このF値は重回帰式の良否の判定に利用されると同時に、T値と同様に個々のパラメータの良否の判定にも利用される。パラメータを追加する時はF値を指標とし、F値の大きなパラメータから順にパラメータを追加する。また、パラメータを減少させる時はT値を指標とし絶対値の小さいパラメータから順に取り除くようにする。これにより効率の良い特徴抽出 (ノイズデータの取り出し) が可能となる。

4. その他の事項

4.1 最近の傾向 (他の解析手法との組み合わせ)

最近では Hansch-Fujita 法と他の解析手法とを組み合わせるケースが増えている。これには解析の流れの中に Hansch-Fujita 法そのものを組み入れて結果だけを利用するアプローチと、他の解析手法の中に Hansch パラメータだけを取り入れて解析するアプローチとがある。特に、最近展開されている 3-D QSAR では Hansch パラメータを組み込んで解析した事例が多数報告されている。この点に関しては 3-D QSAR の章で詳しく述べるが、薬理活性は複数の要因が総合的に影響しあって効果を示す事が多いという事実がある。Hansch パラメータだけでも様々な種類があるのは、この多様性に答えるための当然の帰結であるし、Hansch パラメータだけで総ての薬理活性が説明出来る保証は無い。同様に、3-D QSAR で使われるパラメータだけで全手の薬理活性が説明できると考えるのは錯覚にしか過ぎない。3-D QSAR と Hansch-Fujita 法で使われるパラメータとではその代表する薬理メカニズムの内容が異なっている。一つの解析手法では完全な解が得られない場合、複数の構造-活性相関手法を組み合わせる、あるいはエッセンスのみを互いに利用することは今後更に頻繁に行われるようになるはずである。

4.2 パラメータの収集について

Hansch-Fujita 法の基本はパラメータにある。一般的にこのパラメータは実験により求められる。従って、解析する前に化合物が存在する事が前提で、実験も必要となる。Hansch-Fujita 法は強力な要因解析力を持つが、データ収集の観点から解析が制限される事も多い。

実際に実験によるパラメータ収集が出来ない時の対応も、コンピュータ技術の進歩によりある程度可能となってきた。一つは、Hansch パラメータのデータベースの利用であり、もう一つは計算によるパラメータの推算である。Hansch パラメータのデータベースに関しては本文中で述べた。パラメータの創出プログラムに関しても、logP のみならず STERIMOL、MR (分子屈折率)、分子容積/表面積等を計算するプログラムは簡単に手に入るようになっている。最近ではこれらプログラムの計算精度も昔と比べると格段に高くなっている。しかし、実際にこのようなパラメータ推算プログラムを利用する時はプログラムを作成した研究者が発表した原著を参照し、プログラムの限界を理解して使うことが必要である。

最近の発表をみると実験抜きでコンピュータから簡単に入手/計算出来るパラメータ群を用いた解析例が増えている。Hansch パラメータを求める実験設備が無い時は、このような手軽に入手出来るパラメータ群を用いて実際に Hansch-Fujita 法を適用することが出来る。とにかく、一回は自分の研究にこのような解析的手法を試みる事をお勧めする。

5. まとめ

構造-活性相関手法に薬理活性と相関する重要なパラメータを導入し、同時に従来は単なるデータ整理程度にしか利用されていなかった線形/非線形重回帰手法と結びつけ、体系立てた構造-活性相関手法を確立したという業績は非常に大きい。種々の構造-活性相関手法が展開され、研究者の選択肢も増大したため Hansch-Fujita 法の果たす役割は相対的に減少しているが、構造-活性相関に対する論理的なアプローチは他のアプローチの追随を許さない。他のアプローチの殆どがかなりの面で大幅な簡略化を行い、その仮柱の上に立つ楼閣的一面を持つか、当たれば良いという目的主義の側面を持つことに比較するならば、解析手法としての厳密さはさすがさを感じさせる。

Hansch-Fujita 法に初めて導入された LogP パラメータはパターン認識法、3-D QSAR にも重要なパラメータとして利用されており、LogP の疎水性/親水性という概念はドラグレセプター理論や De Novo デザインにおいてもドッキング過程における重要な要因の一つとして果たす役割は大きい。