

はしがき

最近のコンピュータの普及はめざましく、特にパソコンの果たす役割は日々増大している。コンピュータとは縁がないと思われてきた化学研究者でも実験室と自宅というように一人一台から複数のパソコンを持つ時代に突入しつつある。また、システムにおいても構造-活性相関支援システムの多くがワークステーションやスーパーコンピュータといったヘビーなハードを要求していたものが、徐々にではあるがパソコンへとシフトしつつある。この流れは今後さらに一段と加速するであろう。

コンピュータのハードやシステムのみならず、構造-活性相関手法自体も急速に変化しつつある。構造-活性相関の進歩はコンピュータのハードの進歩と奇妙に一致する。数値データの扱いと計算中心の展開から、グラフィックを中心とする構造-活性相関への変化は強力な三次元グラフィックディスプレイの出現により実現した。De novo デザインや3-D QSAR で代表される最近の構造-活性相関手法は、グラフィック機能と計算機能（超高速計算も含む）・データベース機能等を統合した総合的なアプローチが主体となっている。また、最近製薬関係企業から最も注目をあびているコンビナトリアルケミストリ/HITS はコンピュータによる解析・データ管理とロボットを連動させて実現されており、これはコンピュータの新たな利用形態といえる。また、先にものべたようにパソコンの急速な普及は構造-活性相関のみならず、化学者の研究活動そのものにも変革を及ぼそうとしている。

□本著の狙いと目的

技術や研究はごく一部の天才的な業績を除けば、総て積み重ねを基本としている。過去、現在の技術を知ることによって初めて今後の環境変化に対応する事ができる。コンピュータの発展により構造-活性相関も研究者の環境も激変する中、コンピュータによる構造-活性相関をまとめる事の必要性が増大している。

不思議ではあるが、周辺を見渡した限りではコンピュータの視点から構造-活性相関の基本をまとめた本は皆無というのが現状である。本著ではこれから構造-活性相関を始めようとする方、実際に構造-活性相関を行っているが全体的な流れを把握したいという研究者を意識して書いてある。また、内容的には原理・理論の解説は簡単にして他書に譲ることとし、むしろ中心は実際に実験を行う場合に必要となる事項の解説としてある。

コンピュータによる解析では、操作さえ覚えてしまえば何らかの結果は出る。これは初心者が陥りやすい落とし穴であり、これがコンピュータによる構造-活性相関の最も恐ろしいことである。意味の無い計算を延々と続け、不確かなデータをもとに要因解析し、結果を信じて次の展開を行うという無限ループに

落ち込んでしまう。コンピュータという華麗なマスクがかかり、出てくるデータも綺麗なグラフィックで示されるとついつい出力結果を無条件で信じてしまう傾向に陥る。このために貴重な研究者の何カ月もの努力の総てを水泡に帰してしまふことはまあることである。本著がこのような無駄を省く一助になれば幸いである。

□パターン認識と構造-活性相関

今回、本著でまとめたコンピュータによる構造-活性相関は現在行われている主要なアプローチを総て網羅しているものと確信している。しかし、当然ながら一人の人間が行える実験量や経験には限界がある。著者が行った構造-活性相関手法はパターン認識法を基本としており、従って今回まとめた内容は必然的にこの手法に関する記述が中心となっている。しかし、パターン認識自体は解析の基本技術であり、構造-活性相関分野でも直接/間接的にパターン認識(あるいは多変量解析)が利用される場面は多い。例えば、Hansch-Fujita法の解析では線形重回帰や非線形重回帰法を用いている。グラフィックを用い、かつ解析精度も高いことから広く利用されている3-D QSARもパターン認識関連の知識があれば解析手法についてのバリアは殆ど無い。また、パターン認識の技術を利用することで薬理活性に関係する重要な部分構造を特定出来る。この特定された部分構造を組み合わせることで二次元 De novo デザインを実行することが出来る。さらに、最近ドラッグ探索の究極的アプローチとして最もホットな話題となっているコンビナトリアルケミストリ/HTSにしても、コンビナトリアルケミストリ部分の中核をなす分子多様性(Molecular Diversity)の実施技術は、化学パターン認識(パターン認識を化学の分野に適用する)そのものであり何の抵抗もなく入って行く事ができる。このようにパターン認識関連の技術は、今回まとめたコンピュータによる構造-活性相関手法の大部分をカバーし、あるいは利用されている。現に著者が行った実験は分野ごとに濃淡はあるものの、以上の全分野にまたがっている。また、残る構造-活性相関手法にも一部ではあるがパターン認識の技術を利用する場面もある。このように、パターン認識法による構造-活性相関の基本を身につければ、構造-活性相関のかなりの場面で応用がきくものと考ええる。

なお、パターン認識自体は化学の分野ではむしろケモメトリクスと称される分野での利用が本命である。この分野の研究は構造-物性/スペクトル相関を中心として展開される。この観点でいうならば、パターン認識による構造-活性相関はケモメトリクスの一分野ともいえる。本書を読んでいただくことでケモメトリクスにも興味を持っていただければ幸いである。

□構造一活性相関に関する様々なコンピュータ関連技術

構造一活性相関分野では現在得られるコンピュータ関連技術のすべてを利用していると言っても過言ではない。むしろコンピュータが最も苦手とする二次元情報や三次元情報の積極的な活用が求められる。この点で、コンピュータの応用という観点で見ると他の分野よりもはるかに高度なソフトウェア関連技術が要求される。化学分野のコンピュータ利用技術は、その範囲が広範囲に及ぶことの他にその技術の深さも要求される。この点で、本書が構造一活性相関に利用されるコンピュータ技術の総てを説明するものでもないし、同様に構造一活性相関に対しても概論の域を出ていないことを予めことわっておく。

□構造一活性相関支援システム 'ADAPT' および 'Emil'

現在、構造一活性相関を支援するシステムとして多数のシステムが発表、販売されている。筆者も今日までに多数のシステムを使い、学んできた。これは、純粋な学問上の興味もあるし、情報収集の一貫でもあり、仕事でもあったためである。しかし、これら総てのシステムについて詳細に述べるつもりはない。これは、一つには本著は単なるシステム紹介にしたくないことがある。さらに大きな理由としては、個々のシステムはそれぞれ思想と目的を持って設計されており、利用する人のスキルや好みにより最適なシステムは異なるからである。私の希望としては、まず本著でコンピュータによる構造一活性相関の概念を理解していただき、自分に最適なシステムを自分で選択できる力を養っていただきたい。その上で様々なシステムを調べても遅くはないはずである。いかに強力で高価なシステムを導入しても使いこなすスキルや知識がなければ意味がない。また、個々のシステムに適したデータを得る環境がなければ動かしようがないのである。

本著ではシステムの概要説明として ADAPT (Automated Data Analysis using Pattern recognition Techniques) および Emil () を取り上げた。これは、ADAPT は筆者が米国に留学していた時から現在に至るまで利用してきたシステムであること。従って、このシステムは著者が最も良く使いこなしてきたもので、外部からは見る事の出来ない内部構造も熟知し、著者入力とりまとめ易いシステムであること。現在まで行った学会発表等はほとんど ADAPT 上で行っており、これらの内容を説明するのに ADAPT の理解が役に立つためである。この他に、ADAPT はパターン認識による構造一活性相関システムとして世界で最初に開発され、事例も多いこと。ADAPT は化学分野に初めてパターン認識を導入した三人のうち一人である Jurs 教授の研究室で開発され、構造一活性相関のみならず、ケモメトリクス分野での利用も活発に行われている事実もある。

さらに、本書の構成からしてパターン認識法による構造-活性相関支援システムを取り上げるのが最も妥当と考えた。

Emil は Hansch-Fujita 法を開発した藤田稔夫先生（現、京都大学名誉教授）の発案によるシステムである。過去に研究者が行った新薬開発の流れそのものが貴重な構造-活性相関上のノウハウであり、このノウハウ活用こそが生きた構造-活性相関であるという考えの基に生まれたシステムである。このシステムは当初国家プロジェクトの一グループとして発足した。藤田先生を中心として構造-活性相関を行う多数の研究者が賛同し、研究会を開いて頂き、多くの新薬開発の展開事例を Emil システムのルールとして登録していただいた。

本システムはコンピュータ技術的には人工知能システムであり、システム内に蓄えられたルールを用いて新たに入力された化合物の構造展開を行うものである。構造-活性相関自体に人工知能技術を用いる例は少ないが、さらにこの種の問題を扱うシステムは世界にも例を見ない。著者はこのシステムの立ち上げ時に一時期関与していたことと、富士通で開発/販売することで本システムを使用する機会にめぐまれた事もあり、ADAPT 同様本著にて解説する。

あとがき

Hansch-Fujita 法に始まり、最近注目されているコンビナトリアルケミストリ/HTS にいたる構造-活性相関手法についてその概要をまとめた。Hansch-Fujita 法が産声をあげたのが 1964 年であり、現在まででほぼ 30 年以上たった。これを、既に 30 年と考えるのか、まだ 30 年と考えるかは個人により温度差があるであろう。

単純に 30 年前と比べるならばコンピュータは演算速度、メモリー、記憶容量のいずれを取っても数十万~数百万倍の機能向上を果たしている。ラフに言えば、30 年前は一世紀程度かかった仕事が現在では一時間程度で完了してしまう。

本書を読まれば、構造-活性相関がコンピュータのハードウェアの進歩と如何に密接に関係しているかを実感されると思う。コンピュータ関連技術は昔にまして、より高速に進歩しているというのが私の素直な感想である。従って、現時点で構造-活性相関が今後どのように展開するかを予想することは私にとり非常に難しい問題である。

ただ、インターネットやマルチメディア、モバイルコンピューティング、クライアントサーバ等の次世代を担う新たな技術も十分に普及してきた。これらの技術と構造-活性相関との直接的な繋がり、私にはまだ明確には見えていない。しかし、過去の例からして構造-活性相関はコンピュータの進歩と共に更なる展開をし続けることは間違いない。構造-活性相関の新たな展開に備

え、臨機応変に対応出来るように現在までの構造-活性相関の道筋を知ることが重要である。この意味で本著が少しでも役に立てれば幸いである。