

コンピュータによる構造-活性相関 (目次)

1章 コンピュータによる構造-活性相関の歴史と基本原理

1. コンピュータによる構造-活性相関の歴史

- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- ⑥ コンビナトリアルケミストリ/HITS
(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)
- ⑦ 様々な技術を利用したその他の構造-活性相関手法
- ⑧ その他の言葉と構造-活性相関手法の分類について
- ⑨ 今後の展開

2章 コンピュータ関連技術

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)
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)
 - 2.1 計算機能
 - 2.1.1 計算の内容
 - 2.1.2 計算速度
 - 2.2 データベース機能
 - 2.2.1 データベースの形式
 - 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
 - ・ スプレッドシートおよびケミカルスプレッドシート
 - ・ スプレッドシートとリレーショナルデータベースの違いと利用形態
 - ② オンラインデータベースとローカルデータベース
 - ③ クライアントサーバ
 - 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)

②種々物性／活性／毒性等

③文献、その他

2.3 グラフィック機能

2.3.1 表示手法

2.3.2 表示内容

2.4 ネットワーク機能

2.5 その他の機能

2.5.1 人工知能 (Artificial intelligence)

2.5.2 シミュレーション

3. 構造－活性相関に深く関係する計算化学関連技術

4. 構造－活性相関に関するソフトウェアの頒布先 (パブリック)

5. まとめ

3章 構造－活性相関に関する一般的事項

1. 構造－活性相関解析を行う上での一般的前提事項

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

2.2 化合物の分解性と半減期

3. 構造－活性相関とドラッグデザイン

4. コンピュータによる構造－活性相関およびドラッグデザイン全体概要

5. 構造－活性相関手法の基本概念

①薬物熱動力学を基本としたアプローチ

②統計的解析を基本としたアプローチ

③ドラッグレセプター理論に基づいたアプローチ

④薬理活性に対する“効果”概念を基本としたアプローチ

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

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

②定量的構造－活性相関と定性的構造－活性相関

③“効果”の概念に基づいた構造－活性相関

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

7. まとめ

4章 Hansch-Fujita 法

1. Hansch-Fujita 法の基本

1.1 Hansch-Fujita 法で用いられるパラメータ

- 1.1.1 Hansch-Fujita パラメータの種類
- 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
 - ・logP 推算プログラム “CLOGP”
 - ・線形重回帰法による logP 値の推算
 - ②疎水性置換基パラメータ (π)
- 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
 - ①ハメットの置換基定数
 - ②ハメット則の拡張適用
 - ③ハメット置換基定数の種類
 - ・個々のハメット σ の概要
 - ・種々置換基におけるハメット σ 値
- 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
 - ①Taft's E_s パラメータ、および Hancock's E_s^c パラメータ
 - ②STERIMOL パラメータ
- 1.2 線形および非線形重回帰
- 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
 - ②回帰式からの情報
 - ・活性を支配する要因
 - ・活性の配向性
 - ・回帰係数の比較
 - ③パラメータと化合物構造式との関係
 - ④最大阻害活性化合物の設計 (ドラッグデザインの実施)
 - ⑤稲とヒエの選択的成長抑制の実施
- 3. Hansch-Fujita 法の実施上における留意点
 - 3.1 Hansch-Fujita 法による解析の基本と前提事項
 - ①化合物の立体情報に関する事項
 - ②代謝に関する事項
 - ③律速段階に関する事項
 - ④パラメータの変化と薬理活性の変化の関係
 - 3.2 Hansch-Fujita 法実施手順
 - 3.3 Hansch-Fujita 法の加成則に起因する留意事項
 - 3.4 Hansch-Fujita 法実施における統計上での留意事項

- ①サンプル数とパラメータ数との関係
 - ②パラメータの桁数
 - ③種々の指標値 (n, r, s, F)
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)
- 4.2 パラメータの収集について
5. まとめ

5章 パターン認識によるアプローチ

1. パターン認識法の基本
- 1.1 パターン認識法による構造-活性相関解析の基本
- ①構造-活性相関解析での基本原理
 - ②パターン認識法による構造-活性相関の特徴と利点
 - ・柔軟性の高さ (適用目的、化合物構造式、活性データ、毒性、他)
 - ・発見型のアプローチ
- 1.2 パターン認識法による構造-活性相関で用いられるパラメータの特徴
- ①パターン認識法と Hansch-Fujita 法で用いられるパラメータの違い
 - ・パラメータの基本と特性の違い
 - ・パラメータを基本とした要因解析力の違い
 - ・パラメータに対する制限事項の違い
 - ②起源や情報内容の異なる各種パラメータの混在使用の可否
 - ・利点および留意事項
- 1.3 パターン認識法で用いられるパラメータ
- 1.3.1 パラメータの種類
- ①トポロジカルパラメータ
 - ②トポグラフィカルパラメータ
 - ③物理化学的パラメータ (化合物の物性や物理化学的特性に基づく情報)
 - ④部分構造パラメータ
 - ⑤その他のパラメータ
- 1.3.2 代表的な四種類のパラメータ群の一般的特徴
- 1.4 解析手法と用いるデータの種類
- 1.4.1 解析手法概要
- 1.4.2 解析手法各論
- ①判別分析
 - ②フィッティング
 - ③クラスタリング

- ④マッピング
- ⑤グラフ解析法
- 1.4.3 データの種類と解析手法との関係
 - ①数値データの種類
 - ②数値データと解析手法との関係
 - ③データのパターン分布特性と解析手法との関係
- 2. パターン認識法による構造-活性相関解析事例
 - 2.1 ジヒドロキノロンカルボン酸系化合物の抗菌活性概論
 - 2.2.1 ジヒドロキノロンカルボン酸系化合物のパターン認識による解析
 - ①解析目的
 - ②入力データセット（化合物構造式および薬理活性）
 - ③最終パラメータセットと判別関数
 - ④種々の解析の実施
 - ・クラス分類率の算出
 - ・グラフ解析（レーダーチャート）
 - ・マッピングによる解析（主成分分析）
 - 2.2.2 化合物データベースを用いた“リード候補化合物検索”の実施
 - ①“リード候補化合物検索”概要
 - ②“リード候補化合物検索”による新規抗菌活性リード候補化合物の選択
 - ③リード候補化合物検索の実行結果と考察
 - ④リード候補化合物検索のまとめ
 - ⑤判別関数によるリード候補化合物取り出しの簡単な検証実験
- 3. パターン認識法による構造-活性相関実施上での統計的観点からの留意点
 - 3.1 サンプル数とパラメータ数との関係
 - ①解析における“偶然相関（Chance Correlation）”の問題
 - ②判別分析（二クラス分類）に対するChance Correlationの研究
 - 3.2 パラメータの桁数、平均値等の変動に関する問題
 - ①パラメータの正規化
 - ②正規化されたパラメータを扱う時の留意点
 - 3.3 解析結果の信頼性を示す/向上させるための種々の指標
 - ①取り出すサンプル（インライヤー）数の限界
 - ②クラスを構成するサンプル数に関する留意点
 - ③予測率と分類率
 - 3.4 特徴抽出（解析の妨げとなるノイズパラメータの除去）
 - ①特徴抽出手法（パラメータ選択）
 - ・パラメータを構成する個々の値や統計的特性を利用した特徴抽出

- パラメータ間の相互関係に注目した特徴抽出
(相関係数による特徴抽出)
- 単相関のチェック
- 多重相関のチェック
- 個々の解析手法の特徴を利用した特徴抽出
- その他の手続き的アプローチ (分類率を利用した特徴抽出)

②パターン抽出について (パターン選択)

4. まとめ

6章 ドラグレセプター理論によるアプローチ

1. ドラグレセプター理論に基づいたアプローチと基本事項

1.1 個々の技術の簡単な解説

① X線結晶解析

②分子力学、および分子軌道法

- 最安定構造式の算出
- ドッキング時のモニター用指標データの計算

③グラフィックディスプレイ関連

- 分子表面の表示手法について

2. ドラグレセプター理論に基づいた二大アプローチと二種類のドッキング

2.1 レセプターサイト構造情報の有無に基づく二種類のアプローチ

2.2 リガンド化合物の自由度の有無に基づく二種類のドッキング

3. ドッキング (フィッティング)

3.1 ドッキングの為のモニターと評価機能

3.1.1 ドッキングモニターの内容

3.1.2 ドッキングモニターの手法

①三次元格子点データの活用

②ドッキングモニターに利用される種々パラメータの計算

- Van der Waals 反撥力
- 静電相互作用
- 水素結合力

3.2 フレキシブルドッキングとリジッドドッキング

3.2.1 平衡状態の化合物構造探索手法について

①モンテカルロ (Monte Carlo) 法

②焼きなまし法 (Simulated annealing)

③遺伝的アルゴリズム (Genetic algorithms)

3.2.2 遺伝的アルゴリズムによるフレキシブルドッキングの手続き

4. レセプターマッピング
 - ①化合物の三次元座標計算
 - ②化合物の三次元重ね合わせ
5. ドラグレセプター理論による構造-活性相関実施例
・ DOCK システムによるフレキシブルドッキング実施例
6. ドラグレセプター理論によるアプローチの基本/留意事項
 - ①水溶液中での現象と理想環境における現象との差異
 - ②リガンド化合物の活性配座と安定配座の問題
 - ③アゴニストとアンタゴニストの問題
 - ④リガンド化合物のドッキングと活性との問題
 - ⑤データの入手性とデータ処理量の問題
7. まとめ

7章 De novo デザイン

1. De novo デザイン概要
 - 1.1 De novo デザイン実施上での特徴
 - ①化合物創出における自由度との戦い
 - ②De novo デザインによる新規創出化合物群の特徴
 - ③Lead Generation における de novo デザインとコンビナトリアルケミストリ / HTS との関係
 - 1.2 De novo デザインの基本
 - 1.2.1 De novo デザインに対する二種類のアプローチ
 - 1.2.2 成長型および組立型アプローチの違いと特徴
 - ①成長型のアプローチ
 - ②組立型のアプローチ
 - 1.2.3 De novo デザインの作業
 - ①レセプターサイトの情報を利用した化合物組立の準備
 - ・レセプターサイトの形状情報の取得
 - ・出発構造式や出発フラグメントの決定方法
 - ②化合物の創出
 - ③創出化合物の活性評価
 - ④三次元化合物検索
2. De novo デザインの適用事例
 - 2.1
 - 2.2 パターン認識を適用する二次元 De novo デザイン事例

2.2.1 リード候補化合物再構築による新規キノロンおよび 1,8-ナフチリデン誘導体の創出

2.2.2 リード候補化合物再構築実験の実施

- ① 活性予測用判別関数の取得
- ② 部分構造パラメータのみを用いた判別関数の創出
- ③ 部分構造情報の取り出しと新規リード候補化合物の再構築
- ④ 再構築された化合物群の判別関数による薬理活性予測
- ⑤ 抗菌活性リード候補化合物のまとめ

2.2.3 リード候補化合物再構築のまとめ、および考え方

3. De novo デザイン実施上での留意点

- ① 創出化合物の構造的な差異の大きさ
- ② “組み合わせの爆発” による創出化合物数の爆発の問題
- ③ 創出化合物群の薬理活性との相関

4. まとめ

8章 3-D QSAR

1. 3D QSAR 概論

- ① 3D QSAR の歴史
- ② 3D QSAR の概要
- ③ 3D QSAR の特徴

2. CoMFA 法

2.1 CoMFA 法の基本

2.2 CoMFA 法の手順

2.3 CoMFA パラメータ

- ① 概要
- ② CoMFA パラメータの具体的な創出手続き

2.4 PLS 法の概論と実際の解析手順

- ① PLS (Partial Least Squares) 法概論
- ② クロスバリデーション (Cross Validation) による最適成分数の決定

2.5 CoMFA 法実施上での問題点と限界

- ① 化合物の三次元重ね合わせ
- ② 最終回帰式中の CoMFA パラメータの扱い
- ③ パラメータの種類

2.6 CoMFA 法適用、および発表時に備えるべきデータ

- ① 適用時
- ② 発表時

- 2.7 CoMFA 法適用事例
- 3. SARDE 法による 3D QSAR
 - 3.1 新たな構造一活性相関手法に関する基本概念の導入
 - ①部分構造単位で議論する構造一活性相関事例
 - ②新たな構造一活性相関手法の開発目標
 - 3.2 定量的構造一活性相関の“効果”概念と、新たな効果概念の導入による SARDE-S および SARDE-F 法の開発
 - 3.3 効果概念からみた定量的構造一活性相関手法の差異
 - 3.4 SARDE 法の具体的手続き
 - 3.5 領域パラメータ
 - ①領域パラメータの創出と種類
 - ②領域パラメータの特徴
 - 3.6 SARDE-S 法の適用および事例
 - ① SARDE 法による解析概要
 - ② SARDE による Ca²⁺アンタゴニストの定量的構造一活性相関解析
 - ・薬理活性及び化合物構造式
 - ・化合物の領域化
 - ・各領域のパラメータ化
 - ・最終重回帰式
 - ・領域パラメータと全構造パラメータとの比較
 - 3.7 SARDE 法適用上の利点と留意点
 - ① SARDE 法適用上の利点
 - ・回帰式の精度
 - ・部分構造／部分空間単位での定量的構造一活性相関
 - ・座標データの変化に対する頑健性
 - ② SARDE 法適用上での留意点
 - ・領域設定の任意性
 - ・領域間相互作用
 - 3.8 3D QSAR 実施上での留意点
 - ①化合物の重ね合わせでの留意点
 - ②解析手法の基本の差異に基づく解析限界
 - ③情報と解析手法の差異の使い分け
 - ④様々な効果を具現するパラメータの混合使用の勧め
- 4. まとめ

1. コンビナトリアルケミストリ／HTS

- ① コンビナトリアルケミストリ／HTS とは
- ② コンビナトリアルケミストリ／HTS と構造－活性相関の違い
 - ・ 役割の違い
 - ・ アプローチの違い
 - ・ Lead 化合物発見に対する業務内容の差 (相補、および協調関係)

2. コンビナトリアルケミストリ／HTS の要素技術

- ① コンビナトリアルケミストリ (スクリーニング対象化合物の調整)
- ② HTS

3. 化合物ライブラリ

3.1 化合物ライブラリの重要性と問題点

3.2 化合物ライブラリの種類と内容

3.3 化合物ライブラリの内容からみた二種類のライブラリ

3.4 分子多様性 (Molecular Diversity) に基づく化合物選択の問題と選択手順

3.4.1 化合物選択 (サンプリング) の重要性と“組み合わせの爆発”の問題

◎ “組み合わせの爆発 (Explosion of Combination) ” 問題

3.4.2 分子多様性に基づく化合物の選択

◎分子多様性による化合物ライブラリ構築手順

①化合物構造式から数値データの創出

- ・ フィンガープリントを用いた分子多様性の評価

②類似度／非類似度の算出

- ・ 谷本の類似インデックスの計算例
- ・ バイナリコードを用いた谷本の類似インデックス計算の留意点

③化合物群の選択

- ・ Jarvis-Patrick 法

3.5 “リード候補化合物ライブラリ”構築

3.5.1 リード候補化合物ライブラリの特徴と二種類のアプローチ

①化合物創出を基本としたアプローチ

②既存化合物群の評価／選択によるアプローチ

3.5.2 リード候補化合物ライブラリ構築に対する具体的アプローチ

①新規化合物群の創出を基本としたリード候補化合物ライブラリの構築

- ・ De Novo デザインを基本とするアプローチ
- ・ 化合物データベースを利用するアプローチ
- ・ パターン認識によるアプローチ
- ・ 人工知能等の利用／その他のアプローチ

②既存化合物群の選択によるリード候補化合物ライブラリの構築

- ・相対的な位置関係を基本とするアプローチ
 - ◎三点ファーマコフォア法の適用
 - ・パターン認識によるアプローチ
 - ・その他のアプローチ
- 3.5.3 化合物ライブラリ構築手法の比較
4. リード候補化合物ライブラリデザインの問題点と活性予測機能の必要性
- 4.1 リード候補化合物ライブラリが抱える三種の問題点
- ①リード候補化合物であるという化合物ライブラリの信頼性保証の問題
 - ②組み合わせの爆発に起因する問題
 - ③創出される化合物の相違性の問題
- 4.2 化合物ライブラリの活性予測における特徴と適用可能な手法の種類
- ①化合物ライブラリの特徴（分子多様性が高い）
 - ②分子多様性が高い化合物群を対象とする活性予測法
 - ③活性予測を行ったリード候補化合物ライブラリの構築
- 4.3 化合物創出と化合物選択によるリード候補化合物ライブラリ構築手順
5. 活性予測を行ったリード候補化合物ライブラリ構築事例
- 5.1 活性予測を行ったバイオアナログ化合物ライブラリの構築
- 5.2 実験概要
- 5.3 作業の流れ
- ①EMIL システムによるバイオアナログ化合物の創出
 - ②活性予測のための判別関数の取得
 - ③活性予測のためのパラメータ創出
 - ④判別関数によるバイオアナログ化合物群の活性予測
 - ⑤考察
 - ⑥まとめ
6. 組み合わせ化合物（Combinatorial Compounds）の考えと提案
- 6.1 合成手法からのアプローチと、化合物からのアプローチ
- 6.2 “組み合わせ化合物”と“組み合わせ試薬”
- 6.3 薬理活性と“組み合わせ化合物”
- 6.4 コンビナトリアルケミストリ／HTSにおける合成
- 6.4.1 “組み合わせ試薬”の導入
- 6.4.2 化合物合成から組み合わせ試薬合成の勧め
- 6.5 化合物合成スケジュールのためのシステム
- 6.6 化合物ライブラリと合成ロボット
7. まとめ

10章 その他のアプローチ

1. その他のコンピュータによる構造-活性相関アプローチ
2. コンピュータによるアプローチの分類
 - 2.1 データベース利用を主体としたアプローチ
 - ①構造-活性相関やドラッグデザインでのデータベースの利用形態
 - ②ルールデータベース（人工知能：Artificial Intelligence）の利用
 - 2.1.1 三次元化合物データベースを用いたドラッグデザイン
 - ①三次元化合物検索の基本
 - ②三次元化合物検索の必要性
 - ③三次元化合物検索の手続き
 - ④三次元化合物検索キーの事例
 - ⑤三次元化合物検索事例
 - 2.2 解析を主体としたアプローチ
 - 2.2.1 三次元重ね合わせによるアプローチ
 - ・ AAA (Active Analogue Approach)
 - 2.2.2 化合物の二/三次元的類似性を基本としたアプローチ
 - ①官能基の存在情報の利用
 - ②化合物の三次元的な類似情報の利用
 - 2.2.3 共通部分構造の取り出しによるアプローチ
 - 2.3 その他のアプローチ
 - ①配座解析の技術を利用したアプローチ
 - ②分子動力学を基本としたシミュレーションによるアプローチ
 - ③最新のパターン認識法を適用したアプローチ
3. まとめ

第11章 構造-活性相関支援システム

1. パターン認識による構造-活性/毒性/物性相関、およびケモメトリクス研
究支援システム：ADAPT
 - 1.1 ADAPT システムの全体概要
 - 1.2 ADAPT システムの特徴
 - ①二/三次元構造式から多数のパラメータ群を創出する機能
 - ②特徴抽出（パラメータ選択）機能
 - 1.3 ADAPT システムによる解析の流れ
 - 1.3.1 分子力学による三次元座標の生成
 - 1.3.2 構造式からパラメータへの変換

1.3.3 ADAPTで創出されるパラメータ群の特徴

- ①パラメータが持つ分類能力
- ②パラメータが持つ情報の取り出し易さ
- ③パラメータから構造式への再現性

1.3.4 特徴抽出の実施

- ① 相関係数による特徴抽出の実施
- ② 解析手法に強く依存した特徴抽出手法

1.3.5 種々のパターン認識法の実行

1.3.6 活性予測

1.4 解析目標とシステム/プログラム開発目標との差異

2. 過去の化合物展開ノウハウを利用したバイオアナログ化合物創出支援システム EMIL

2.1 EMIL システム

- ① EMIL システムの狙い (過去の構造変換事例ノウハウの利用)
- ② EMIL システム概要

- ・医薬品の開発過程事例
- ・化合物変換ルール事例 (EMIL の持つ情報)
- ・EMIL システム構成
- ・バイオアナログ化合物創出事例

- ③ EMIL システムの効果

- ・EMIL システムにおける構造式創出 (段階的アプローチ) の特徴
- ・分野の違う構造式変換ルールの適用効果
- ・知識 (情報) の増大による成長
- ・創出構造式の構造変化量
- ・創出化合物の数
- ・バーチャル (仮想) 化合物ライブラリの構築

3. プログラムやシステムとのつきあい方

- ①プログラムの制限/限界事項の把握
- ②プログラム稼働の為の準備や環境作り
- ③プログラムやシステムをじっくり使う
- ④とにかく使ってみる

4. まとめ

12章 参考データ

- ・インターネットアドレスリスト