医薬分子設計の新展開
——第25回 Medicinal Chemistry Symposium 参加報告——

三菱化成・総研 松 崎 尹 雄

分子設計という言葉はかなり以前から用いられているが、その内容は1980年頃を境に大きく変化しているように思われる。現象の定性的な記述、あるいは定量的構造活性相関(QSAR)に基づいて行われていた従来の分子設計から、対象の系で起きている現象を空間的にシミュレートしながら、系のエネルギーを計算することにより解析し、その結果からヒントを得て新しい分子を設計し、さらに考案した分子の系内での挙動を定量的に評価することが可能となりつつある段階にきている。この背景には次の三点がある。

(1)系を空間的に精密に記述するための立体構造の情報が主としてX線解析の進歩により比較的容易に得られるようになり、データ・ベースとしても蓄積されてきた。

(2)系の物理化学的性質を定量的に表現することが量子化学、分子力場計算、コンピュータの進歩により可能となりつつある。

(3)三次元ディスプレイに代表されるコンピュータ・グラフィックスの進歩により、分子模型では取扱いが困難である複雑な系を座標精度を保ちながら操作、解析することが可能となった。

それぞれの分野が成熟した結果、それを統合して、ひとつの目的に挑戦することが可能となり、そこで選ばれた目的のなかに分子設計がある。このような流れを見ると、新しい分子設計とは原子の座標を用いて系を記述、座標に基づいて系の物理化学的性質を計算し、予測しながら行われるものと言うこともできよう。これは本学会の多くの会員が得意とする取組み方であり、今後の活躍が期待されている分野と思われる。

この方法の対象は高分子、触媒などもあるが、活発に研究が進められている分野に、医薬開発、特に合成医薬設計と蛋白質設計がある。この分野に焦点を当てたシンポジウムは1979年にHawaiiで開催され、その内容がproceedingとして出版されている¹⁾。最近では相次いで開催されているが^{2),3)}、1984年6月11~14日にBuffaloにおいて“Recent Advances in Techniques for Drug Design and Conformational Analysis”と題して開かれた米国の第25回Medicinal Chemistry Symposiumに参加する機会を得たので、その内容、雰囲気をお伝えしたい。

このシンポジウムはMedical Foundation of Buffalo (MFB)のW. L. Duaxが中心になって準備された。Duaxはステロイドの構造決定から最近ではヒト・インシュリンなどの蛋白質結晶解析も行っているが、シンポジウム終了後に小さなレストランで開かれたMFBの打上げビヤパーティの席で、筆者に熱心に語ってくれたことは“X線解析屋の立場が米国においてかなり厳しい現状にあり、H. Hauptmanを擁するMFBでも人員が縮小されつつある。一方、X線解析結果はようやく有効に活用されるようになってきたので、このシンポジウムでは解析結果を利用して良い研究を行っている人々に存分に語ってもらい、X線解析の重要性を間接的にアピールしたい。そう意図してプログラムを編成した。”とのことであった。口答発表のセッション名を記すと

- (1) Molecular Conformation and Drug Design
- (2) Theoretical Calculations
- (3) Molecular Recognition sites

Takao MATSUZAKI: New Trend in Drug Design—A Report on 25th Medicinal Chemistry Symposium—.

- (4) Molecular Probes
- (5) QSAR
- (6) Active Site Directed Compounds
- (7) Computers in Drug Design

加えて、ポスター・セッション、コンピュータ作成映画の上映、関連ハード・ソフト展示およびデモンストラーションが行われた。

内容を大別すると、(1)理論計算と(2)応用が大部分であり、次に(3)グラフィックス、(4)データ・ベースとまとめられる。先ず(1)理論計算の発表では *ab initio* 法は一件で、R. Christoffersen (Upjohn) が基底関数の種類と期待できる精度を報告した。蛋白質のような巨大分子への適用は、MODPOT/VRDDO/MERGE 法を提案している J. J. Kaufman (Johns Hopkins U) を除き、悲観的に受けとられており、適用例も阻害剤と酵素側アミノ酸一残基ごとの相互作用解析が一件あったのみである。これに対し、分子力場計算は盛況で、N. Allinger (U. Georgia), D. Duchamp (Upjohn), O. Ermer (Ruhr U), A. J. Hopfinger (Searle), P. Kollman (UCSF) が、主として新しい力場について報告、適用例が示された。最近の分子力場計算に関する報告の多さには、一部の研究者、特にX線解析など実験的に対象を捕えようとしている人々の評判は良くないが、実験では決定し難い反応中間体の構造を推定するなど応用面では広く活用できることから企業の関心は非常に高い。次に、(2)応用に関する発表は多岐にわたるが、葉酸還元酵素 (DHFR) 阻害剤と sickle cell hemoglobin 治療薬に焦点が当てられた。DHFR では、本シンポジウム唯一の蛋白質X線解析に関する発表として、D. Matthews (UCSD) により *L. casei*, *E. coli*, chicken liver の DHFR とその阻害剤複合体の精密化の結果が報告され、ついで V. Cody (MFB) と B. Roth (Burroughs Wellcome) が阻害剤の結合メカニズム、新規阻害剤の設計について報告した。B. Roth は AMBER プログラムを用い、阻害剤から 9Å 以内にある DHFR 側 700 原子と阻害剤の相互作用の分子力場計算を行って結合メカニズムを推定している。この他、opioide peptide, Ca 輸送 peptide, estrogen 生合成および cytochrome P-450 の suicide inhibitor についての発表があった。38 件のポスター・セッションも大部分が応用例であり、なかでも D. Hangauer (Merck) による thermolysin の阻害剤開発と J. S. Dixon (Lederle) による レニンの阻害剤結合様式推定が印象的であった。thermolysin は降圧剤の標的であるアンジオテンシン転換酵素 (ACE) のモデルとして研究が進められているが、Merck では B. W. Matthews によるX線解析の結果に基づき、FRODO プログラムを用いて三次元ディスプレイ上で、酵素と仮想基質の結合様式を研究し、基質は水分子を介して Zn に配位する、反応中間体の四面体配置の酸素原子は二個とも Zn に配位する、基質の Leu, Phe の側鎖位置に変更が必要であると、従来の解釈と異なる仮説を提案していた⁴⁾。今回は、その仮説に基づいて 12 種の化合物を合成し、実験値である阻害定数から得た複合体形成の自由エネルギー変化と単純な Lennard-Jones 型ポテンシャルを用いて計算した結合エネルギーを比較している。計算は酵素側 70 アミノ酸、Zn 原子と阻害剤により行い、定性的対応が得られた。さらに水分子をひとつ計算に含めることにより定量的対応も得られたとのことである。モデル基質の結合様式解析から、阻害剤を設計、結合エネルギーを予測し、実験値との対応を検討した初めての例であり、この方法の将来性に希望を与える結果である。レニンについては Dixon (Lederle) が T. L. Blundell、梅山と同様の方法により penicillopepsin のX線解析結果に基づき、アミノ酸配列の類似性を利用してヒトおよびマウスのレニンの立体構造と、pepstatin など既存のレニン阻害剤の結合様式を推定している。この方法は、X線解析がなされるまでの間にも、ある程度の議論に耐えうる立体構造が得られることから、今後さらに活用されるものと思われる。応用については Merck, Upjohn, Smith Kline, Searle など企業からの発表が多く、なかでも Merck の分子設計グループを率いる P. Gund が同社で手がけた DHFR, ACE, レニン, carbonic anhydrase などの結果と解析手順を分類、この分野の現状を整理して発表し、好評であった。(3)グラフィックスに関しては、Evans & Sutherland 社の三次元ディスプレイのための汎用ソフト、GRANNY/GRAMPS の開発者である A. J. Olson (Scripps Clinic) が superoxide dismutase と

superoxide ラジカル, Fab 抗体とハプテン, cytochrome C と plastocyanin の結合を例にグラフィックスの威力を説明した。本シンポジウムの過半数の発表がグラフィックスを利用していたが, ソフトは FRODO, GRANNY/GRAMPS と R. Langridge の MIDAS で占められていた。一方, 今までのソフトが主として X線解析側から生まれたため, 必ずしも分子設計には適していないとして, C. D. Barry (Bolt Beranek & Newman) が分子設計用汎用グラフィック・ソフト開発の話を行った。(4)データ・ベースに関しては P. Murray-Rust (Glaxo) と F. Allen (Cambridge U) が Cambridge Data の現状と今後, 最新のデータ・ベース活用ソフトについて紹介したが, Protein Data Bank からの報告がなかったことに不満が聞かれた。

デモンストレーションは E/S 社, Chemical Design 社の三次元ディスプレイ, Tripos 社の SYBYL, Molecular Design 社の MACCS, REACCS, NIH の PROPHET システムであり, 特に CD 社のラスター型三次元ディスプレイが重ね書きとなることにより自動的にリアルタイムの隠線消去機能を示すことが注目されていた。

学会は市街からは隔絶した郊外の大学キャンパスで, 朝は 8:30 から夕方 5:00 まで 35~45 分/件の口答発表, 夕方 7:30~9:00 までポスター・セッションとされていたが, 夜 11:00 頃までポスター, デモの会場で熱心な議論が続いていた。参加者は 400 名, うち 80% は企業からの参加であった。X線解析, 分子軌道の基礎的研究が, 医薬開発という応用分野で開花直前にあるという意識と, 応用が先行するようになると地味だが本質的研究が軽視され易くなることを心配する意識が混在しているものの, 医薬開発を合理的に行う方向に着実に進んでいるという実感を参加者が共有していると感じさせるシンポジウムであった。主催者の Duax が日本での同種シンポジウムの開催を強く勧めていたこと, 結晶学会で開催を検討していることをお伝えして終了します。

文 献

- 1) E. C. Olson and R. E. Christoffersen, Eds.: *Computer-Assisted Drug Design*, ACS Symposium Ser. No. 112 (1979).
- 2) A. S. Horn and C. J. DeRanter, Eds.: *X-ray Crystallography and Drug Action*, Oxford Univ. Press (1984).
- 3) J. A. Vida and M. Gordon, Eds.: *Conformationally Directed Drug Design, Peptides and Nucleic Acids as Templates or Targets*, ACS Symposium Ser. No. 251 (1984).
- 4) B. L. Bush: *Computers and Chemistry*, **8**, 1 (1984).

新 刊 書

すぐに役立つ科学英語のかき方

ジョン・スウェイルズ著, 菅原基晃訳 216頁 1500円 日経サイエンス社

以前, 本誌 [25, 182 (1983)] に “科学技術者のための英文ポリッシュアップ” R・ブランド著 (培風館) を紹介し, あわせて小生の英文に関する考えもかいた。今回, 紹介する本は科学英文について, もう少し, 学校で習うような基本的な事項について書かれたものである。論文を初めて書こうとする人にも, またすでに英語の論文を書いておられる方も, 初心に戻って, 基本を再確認するためにも, よい本だと思う。

本書はリーズ大学教育研究所の先生によるもので, 英語を母国語としない物理学系及び工学系の学生のために書かれたものである。対象とする学生は, 英語の知識が一般教養コース程度で, 科学技術英語