エネルギー相関からみた QSAR

加 納 健 司*

京都大学大学院農学研究科

(2014 年 5 月 28 日受理)

QSAR in View of Energy Relationship

Kenji KANO

Graduate School of Agriculture, Kyoto University,
Oiwake-cho, Kitashirakawa, Sakyo-ku, Kyoto 606–8502, Japan

Keywords: steady-state approximation model, LFER, Hammett role, distribution rate constant, adjustable parameters.

1. は じ め に

30 年数年前に、学部授業で藤田稔夫先生から、ハンシュー藤田 (Hansch-Fujita) アプローチ¹⁻³⁾、いわゆる定量的構造活性相関 (qualitative structure-activity relationship, QSAR) について講義していただいた。その時、何もわからないまま“超熱力学”という言葉に強く惹かれていた記憶が今でも鮮明に残っている。その後、筆者は電気化学関係の研究に携わったので、QASR については全くの素人である。ただし、直線自由エネルギー関係 (linear free energy relationship, LFER) を基礎とした考え方は電気化学分野でも多用するので、その重要性は認識していたつもりである。今回、QSAR の基礎について解説の執筆を依頼された。これを機会に QSAR (厳密には classical QSAR) についての論文・総説を読んで思ったことを、エネルギーという観点から筆者なりにまとめ、初心者向けの解説とさせていただく。

2. 定常状態近似反応モデル

Classical QSAR の前提モデルを説明する一例として、薬物の輸送や反応性を考慮して、生理活性をもつ生成物の生成速度 (v) を表す速度式は次式のように与えられることが多い⁴⁾。

$$v = dc_p / dt = \alpha k K D c_0 \quad (1)$$

ここで、 c_p は生理活性を引き起こす生成物 P の濃度、 α は反応系を特徴つける比例係数、 k は P 生成にかかわる反応の速度論的因子 (速度定数)、 K は P 生成にかかわる反応の平衡論的因子 (平衡定数)、 D は薬物輸送にかかわる因子 (透過速度定数)、 c_0 は投与薬物濃度を表す。これら k , K , D はいずれも複合過程を含む因子である。今、定常状態を仮定し、投与薬物濃度を c_0^* とし、一定時間内 (Δt) に、生理活性を引き起こすのに必要な濃度の P (Δc_p) が生成したとすれば、

$$1 / c_0^* = \alpha k K D \Delta t / \Delta c_p \quad (2)$$

と与えられる。各物理量をエネルギーで表現すれば、次のように書き換えられる (R : 気体定数, T : 絶対温度; 以後対数の等式で現れる定数は、それぞれ異なるが、すべて c を用いることとする)。

* 〒 606–8502 京都市左京区北白川追分町
E-mail: kano.kenji.5z@kyoto-u.ac.jp
© 日本農薬学会

$$RT\ln(1/c_0^*) = RT\ln k + RT\ln K + RT\ln D + c \quad (3)$$

ここで、 $RT\ln c_0^*$ は化学ポテンシャルに関係するエネルギー項、 $RT\ln k$ は標準活性化ギブズ (Gibbs) エネルギーを表す項 (厳密には $\Delta G^\ddagger = -RT\ln k + c$)、 $RT\ln K$ は反応の標準ギブズエネルギー変化に関する項 (厳密には $\Delta G^\circ = -RT\ln K$)、そして $RT\ln D$ は輸送過程の活性化エネルギーに比例する項 (厳密には $E_{a,d} = -RT\ln D + c$) を表している。したがって、式 (3) はエネルギーの加成性を表現していることになる。また、少なくともここまでの議論では、式 (3) の右辺の対数の係数は1でなければならない。式 (3) を標準熱エネルギー (RT) で規格化し、常用対数で書き表せば

$$\log(1/c_0^*) = \log k + \log K + \log D + c \quad (4)$$

が得られる。しかし、式 (4) の右辺の物理量は現実的には測定できない。そこで、類似現象で、測定可能な物理量を用い、その類似過程のエネルギーと式 (4) の右辺のエネルギーとの線形性を利用することを考える。

3. 電子的パラメータ

ここではハメット (Hammett) 則⁵⁾を例にあげて説明する。ハメット則では、安息香酸類の酸解離反応 (反応aとする) を基準に考える。具体的には、安息香酸の解離定数 ($K_{a,0}$) に対する置換基 (j) を持つ安息香酸誘導体の解離定数 ($K_{a,j}$) の比の対数を置換基定数 σ_j と定義する。

$$\sigma_j = \log \left(\frac{K_{a,j}}{K_{a,0}} \right) \quad (5)$$

したがって、置換基定数は、安息香酸とその誘導体の酸解離の標準ギブズエネルギー変化の差に比例する物理量に相当する。

$$\sigma_j = \frac{1}{2.303RT} (\Delta G_{a,0}^\circ - \Delta G_{a,j}^\circ) \quad (6)$$

これは、酸解離したカルボン酸イオンのカルボキシ基上の負電荷を非局在化する程度を相対的に表したもので、主に解離部位の酸素原子の電子密度の差を反映する。したがって、置換基定数は、置換基の電子求引的な効果を表すことになる。パラ位置置換基を例にあげると、電子求引性のニトロ基は $\sigma_p = 0.81$ と正の値になり、電子供与性のジメチルアミノ基では $\sigma_p = -0.63$ と負の値となる。

次に、ある平衡反応 (反応1とする) を考える。化学反応は、酸解離反応のようにある原子の全電子密度が重要な寄与をする電荷支配の反応と、ナフタレンの置換反応のようにフロンティア電子軌道の電子密度が重要な寄与をするフロンティア軌道支配がある。注目する反応1がある程度電荷支配の反応であるとする、その反応の標準ギブズエネルギー変

化の差と、電荷支配の酸解離の標準ギブズエネルギー変化の差の間には比例関係のあることが予想できる。

$$\Delta G_{1,0}^\circ - \Delta G_{1,j}^\circ = \rho_{K,1} (\Delta G_{a,0}^\circ - \Delta G_{a,j}^\circ) \quad (7)$$

式 (7) は次のように書き換えられる。

$$\log(K_{1,j}/K_{1,0}) = \rho_{K,1} \sigma_j \quad (8)$$

これが平衡に関するハメット則であり、 $\rho_{K,1}$ はその比例定数である。安息香酸の解離平衡では当然 $\rho_K = 1$ で、より電子的効果を受けやすいフェノールの解離平衡では $\rho_K = 2.11$ と大きな値となる。

ここで、フロンティア電子軌道の電子密度と全電子密度との間にはある程度相関があるので、 ρ_K は必ずしも電荷支配の反応特性だけを表すパラメータではない。さらに、活性発現には幾つもの平衡過程が関与すると考えれば、それぞれの反応のエネルギーが線形に結合される。したがって、式 (4) の $\log K$ 項はいくつかの $\rho_K \sigma$ の和に等しい。つまり、 ρ_K は平衡反応の比例係数の和であるから、 ρ_K の数値の幅に制限がなくなり回帰パラメータとして取り扱うことができる。

次に速度定数 (k) を考える。アイリング (Eyring) の遷移状態理論によれば速度定数 (k) と標準活性化ギブズエネルギー ($\Delta G_j^\ddagger$) との関係は $\ln k = -(\Delta G_j^\ddagger/RT) + c$ と与えられる。しかし、ある反応の $\Delta G^\ddagger$ と ΔG° との間には決まった関係はなく、速度定数 k と平衡定数 K の関係を一般論として論ずることはできない。

しかしながら、一連の反応物 (置換基 j および 0 とする) で 同一の反応 (ここでは反応1とする) においては、次の LFER が成り立つことが多い (式 (9) は Bell-Evans-Polanyi (ベル-エバンス-ポラニー) 則 (BEP 則) としても知られている)。

$$\log \left(\frac{k_{1,j}}{k_{1,0}} \right) = \beta \log \left(\frac{K_{1,j}}{K_{1,0}} \right) \quad (0 < \beta < 1) \quad (9)$$

図1に示したように $\Delta G_{1,j}^\ddagger - \Delta G_{1,0}^\ddagger = \Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\ddagger (= -RT \ln(k_{1,j}/k_{1,0}))$ および $\Delta G_{1,j}^\circ - \Delta G_{1,0}^\circ = \Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\circ (= -RT \ln(K_{1,j}/K_{1,0}))$ とおくと、式 (9) は $\Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\ddagger = \beta \Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\circ$ となる。反応物の置換基を $0 \rightarrow j$ としたとき、反応の標準ギブズエネルギー変化は $\Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\circ$ だけ変化する。このとき、活性化の標準ギブズエネルギーは $\Delta \Delta G_{1,j}^\ddagger$ 変化するが、これが $\Delta \Delta G_{1,0 \rightarrow j}^\circ$ の β 倍変化することを示している。図1の模式的なスキームからわかるように、 $\theta_1 = \theta_2$ のとき $\beta = 0.5$ となり、 $\theta_1 < \theta_2$ のとき $0.5 < \beta < 1$ 、 $\theta_1 > \theta_2$ のとき $0.5 < \beta < 1$ となる。電荷移動に関するマーカス (Marcus) 理論⁶⁾では $\log k = (\log K)/2 + c$ となり、単純系では $\beta = 0.5$ となることが理論的にも予測され、実証されている。こうした LFER は構造特異性の低い反応系に対して成り立つものであり、酵素反応のような特異性の高い反応

図1. LFERを説明する反応のエネルギー障壁の模式図. 置換基を0からjに変えたとき, 出発物のエネルギーを基準に描いている.

系には当てはまらない場合がある(著者の経験で述べさせていただくと, 例えば, グルコース酸化酵素の場合, グルコースに対する基質特異性は極めて高いのでLFERは成り立たない. しかし, 電子受容体はO₂以外の種々の酸化体に置き換えることができる. このとき, O₂を除いた電子受容体にはLFERが成り立つ. NAD依存性酵素を除くほとんどの酸化還元酵素がこのような特性を有する).

さて, ここで式(8)と式(9)をあわせると反応1の速度定数に関するハメット則が得られる.

$$\log \frac{k_{1,j}}{k_{1,0}} = \beta \rho_{K,1} \sigma_j = \rho_{K,1} \sigma_j \quad (10)$$

$\rho_{K,1}$ はこの比例定数である. σ_j が電子求引的な効果を表している, 求核反応では $\rho_{K,1} > 0$, 求電子的反応では $\rho_{K,1} < 0$ となる. この場合も ρ_K の数値の幅に制限はなく, 回帰パラメータとして問題ない. 安息香酸エチルの加水分解反応速度を例にあげ, ハメット則の妥当性を図2に示す. こうして式(4)の $\log k + \log K$ は次のようにハメット置換基定数の1次関数として表すことができる.

$$\log k_j + \log K_j = (\rho_K + \rho_k) \sigma_j + c = \rho \sigma_j + c \quad (11)$$

生体内の反応では, 複数の反応過程が連続的に進行している. 律速段階が1つに限られていたら, 単純に式(10)で表現できる. しかし, 律速段階が2つ以上ある場合は, それらの活性化エネルギーは, 多段平衡の場合のようなエネルギーの加成性は成り立たないので取り扱いが複雑になる.

一例として, 図3Aにシッフ(Shiff)塩基の加水分解の反応速度定数のハメットプロットを示す. この反応は第一段階がH⁺の求電子的付加反応($\rho_{K,1} < 0$, 反応速度定数 k_1)で, 続いて水の求核的付加反応($\rho_{K,2} > 0$, 反応速度定数 k_2)が進

図2. 安息香酸エチルの加水分解反応のハメットプロット(出典: 赤松先生からいただいたもの)

行する. σ が大きい場合は第一段階が律速となり, σ が小さい場合は第二段階が律速となる. したがって, 定性的にはハメット則で表される2つの直線 $\log k_{1,j} = \rho_{K,1} \sigma_j + c_1$ と $\log k_{2,j} = \rho_{K,2} \sigma_j + c_2$ の合成(2直線モデル(bilinear model))で説明できる.

こうした2直線型のハメットプロットについてももう少し厳密に考えてみる. まず, 2つの反応が直列につながっているので, 全体の反応速度定数 k は

$$\frac{1}{k} = \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} \quad (12)$$

と与えられる($1/k$ は反応における抵抗と考えられるから, 直列抵抗の和として式(12)を導くことができる). 式(12)より, $k = k_1 / (1 + k_1/k_2)$ と与えられるから, これにハメット則を代入すると

$$\log k_j = \rho_{K,1} \sigma_j + c_1 - \log(1 + 10^{(\rho_{K,1} - \rho_{K,2}) \sigma_j + c_1 - c_2}) = a \sigma_j - \log(1 + 10^{b \sigma_j}) + d \quad (13)$$

となる($a = \rho_{K,1}$, $b = \rho_{K,1} - \rho_{K,2}$, $c = c_1 - c_2$, $d = c_1$). 実際, 図3Bに示すように, 式(13)は2直線型のハメットプロットをよく再現できる.

この表現は, 後述の疎水性に関する二直線型モデルの式の形と基本的には同じであるが, QSARで式(13)の表現は複雑で好まれないかもしれない. QSARは本来エネルギーの線形結合という物理化学モデルに立脚しているが, それに拘泥せず, むしろ実用性を重視して

$$\log k_j = a \sigma_j^2 + b \sigma_j + c \quad (14)$$

といった二次関数で当てはめ, 最適化することもできるであろう. ただし, 式(14)の物理化学的意味は不明瞭となる.

いずれにしても平衡決定因子が電荷支配である場合, 反応

図3. A. N-1-ジフェニールメタンイミンの加水分解反応速度のハメットプロット (出典：京都大学赤松美紀博士). B. 2直線型ハメットプロットを式 (13) で再現したもの ($\rho_{k,1}=\rho_2, \rho_{k,2}=7$)

の平衡因子 $\log K$ と速度因子 $\log k$ はハメット σ の関数として表すことができる。しかし、フロンティア軌道支配の反応については、その反応の標準ギブズエネルギー変化の差と相関する別のパラメータを使わなければならない。ただし、比較的狭い範囲では、軌道支配も σ と相関する場合もある。 σ 以外のパラメータについても各種の試みがなされているが、ここでは省略する。

4. 疎水性パラメータ

透過パラメータ D についても、実際の系の値は測定できない。そこで、適当な実験系 (例えばオクタノール/水系) での分配係数 P を用いることが提案されてきた。実験系の分配の標準ギブズエネルギー $RT \ln P$ とは溶媒間の標準化学ポテンシャル (厳密には標準電気化学ポテンシャル) の差である。しかし、ここは透過という速度論的因子を議論するので、その因子をエネルギーの観点から分配という平衡論的因子につなぐ必要がある。

ここでは、筆者が考えたひとつのモデルを紹介する。いま、脂質二分子膜への分配係数を $P_m (=c_m/c_w)$ とする (c_m : 膜中の濃度, c_w : 水相中の濃度)。この分配が、オクタノール/水系と同様、主に疎水性で決定されている場合には、 $RT \ln P_m$ と $RT \ln P$ に線形関係が予想される。一方、脂質二分子膜での透過速度定数は

$$D_m = \frac{P_m D_{d,m}}{d_m} \quad (15)$$

で与えられる ($D_{d,m}$: 膜相中の拡散係数, d_m : 膜厚)⁷⁾。し

たがって、

$$\log D_m = \log P_m + c = a \log P + c \quad (16)$$

となる。 $\log P$ の代わりに置換基の疎水性パラメータ π を用いることもあるが、加成性が保証されるかぎり $\log P$ と同義であり、置換基効果を調べるには π の方が簡便であろう。いずれにしても、薬物活性発現に対して、この脂質二分子膜透過が律速の場合は、両者のエネルギー表現型での線形性 ($\log(1/c_0^*) = \log D + c$) より

$$\log(1/c_0^*) = a \log P + c \quad (17)$$

の関係が期待される。実際、そうした例は数多く報告されている。またこうして $\log P$ の係数を QSAR の回帰パラメータに用いる根拠も示されたことになる。

しかし、図4に示すように、薬理活性には $\log P$ の最適値があるケースも多く観測されている。この現象は疎水的な相と親水的な相の2つの輸送過程が律速になっていると直感的には理解でき、二次関数で表現することが提案されている²⁾ (図4参照)。

$$\log(1/c_0^*) = a(\log P)^2 + b \log P + c \quad (18)$$

この二次関数的挙動の物理化学的な解釈をするためいくつかのモデルが提案されている。マックファーランド (McFarland) は、多相型分配モデルに基づき次式を提案した⁸⁾。

$$\log(1/c_0^*) = a \log P - 2a \log(P+1) + c \quad (19)$$

このモデルでは、(水相と膜相の体積は等しいと暗黙の上で

図4. 溶血生理活性の対数値の脂溶性パラメータに対する二直線型依存性の例. a) *N*-アルキルピリジニウム塩, b) *N*-アルキルピペリジン類. 実線は式 (25) による回帰曲線, 破線は式 (18) による回帰曲線 (出典: ref. 9)

図5. 薬理活性の疎水パラメータに対する二直線型依存性を説明するモデル. (A) マックファーランドのモデル. (B) グビニーのモデル

仮定し) 水相中の薬物が脂質層へ移動する速度定数は, 脂質内の分配比に等しいと仮定した. すなわち, $c_m + c_w = c_t$ (c_t : 全物質質量) と $P_m = c_m / c_w$ より

$$D_{w \rightarrow m} = c_m / c_t = P_m / (P_m + 1) \quad (20)$$

と得た. 同様に脂質層から水相への移動速度定数は, 水相内の分配比に等しいと仮定した. $D_{m \rightarrow w} = c_w / c_t = 1 / (P_m + 1)$ ここで図5Aに示すように n 個の水相と n 個の脂質層が交互

に並んでいると仮定し, 薬物が細胞外の $j=0$ の水相から細胞内の $j=n$ の水相 (作用点) に達する確率を, 薬物の移動速度定数とすると

$$D_{w_0 \rightarrow w_n} = (D_{w \rightarrow m})^n (D_{m \rightarrow w})^n = \frac{P_m^n}{(P_m + 1)^{2n}} \quad (21)$$

$$\log(D_{w_0 \rightarrow w_n}) = n \log(P_m) - 2n \log(P_m + 1) + c \quad (22)$$

と表すことができる. ただし, ここで, ここで $\log(P_m) = a' \log P + c$ の条件を厳密に考えると式 (22) から式 (19) の誘導には近似が必要となる. いずれにしても式 (22) からわかるように, $P \ll 1$ の場合, $\log(1/c_0^*) = a \log P + c$ と近似され, $P \gg 1$ の場合, $\log(1/c_0^*) = a \log P + c$ と近似され, 左右対称な二直線型が再現できる. したがって, 活性の二次関数型疎水性依存性をとりあえず説明できるように思われる. しかし, このモデルでは最適値は常に $\log P = 0$ であり, 現実の系を必ずしもうまく表現できない.

そこで, クビニー (Kubinyi) は, 図5Bに示すように膜相と水相の体積比 $\beta = V_m / V_w$ を考え, マックファーランドのモデルを発展させた^{9,10}. これをごく簡単に説明すると, $(c_m V_m) / (c_w V_w) = P_m \beta$ と $c_m V_m + c_w V_w = n_t$ (n_t : 全物質質量) の関係より, $c_m / n_t = P_m / V_w (\beta P_m + 1)$ および $c_w / n_t = 1 / V_w (\beta P_m + 1)$ が得られる. ここで, 水相0から膜相1へ経て水相1へ薬物が移動する速度定数をマックファーランドと同様に考えると

$$D_{w_0 \rightarrow w_1} = (c_m / n_t) (c_w / n_t) \quad (23)$$

$$\log(D_{w_0 \rightarrow w_1}) = \log(P_m) - 2 \log(\beta P_m + 1) + c \quad (24)$$

が得られる. 現実の生体系はマックファーランドのモデルのように多相系となっているが, 律速段階が2箇所であるとするとクビニーのモデルは, 巨視的な速度論解釈をする上で価値があると筆者は考えている. さて, 式 (24) を $\log(1/c_0^*) = \log D + c$ と $\log(P_m) = a' \log P + c$ の関係を考慮して書き直すと, 近似的に次のように与えられる.

$$\log(1/c_0^*) = a \log P - b \log(\beta P + 1) + c \quad (25)$$

式 (25) において $\beta P \ll 1$ の場合 $\log(1/c_0^*) = a \log P + c$ と近似され, $\beta P \gg 1$ の場合 $\log(1/c_0^*) = (a - b) \log P + c$ と近似されることがわかる. このモデルでは, 左右非対称な二直線型を描くこともでき, 最適値も $\log P = 0$ に限定する必要がなくなる. このため, 非常に多くの薬物活性の二次関数型疎水性依存性を再現できるようになった (図4参照). しかし, このモデルも薬物移動に関する速度論的観点を, 平衡論で記述しているところに多少論理の飛躍がある.

そこで, ここでは定常物質移動の観点を組み入れた考察を試みる. 膜間の水相の透過速度は, 膜とは逆に $1/P_m$ に比例することが予想できる. これは, 形式的には, マック

ファールンドやクビニールの仮定と一致している。ここでは、式(15)にならって、水相間の透過速度定数は次のように表す($D_{d,w}$:膜間水相中の拡散係数, d_a :水相の厚さ)。

$$D_w = \frac{D_{d,w}}{P_m d_w} \quad (26)$$

$$\log D_w = -a' \log P + c \quad (27)$$

ここで2つの透過過程が直列であり、定常的な透過を考えているので全体の透過の速度定数は

$$\frac{1}{D} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{D_w} \quad (28)$$

と与えられる。結果として、

$$\log D = a \log P - \log(1 + aP^{a+a'}) + c \quad (29)$$

が得られる。 $aP^{a+a'} \ll 1$ の場合 $\log(1/c_0^*) = a \log P + c$ と近似され、 $aP^{a+a'} \gg 1$ の場合 $\log(1/c_0^*) = -a' \log P + c$ と近似されることがわかる。もちろん、最適値にも幅を持たすことができる。このような式の特性は、式(25)の特性と全く同じである。このことは、この定常的物質移動に基づいたモデルによっても、二直線型の実測値をよく説明できることを意味している。

しかしながら、式(29)は、式(13)の場合と同様、QSARでは好まれないかもしれない。QSARの本来の物理化学モデルに拘泥せず

$$\log D = a(\log P)^2 + b \log P + c \quad (30)$$

といった二次関数で形式的に最適化することも十分実用的であると思われる。ただし、当然その係数 a, b, c には物理化学的意味はなくなることは心に留めていただきたい。

5. 立体パラメータ

薬物の生理活性発現には、一般的にはさまざまな立体効果が関与することが考えられる。エネルギーという観点では、タフト (Taft) により考案されたパラメータ E_s がよく知られている¹¹⁾。これは α -置換酢酸メチル ($X-CH_2COOCH_3$) の加水分解速度の比の対数で定義される。

$$E_{s,j} = \log \left(\frac{k_j}{k_0} \right) \quad (31)$$

ここで、 k_0 は $X=H$ の加水分解反応速度、 k_j は X が、ある置換基 ϑ の場合の加水分解反応速度である。例えば、 $E_s(CH_3) = -1.24$, $E_s(CH_3) = -1.31$, $E_s(n-C_3H_7) = -1.6$ と、嵩高さが増加するにしたがって、反応中間体の立体障害が増加し、反応速度定数が減少し E_s は負方向に増加する。速度定数の比の対数であるので、エネルギー論的な根拠もある。

さらにファンデルワールス (van der Waals) 半径 r_v と E_s の間に負の相関があることから、 E_s は立体効果を主に反映し、電子的寄与は小さいと考えられている¹²⁾。その他にもいくつかの立体パラメータが提案されているがここでは省略する。

立体的特異性が非常に大きい場合には、置換基の立体パラメータによる薬物活性相関は現れにくくなる。逆の言い方をすると、立体パラメータで薬物活性を記述できる場合は、 α -置換酢酸メチルの加水分解の活性化エネルギーと、目的の反応の活性化エネルギーとの間に線形性があることを意味しているため、両者の反応に及ぼす立体的相互作用エネルギーは比較的小さいと考えられる。

非常に個人的考え方ではあるが、こうしたQSARでの相関における大きなずれは特異的相互作用を反映している。そのエネルギーはLFERの縦方向のずれとなって現れる。QSARでは擬変数を用いることもあるが、この意味をエネルギー的に説明することは困難である。しかし、こうした擬変数もある種の構造特異性を表現しており、LFERの縦方向のずれの要因を表現している。したがって、この変数の厳密な物理化学的意味を議論することはできないが、薬物の作用機序の考察や薬物設計を行ううえでは、こうした構造パラメータは非常に意義があると思われる。

おわりに

以上、classical QSARに用いられるパラメータのいくつかについて、できる限り厳密に物理化学的解説を試みた。こうした試みは先人の研究者が既に行っていると思われるが、筆者はそのような論文を探すことができなかったため、独自の観点で記述したことをお許し願いたい。最後にQSARは本質的には単なる経験則ではなく、物理化学的モデルに立脚したものであることが伝われば幸いである。とは言っても、浅薄な記述しかできなかったことはお詫びいたします。

最後になりましたが、京都大学の中川好秋先生からは、本稿を執筆する貴重な機会を与えていただき、さらに執筆に関して叱咤激励と多くのコメントをいただきました。また京都大学の赤松美紀先生からはclassic QSARに関するデータを提供いただきました。ここに深謝いたします。

引用文献

- 1) C. Hansch, P. P. Maloney, T. Fujita and R. M. Muir: *Nature* **194**, 178-180 (1962).
- 2) C. Hansch and T. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1616-1626 (1964).
- 3) T. Fujita, J. Iwasa and C. Hansch: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5175-5180 (1964).
- 4) 窪田種一, 山川真澄, 寺田 弘, 吉本昌文: 化学の領域, 薬物の構造活性相関, 2章, 南江堂, 1979.
- 5) L. P. Hammett: *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 96-103 (1937).

- 6) R. A. Marcus: Nobel Lecture for The Nobel Prize in Chemistry, 1992, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1992/marcus-lecture.pdf
- 7) S. G. Shultz: "Basic Principle of Membrane Transport," Cambridge University Press, Cambridge, 1980.
- 8) J. W. McFarland: *J. Med. Chem.* **13**, 1192–1196 (1970).
- 9) H. Kubinyi: *J. Med. Chem.* **20**, 625–629 (1977).
- 10) H. Kubinyi: *Arzneim.-Forsch.* **29**, 1067–1080 (1979).
- 11) R. W. Jr. Taft: "Steric Effects in Organic Chemistry," M. S. Newman, Ed., Jon Wiley & Sons, New York, pp. 556–675 (1965).
- 12) E. Kutter and C. Hansch: *J. Med. Chem.* **12**, 647–652 (1969).

略 歴

加納健司（かのう けんじ）

最終学歴：京都大学大学院農学研究科博士課程指導認定・退学
研究テーマ：生物電気化学（バイオ電池），電気分析化学（バイオセンサ），酸化還元酵素化学