コンピュータ分子設計の現状

板井 昭子*・富岡 伸夫*

Present Stage of Computer-Assisted Molecular Design.

Akiko ITAI* and Nobuo TOMIOKA*

Computer assisted (aided) molecular modeling is becoming a powerful tool for chemists. This trends owes much to increasing computer powers, developments of three-dimensional computer graphics hardwares and developments of computational theory and many good softwares. Among various computational methods, molecular mechanics calculation is popularly used to predict stable structure and/or stable conformation of molecules and to estimate energetics of molecules. Structures of many biologically important small and macro-molecules have been elucidated by X-ray crystallography. Docking simulation study is useful for designing new drugs when the structure of the target protein is known. Along with its merits, current limitations and future of computer assisted molecular modeling are also discussed.

1. はじめに

近年、コンピュータの性能向上と普及は著しく、その存在を意識するしないにかかわらず、学術研究、技術開発のあらゆる場面でコンピュータの恩恵にあずかれるようになった。分子設計の分野でも、コンピュータの名を冠した手法が注目をあびている。増大する一方の情報をコンピュータによって管理し、論理的な現象解析や分子設計を指向してコンピュータを利用した巨大数値計算を行うことが普通になってきた。

一方、低分子や生体高分子のX線結晶解析技術の進歩と、その成果である分子の立体構造の知識の蓄積は目ざましく、分子構造に関係する分野のあらゆる研究に原子レベルの構造的基礎を提供してきた。また、三次元コンピュータ・グラフィックスの進歩は生体高分子を含む分子の立体構造や分子間相互作用についての理解を助ける役割を果たし、コンピュータとその利用技術の進歩に支えられた分子力場計算、分子軌道法計算などの理論化学計算の日常化は分子の安定性や反応性、標的生体高分子との相互作用を説明し、さまざまにシミュレートするための貴重なツールとなっている。

本稿では対象を主として薬物分子とし、これらの手法がコンピュータ薬物設計の中で果たす役割を説明し、コン

ピュータ薬物設計を展開してゆく上での問題点と、将来の展望について述べる。

2. コンピュータ分子設計とは

コンピュータ（支援）分子設計とは何かと問われると、定義は極めてあいまいであるが、化合物データを管理し、構造を解析し、安定性や物性を計算し、構造を比較し、構造と活性の関係を調べ、受容体との相互作用を調べ、活性を予測し、構造を設計するといった目的に、コンピュータを利用する作業がすべて含まれると考えていい。10年程前まではコンピュータ分子（薬物）設計といえば、Hansch-藤田法に代表される定量的構造活性相関（Quantitative Structure-Activity Relationships: QSAR）を意味したり。QSARはある基本化合物（リード）の一連の置換基誘導体について、構造と活性との関係を統計的に解析する方法である。分子の分配係数や分子屈折率、置換基の疎水定数、電子効果、立体効果などさまざまな物性を独立変数とし、活性（ $1/\log C$ ）を従属変数として回帰分析を行う。その後、最小二乗法計算により、各変数に対する係数を求め、係数の大きさから、それぞれの物性が活性に及ぼす影響の大きさがわかるので、活性を最適化するにあたり、構造をどう変えていったらいいかが推定できる。統計的に意味のある結果を得るには、ある程度まとまった数の誘導体を合成して活性を測定しておく必要がある。研究がかなり進んでからでないと、この手法の恩恵にあずかれないという弱点がある。一連の化合物群の中での統計処理に基づく結果

* 東京大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo ()

しか得られないので、リード・ジェネレーションの目的には弱いと考えられるが、リード・オプティマイゼーションの目的には優れている。

一方、近年注目を集めている分子の三次元構造を基礎にしたコンピュータ分子設計では分子の物性、コンホメーション、安定性、分子間相互作用などを扱うことで、構造と活性の関係を説明しようとする。QSARでは置換基ごとの物性データがあればいいので、分子の三次元構造を必要としなかったが、新しいアプローチでは分子の立体構造が必須で、すべての出発点である。

このように新しいアプローチが盛んになってきた社会的理由としては、従来の方法が一応成熟し限界が見えてきた一方で、新薬の開発はますます難しくなり、論理的な分子設計による開発の効率化とリード・ジェネレーションへの期待が強まったことが挙げられる。技術的には、コンピュータの性能向上と価格低下にともなう急速な普及が第一に挙げられるが、さらに次のような要因を挙げることができる。まず、分子の三次元構造を正確に求める手段としてX線結晶解析に優るものはないが、この解析手法が進歩して、日常的に行われるようになったことと、結晶学の成果である分子の三次元座標がデータベース化されて、多くの研究機関で利用できるようになったことが挙げられる。また、分子力場計算や分子軌道法計算など理論化学計算の方法論の進歩とソフトウェアの普及、および三次元コンピュータ・グラフィックス装置の進歩が挙げられる。三次元コンピュータ・グラフィックスを利用し、分子モデリングから理論化学計算の機能まで備えた市販分子設計支援ソフトウェアが出現して、かなり利用されている。研究者がプログラムの開発に時間や労力をさくことなく、一定レベル以上のコンピュータ化学作業ができるようになり、この分野の底辺を拓ける役割を果たした。以上述べた様々な手法がどのよう

な普及が第一に挙げられるが、さらに次のような要因を挙げることができる。まず、分子の三次元構造を正確に求める手段としてX線結晶解析に優るものはないが、この解析手法が進歩して、日常的に行われるようになったことと、結晶学の成果である分子の三次元座標がデータベース化されて、多くの研究機関で利用できるようになったことが挙げられる。また、分子力場計算や分子軌道法計算など理論化学計算の方法論の進歩とソフトウェアの普及、および三次元コンピュータ・グラフィックス装置の進歩が挙げられる。三次元コンピュータ・グラフィックスを利用し、分子モデリングから理論化学計算の機能まで備えた市販分子設計支援ソフトウェアが出現して、かなり利用されている。研究者がプログラムの開発に時間や労力をさくことなく、一定レベル以上のコンピュータ化学作業ができるようになり、この分野の底辺を拓ける役割を果たした。以上述べた様々な手法がどのよう

Fig. 1 Drug design : Present and future.

に関わり合っているかを示したのが図1である。X線結晶解析、コンピュータ・グラフィックス、理論化学計算については別の章で詳述する。

現在、コンピュータ支援分子設計作業として一般に行われているのは、データベース（公共、自己用）から分子を検索してその構造を表示する、データベースに必要な構造がないときは計算により構造を作る、構造に修正を加える、分子力場計算により構造を最適化したポテンシャルエネルギー値を求める、分子軌道法計算により分子の物性や反応性や安定性や電荷分布を計算する、いくつかの分子やコンホマーの間で安定性その他を比較す

る、同じ薬理活性を示す分子を（最小二乗法計算などで）重ね合わせて構造を比較する、酵素などの立体構造が結晶解析で既知のときは基質や阻害剤分子との分子間相互作用をドッキング・スタディでシミュレートし、必要なら分子力場計算でエネルギー最小化する、活性発現時のコンホメーションを解析するなどの作業である。こういった作業を通じて何ができるかというと、まず活性化化合物の構造、物性、とりうるコンホメーションを解析し、活性を説明し得る仮説をたてる。そして、その仮説に合った化合物を設計する、あるいはこれから合成しようとする化合物が仮説にあてはまるかどうかを予測する

といったことが可能である。ここで重要なのは信頼できる活性データと正しい仮説を導くためのロジックと方法論である。受容体の立体構造が判っていれば、薬物の結合の強さとか薬理活性といった現象を説明し、より強い活性を示す薬物の構造を設計するのもそう困難ではない。しかし、薬物受容体といわず、その阻害剤が薬物として用いられる酵素でさえ、立体構造が既知のものはそう多くない。受容体の構造に関する直接の情報なしに、薬物あるいはそれに対応する生体内活性物質の構造から、新しい活性化化合物を論理的に設計するのはなかなか難しい。ある程度構造が rigid な化合物が同一活性を示すグループに入っていないときは、分子の重ね合わせから受容体の薬物結合部位の物理的・化学的環境を空間的に表示するリセプタ・マッピングの手法も利用できない。ペプチドホルモンやプロスタグランジン等の生体内活性物質は極めてフレキシブルな化学構造をしている。こういう化合物では構造と活性のデータがきわめて類縁の化合物からしか得られないことが多い上に、安定に存在できるコンホメーションが無数にあるので活性発現時のコンホメーションを推定するのが極めて難しい。受容体に結合したときのコンホメーションは、単独分子としてエネルギー的に安定なコンホメーションと同じであるとは限らないし、結晶解析で得られる結晶中の構造とも、NMR 等分光学的に推定される溶液中の構造とも同じである必要はない。フレキシブルな分子の活性コンホメーションの解析は現在のコンピュータ支援分子設計において最も難しい問題の一つである。

3. 理論化学計算について

コンピュータ技術の進歩は自然科学研究に新しい分野を付け加えた。即ち、現象を解析し、さらに他のケース

にあてはめてみることをコンピュータで行う研究である。直接観測できない現象を追究する、実験してみればよいのだが、設定すべき条件が多すぎる、実験に手がかかる、お金がかかる、巨大実験なのでなかなか実験できないといったケースで、コンピュータ・シミュレーションが重要になってくる。

コンピュータの質的、量的発展により、殆んどこの研究機関でも、理論化学計算が日常的に行われるようになり、今やコンピュータ分子設計を支える大きな柱となっている。分子設計において有用なのは、分子力場計算、分子軌道法計算、分子動力学計算などであり、分子構造の安定性や物性と反応性、受容体と薬物との相互作用といった現象を解析して説明し、さらに他のケースではどうなるかを予測する目的で用いられている。こうした手法が普及した裏には、これらのプログラム（特に前二者）がプログラム作成者から提供されて米国にある QCPE (Quantum Chemical Program Exchange) というシステムにより、殆んど手数料だけの費用で世界中の研究機関に配布されたという事情がある。

以下、これらの理論化学計算の問題点を述べる。

3.2. 分子力場計算 分子力場計算が非常にルーチンに行われるようになった。実験のかたわら、パソコンで計算させている人も多い。実験化学者がこうした計算を気軽にできるようになったのは結構なことであるが、その代償として、こうした計算法の問題点や限界を知らずに使う人もあらわれてきた。

分子力場計算とは経験的エネルギー関数とパラメータを用いて、分子のポテンシャル・エネルギー値を求め、さらにエネルギーが最小になるように各原子をうごかし、構造を最適化する計算をいう。従って、この計算の結

$$E_{\text{total}} = E_{\text{bonds}} + E_{\text{angles}} + E_{\text{dihedrals}} + E_{\text{nbd}} + E_{\text{elc}} + E_{\text{H-bond}}$$

$$\begin{aligned} E_{\text{bonds}} &= \sum K_b (r - r_0)^2 \\ E_{\text{angles}} &= \sum K_a (\theta - \theta_0)^2 \\ E_{\text{dihedrals}} &= \sum \frac{1}{2} V_n \{1 + \cos(n\theta - r)\} \\ E_{\text{vdw}} &= \sum (A_{ij} r_{ij}^{-12} - B_{ij} r_{ij}^{-6}) \\ &\text{or } \sum \{C_{ij} \exp(A_{ij} r_{ij}) - B_{ij} r_{ij}^{-6}\} \\ E_{\text{elc}} &= K \sum q_i q_j / \epsilon \cdot r_{ij} \\ E_{\text{H-bond}} &= \sum (-A_{\text{HX}} r_{ij}^{-10} + B_{\text{HX}} r_{ij}^{-12}) \end{aligned}$$

E_{vdw} : Energy for van der Waals interaction

E_{elc} : Energy for electrostatic interaction

$E_{\text{H-bond}}$: Energy for hydrogen bond

Fig. 2 Empirical energy functions used in molecular mechanics calculations.

果として得られるのは、ある入力された分子構造から出発して最適化された構造と、そのエネルギー値である。全エネルギーの中に一般的に含まれているエネルギー項とその計算式を図2に示す。1970年代に数人の研究者がそれぞれの作った力場を用いて、分子力場計算用プログラムを作り発表しているが、現在最もよく用いられているのはAllingerらの作ったMM2(またはMM1)である²⁾。分子力場計算の結果は、そのプログラムが採用している力場に依存しており、一般に力場というのは原子間に働く各種の力の強さとバランスを意味している。力場は、いろんな実験値(例えば、振動数、昇華熱、生成熱)に計算値が合うようにエネルギー・パラメータを変化させていって決定されるので、どういう化合物を用いて、どういう実験値を指標にしたかによって変わってくる。MM2はstrainのある炭化水素類のジオメトリ(結合長や結合角)、生成熱等の再現には優れているが、酸素、窒素等ヘテロ原子を含む分子についてはパラメータが不足していて、利用上困ることが多い。MM2は水素結合のエネルギー項を含まないが、一般的にいうところの経験的エネルギー計算で水素結合を正しく(精度よくという意味ではなく、化学的常識に反せずに)扱うことは非常に難しいが、生体高分子用に作られた力場計算プログラム(ECEPP³⁾, AMBER⁴⁾, CHARMM⁵⁾など)では水素結合の寄与を無視するわけにいかないので簡略に取り入れている。分子が共役系を含む場合には一部に簡略な量子化学的手法をもとり入れたバージョン(MMPIやMM2P)が出ているし、電子的な安定性を考慮しつつ力場計算が行えるものとしてWarshelらのQCFFプログラム⁶⁾がある。分子力場計算は想像上の化合物や取り出すことができないコンホマー、あるいは入手できない化合物について、その安定性やジオメトリを考慮予測する目的には非常に有用であるが、この方法で得られたエネルギー値自身には物理的意味はなく、あくまでも相対的な解釈しかできないことを知っているべきである。比較する分子間で原子数がちがうときも注意を要する。また、エネルギー・パラメータが25°Cの真空中に孤立して存在する分子を想定して決められているので、計算の結果得られた安定な分子のかたちが溶媒分子や同種分子に取り囲まれている溶液状態や結晶状態の分子と異なっていることも大いにありうる。計算結果が実験の結果と合わない場合、力場が不完全というか、エネルギー・パラメータが未だ十分にリファインされていないために、シミュレーションが正しく行われないう疑いも捨てざることはできない。しかし、微妙なエネルギー差や構造のディテールを問題にしないでよい場合もある。例え

ば、分子模型から物差しで読みとったような近似の悪い座標や分子モデリングでグラフィック画面を見ながら適当に構築した分子を、一応もっともらしい結合長や結合角をもち、内部に異常接近のない構造に修正するのに便利である。分子軌道法計算プログラムへの入力座標を人工的に作るときには、そのプログラム内蔵の構造最適化機能を利用する場合であっても、計算時間を節約し、うっかりミス減らすために、予じめ分子力場計算を行っておくことが役に立つ。

最近では小さい分子だけでなく生体高分子でもこういった計算がよく行われている⁷⁻⁹⁾。生体高分子用の力場計算プログラムでは、扱う原子数の多さから生ずるコンピュータの負荷を少しでも軽くするため、炭素原子に結合した水素原子の存在をあらかじめは扱わず、その炭素原子のエネルギー・パラメータの上で考慮するとか、原子の座標x, y, zをエネルギー最小化の変数とせず、ねじれ角のみを変数とするやり方などがとられている。

分子力場計算は核酸の二重らせん構造でイオンや水分子を置いたときのシミュレーションや、X線結晶解析された蛋白質の類縁分子(アミノ酸残基が一部置換されている、一次構造上の付加や欠落がある)の立体構造や安定性をシミュレートするのによく用いられている。また、高分子-低分子(高分子)の相互作用をシミュレートして、構造と親和性の関係を研究するのに用いられる。阻害剤分子との複合体で結晶解析されている酵素では、本来の基質分子との結合をシミュレートして、酵素反応のメカニズムの解明に使えるし、他の阻害剤との結合の様子も推定できて、より親和性の強い薬物としての阻害剤開発にも役立つ。こうした分子間相互作用のシミュレーションは三次元コンピュータ・グラフィックス画面上で視覚的にシミュレートしてみるドッキング・スタディと併用すると効率的である。1分子系においても同じであるが、こうしたエネルギー最小化計算では、最初に与えた構造の周辺でしか構造最適化ができないという問題がある。つまり、フレキシブルな分子でとりうるコンホメーションがいくつかある場合、それらすべてを初期座標として与えてエネルギー最小化をやってみないと、どのコンホマーが真の最安定構造(グローバル・ミニマム)なのか判定できない。計算で結合の回転障壁を越えることは特殊な場合を除いて非常に困難なので、結合回転の自由度が多い分子では膨大な数のトライアルが必要になる。これが2分子系になると、さらに回転と移動の自由度(2分子の相対的位置関係の問題)が加わるので、ローカル・ミニマムの数はぐんと多くなって、も

はや計算だけではグローバル・ミニマムどころか有望そうないいくつかの安定配置を見つけるだけでも困難になる。ドッキング・スタディをグラフィック画面上で行うことにより、重大な見落としをする危険はあっても、人間の視覚的判断を取り入れざるを得ないゆえんである。

3.2. 分子軌道法計算 分子力場計算が分子のかたちに関する計算だとすれば、分子軌道法計算は分子の性質に関する計算である。分子のあらゆる性質は、分子の立体構造によって空間的に保持された原子核とそのまわりに存在する電子の関係によって生ずるが、量子化学的取り扱いによってしか電子の挙動についての情報を得ることはできない。用いる計算法によっても異なるが、系の全エネルギー、軌道ごとのエネルギーと係数、結合次数、電荷分布などが得られ、その値から、イオン化ポテンシャル、双極子能率、静電ポテンシャルなどの値が計算できる。特に、コンピュータ分子設計の分野では、分子軌道法計算から得られる原子上の形式電荷を、分子内エネルギーや分子間相互作用エネルギーの一部である静電相互作用エネルギーの見積りに用いたり、分子表面上の静電ポテンシャル値を算出するのに用いることが多い。このような使用方法では、2つの荷電原子間の誘電率にどのような値を用いるかが、電荷そのものの精度よりも大きく影響するが、局所の誘電率を現実的かつ正確に見積る方法は今のところ確立していない。分子の化学反応性を論ずるときには、HOMO（最高被占軌道）とLUMO（最低空位軌道）のエネルギー・レベルと軌道のかたちが問題になることもあるし、有機導電性物質など機能性材料では隣接する分子を含めた電荷分布や電荷移動相互作用が問題になる。

原子の位置は分子力場計算でもある程度扱えるが、共役系を含む分子では量子化学的取り扱いが必要である。最近の分子軌道法計算のプログラムにはどれにも構造最適化の機能がついていて、入力した分子構造を系の全エネルギーが極小になるように分子構造を最適化してくれる。

コンピュータのハードウェアおよびこうした計算のためのソフトウェアの進歩と普及により、最近は大抵の研究機関で量子化学計算が手軽にできるようになってきた。とは言っても、扱える分子の大きさは薬物分子レベルであり、蛋白質などの生体高分子については半経験的方法でも扱えない。薬物-受容体間相互作用の中の静電相互作用エネルギーを見積る目的には、蛋白質分子中の原子の電荷としてアミノ酸単位で計算した値を用いることが多い。半経験的方法としてはCNDO¹⁰⁾、MINDO¹¹⁾、MNDO¹²⁾などの（とくに重なり積分についての）近似法

がよく用いられる。中でもMNDOは近似の程度も適当で、普通の薬物分子の大きさの分子に適用できるので最も繁用されている。しかし、水素結合や孤立電子対間の相互作用があるようなケースでの使用は問題があり、入力した分子構造での計算では目立たないが、構造最適化すると異常が明らかになることが多い。一般にMNDO法で得られた電荷分布は*ab initio*法からのものに比べ、電荷分布の山と谷が浅くなる傾向がある。

非経験的方法（*ab initio*法）も以前に比してよく用いられるようになってきた。Gaussian 80¹³⁾（または82）では入力データも簡単でいろんなbasis setが使えるようになっていて便利であるが、対象となる原子数、軌道数、基底関数など、あらゆるレベルの上限値があって、最小のbasis setを用いても薬物分子でそのまま計算できる大きさのものは少ない。また、半経験的方法に比べると格段に計算時間がかかる。basis setを上げるに従って、さらに計算時間がかかるようになるが、中程度のbasis setではすべての値の精度が上がるわけではないので、目的に応じて使い分けるのがよい。

3.3. 分子動力学計算 最近、分子の運動性を問題にする分子動力学計算という手法が発達してきた。この手法では、分子内の全原子に対して、設定した温度におけるエネルギー分布に対応する運動エネルギーを与える。各原子はそのエネルギー値からニュートンの運動方程式によって導かれる速度をもつことになる。最も速い分子運動（ 10^{-14} 秒）よりさらに短い時間間隔で、ときどき結合長や結合角が異常にならないように修正を加えつつ、ニュートンの運動方程式に従って、原子を動かし、ある時間間隔で原子座標を保存してゆく。このシミュレーションを10~100ピコ秒の時間に相当するステップ数だけおこなう。

エネルギーの評価に経験的エネルギー関数とパラメータを用いる点、分子力場計算と似ているが、分子力場計算との大きな相異点は、力場計算はある出発座標からエネルギー最小化計算を行い、1つの（局所的）安定構造に達するのが目的であるのに対し、動力学計算では同じ構造から出発しても、原子に熱振動に相当する動きを与えるために、ある確率でエネルギー障壁を越え、別の局所的安定構造に移れることにある。従って、この計算では、現実によれ動く分子の姿を反映して、本質的には終わらない。（実際にはある時点で打切らねばならないが。）この手法で、分子運動や位置や形の定まらない溶媒分子の挙動や分子間相互作用をシミュレートすることがさかんになってきている。代表的なプログラムにCHARMM⁵⁾・AMBER⁶⁾があり、広く用いられている。

4. X線結晶解析

分子の三次元構造を決定する手段として、信頼性、精度といった点でX線結晶構造解析に優るものはない。最近では直接法の進歩、構造解析用ソフトウェア付きの4軸自動回折計の普及もあって、分子量1000以下の分子の結晶についてはルーチンに行われるようになった。結晶にならなければいけないという制約があるにしても、絶対配置、相対配置、結合長、結合角については結晶解析で得られたものが最も信頼できる。回折計の使用により写真法の時代よりも良質の回折強度データが得られるようになって、3~8%の信頼度因子を示す解析がふつうになり、座標精度も向上した。現在、普通の解析での推定標準偏差は結合長について0.002~0.01Å(水素原子を含むもので0.02~0.08Å)、結合角について0.1~2°(水素原子を含むもので1~4°)となっている。もっとも、これらの値はランダム誤差のみから算出された値であり、簡単には見積れない実験的な系統誤差を含めると、上記の値の数倍の誤差を含むと考えた方がよいから、細い数値的な比較は注意を要するが、にもかかわらず、構造的基礎としてはこれ以上確かなものはない。コンピュータ分子設計作業で用いる分子モデルとしては十分な精度をもっているといえる。結合長と結合角については分子力場計算や分子軌道法計算で最適化したものよりずっと信頼がおけると筆者は考えている。ただし、水素原子については精度がぐんと下がるので、幾何学的に予測される位置に付加し直し、場合によって分子力場計算により水素原子の位置だけを最適化して用いるのがよい。回転可能な結合を有する分子のコンホメーションについては、結晶解析で得られたものは結晶中という限定された条件下で観測されたものであって、NMRなど溶液状態での実験結果と対応しないことも珍しくない。結晶中で観測された以外のコンホメーションを考慮しなければならないときは、電子的な状態が大きく変わらない限り、結晶解析から得られた分子構造から、ねじれ角のみを変化させて異なるコンホメーションを作り出すことを行う。置換基等の付加、削除についても、結晶解析からの構造をもとにして行うことが多い。学術論文等に発表された結晶解析からの座標データは、ケンブリッジ結晶データベースという名でデータベース化され、世界中で利用されている。文献情報だけで座標データが欠如しているものもあるが、全部で4万を超える化合物の結晶データが収められ、さらに年々猛烈なスピードで増えつづけている。

生体高分子のX線結晶解析については、1960年にイ

ギリスのKendrewがミオグロビンの解析に成功して以来、着実に発展をとげてきた。最近では解析手法も確立したため、以前に比べて試行錯誤の部分が減り、解析に要する期間も短縮し、必要な試料の量も少なくて済むようになってきた。非常に分子量が大きい、多数の分子の複合体となっている、不安定などの理由で従来は不可能と信じられてきた難しい解析の成功例がときどき発表され^{14,15)}、分子生物学に偉大な貢献をなしてきた。こうした輝かしい成果は、結晶学自身の進歩もさることながら、周辺分野の技術の進歩に負うところが大きいように思う。まず、物質の単離、精製についての生化学的技術の進歩は著しく、生体中に非常に少量しか存在しないものや、膜などに存在する複雑な複合体がそのまま取り出されて結晶化され、解析されるようになった。また、回折強度測定関係の技術進歩も目ざましく、シンクロトロン放射光から出る超強力X線の回折結晶学への応用は世界各地で殆んど日常的に行われるようになってきたし、シンチレーション・カウンターの代りに二次元計数管(ワイヤ式、X線テレビ式、イメージング・プレート式など)が開発されて、測定スピードが飛躍的にアップしたし、研究室単位でも持て強いX線が使える回転対陰極型X線発生装置も開発されて普及しつつある。こういった諸々の進歩のお蔭で、従来よりもずっと小さな結晶や、不安定な試料でも測定が可能になった。このように周辺技術の進歩は蛋白結晶学に大きな発展をもたらしたが、問題は結晶化である。しかもただ結晶になればよいのではなく、結晶の大きさと形、空間群も問題になるので、構造解析に適した結晶を得るのは容易ではない。にもかかわらず、解析される蛋白質(酵素)の数は年々増加しており、ブルックヘヴンで作られている生体高分子の三次元座標のデータベース(PDB:プロテイン・データ・バンク)には約400のエントリーが収められている。座標データのないものや同じ酵素で分解能や測定条件の異なるものも入っているので、独立な分子の構造としてはもっと少ない。論文や学会発表から推定される解析数はかなり多いが、様々な理由から解析に成功しても座標データを公開しない傾向が近年強まっているのは憂慮すべきことである。ここ2,3年におけるトピックスといえば、光合成系蛋白複合体とか¹⁶⁾、モノクローナル抗体と抗原の複合体¹⁷⁾、カゼのウイルスの解析¹⁸⁾などがある。

ともあれ、蛋白結晶学の成果は、生体高分子の立体構造や分子間相互作用、分子認識についての理解を深め、酵素反応メカニズムの原子レベルでの解明に大きな貢献をなした。遺伝子工学的手法により適切なワンポイン

ト・ミュレーションをおこした蛋白質をつくることにより、生体高分子の構造と機能の研究はさらに進むことが予想されるが¹⁹⁾、人工的な蛋白質は天然のものより結晶化がむずかしいといわれており、従って立体構造のレベルで解明された成功例は未だ少ない。

薬物設計において標的受容体（あるいは標的となる酵素）の立体構造を知ることの意義は大きい。ここ数年の間に、いくつかの薬物受容体（ムスカリン性アセチルコリン受容体²⁰⁾とカステロイドホルモン受容体²¹⁾など）が単離され一次構造も決定されているが、結晶解析は成功していない。酵素の解析例は多いが、薬物開発に関連して最も有名な酵素の例が DHFR（ジヒドロ葉酸還元酵素）である。DHFR は核酸塩基の生合成ルートに含まれる酵素なので、バクテリアから高等動物にまで広く存在している。同じ基質に同じ反応を起す酵素でありながら、種によってアミノ酸配列が大きく異なり、さらに各種の阻害剤に対する親和性がまるで異なることがわかっている。既に薬物として臨床的に用いられている抗がん剤メトトレキセート、抗菌剤トリメトプリム、抗マラリア剤ピリメタミンは DHFR の阻害剤として有名であり、異なる生物種間での親和性の差を利用している。例えば、トリメトプリムは *E. coli* の DHFR に対してはネズミ肝の DHFR に比べて、5 万分の 1 の濃度で阻害できる。こうした親和性の差を説明し、さらに選択性の高い阻害剤を開発するためには、これらの酵素の結晶解析を行って、基質結合部位の構造を三次元的に比較してみる必要がある。実際に DHFR では、乳酸菌、大腸菌、鶏肝由来のものがいくつかの阻害剤や補酵素 NADPH の存在下、非存在下で結晶解析され^{22,23)}、その結果が薬物開発に利用されている^{24,25)}。将来的には、このような三次元構造に基づいた論理的なアプローチが少しずつ増えていくものと思われる。

5. コンピュータ・グラフィックスについて

機械、建築、電子回路など、あるゆる設計の分野において、コンピュータ・グラフィックスを利用した CAD (Computer Aided Design) の普及は目ざましいものがある。グラフィック・ディスプレイに向って、図形や色をデザインし、コンピュータに保存したものを、必要に応じて呼びだし、修正あるいは条件変更を加えてシミュレートしてみたり、ボタンを押すだけで清書できるようになっている。省力化と熟練の不要化といった目に見えるメリットの他に、情報の保存と取り出しおよびシミュレーションの容易さが CAD の地位を不動のものにしている。これらの設計では、設計の対象と、それから生ず

る機能や結果が予測できる点が、CADD (Computer Aided Drug Design) と異なっている。CADD では、生体そのもののメカニズムが解明されていない上に、薬物が生体に及ぼす変化が判っていない。薬物が摂取されてから作用を発現するまでの、吸収、体内輸送、膜透過、代謝といった長い道程の大部分がブラック・ボックスのままである。さらに設計の直接の対象である化学構造は、その機能や薬理作用と 1:1 に対応しない不利さがあって、薬物設計において CADD は、他の設計分野における CAD のように決定的な手段となっていない。にもかかわらず、薬物設計においてコンピュータ・グラフィックスの果す役割は大きく、今や不可欠な存在となっている。特に、従来からの統計的手法とちがって、分子の三次元構造を基礎にしたコンピュータ分子設計においては、分子の立体構造や分子間相互作用についての具体的な理解が不可欠なため、その有用性は大きい。単に分子の構造が手軽にディスプレイ上で見られる、あるいはプロッターに描けるといったことではなく、コンピュータと繋っていることの利点（膨大な情報保存力と高速な計算処理能力）とコンピュータ・グラフィックスによる視覚化が組み合わされた使い方が指向されている。分子に関するコンピュータ・グラフィックス利用の利点を列挙してみると、必要な分子の座標を公共または自己用データベースから取り出し簡便に表示できる；現実の分子模型を組む必要がないので、手間がかからない、経済的、場所をとらない（この利点は高分子では特に大きい）；再現性や精度がよく、幾何学情報（原子間距離など）も簡単に得られる；1 つの分子について多種の分子表現や物性表現が可能で容易に切り替えられる；複数の分子を同一空間において（重ね合わせて）、立体構造を比較できる；最小二乗法計算等を利用して、複数分子を一定の共通な方向から比較できる。

三次元コンピュータ・グラフィックスであれば、さらに機能が多く、利点も多い。三次元コンピュータ・グラフィック・ディスプレイ装置では、グラフィック端末が三次元座標を保持し、内蔵のハードウェアにより、図形の回転、移動、拡大などの三次元操作が高速に行える。操作の指示はキーボード入力その他、付属のタブレット、ダイヤル、ジョイスティックなどの入力装置からアナログ的に行えるので、あたかも掌の上の分子模型を扱うように画面上で会話的に分子その他の図形を操作できる。分子の回転、移動、結合回転によるコンホメーション変化といった分子操作が画面を見ながら高速にできるので、複数分子の視覚的重ね合わせや分子間相互作用のシミュレーションが可能である。特定原子間の距離や分子

間相互作用エネルギーやコンホメーション・エネルギーなどの数値的指標をリアルタイムに得て、次の操作の方向づけの指針とすることができる。さらに分子操作の結果をそのままホスト・コンピュータに保存できるので、いつでも再現可能だし、編集して理論化学計算プログラムへの入力データとすることも可能である。また、立体図形の前後を任意の面でクリッピングして断面を表示することができるので、巨大分子の表面から隠された部分の様子や、高分子-高分子(あるいは低分子)の相互作用の様子を原子レベルで把握する目的にも優れている。必要な部分だけを抽出して拡大したり、必要な情報だけを抽出できるなど、コンピュータ・グラフィックスならではの利点である(口絵参照)。

コンピュータ・グラフィックスで分子図を描くには、当然のことながら、X線結晶解析等から得られた三次元の原子座標が必要であるが、それが手に入らない場合には、分子モデリングとよばれる作業により想定した分子の三次元座標を作りあげる。即ち、構造フラグメントや類似化合物の原子座標からスタートして、結合の切断や発生、原子団の削除や付加、原子種の変更などの作業をグラフィック画面上で確認しながら会話的に行うと、能率もよくミスも少ない。コンホメーションは分子模型でやるときと同様に適当に整え、必要なら分子力場計算を行ってエネルギー的に精密化する。

このように、三次元コンピュータ・グラフィックスを利用するメリットは主として、ダイナミックな使い方や会話的な作業にあり、人間の高度な判断力とコンピュータとをつなぐインターフェイスとして、重要な役割を果し得る。いかにコンピュータのハードウェアとソフトウェアが進歩して、膨大かつ複雑な計算をこなせるようになったとしても、熟練した化学者が無意識に判断している極めて多次元な思考を代行するのは難しいだろう。一方の化学者のもつ長年の経験に裏打ちされた化学的直感というのは非常に高度な認識を含んでおり、さらに思考に巾があって融通がきくのが特徴であるが、定量性・客観性・再現性といったものに欠ける。論理的な分子設計を指向する上でこれらの要素は不可欠である。複雑な現象を追っている時ほど、人が目で確めながらコンピュータの作業に適切な判断と指示を加えていくやり方が有用であるように思われる。

最近では三次元コンピュータ・グラフィックスを基本にしたコンピュータ分子設計支援システムが国内外で数多く市販されるようになってきた。各種の分子表示から、分子モデリング、分子重ね合わせ、ドッキング・スタディができ、さらに各種の理論化学計算機能(分子力場計

算、分子軌道法計算、分子動力学計算など)またはそれらのプログラムへのインターフェイスを備えているものが多い。使い勝手など、おしきせになってしまうくらいはあるが、システムによって得意とする方面が違いつつも、多くの機能を備えているので、目的や使用環境を頭においてそれらの中から選ばたいという場合事足りる。コンピュータになれていない化学者が使えて、しかも多くの人がいろんな使い方をしても大丈夫という多機能のシステムを自分でつくるのは、そう簡単ではない。

グラフィックスを含むプログラムは非常にマシーン・デペンデントになっており、他の機種への移植が大変である。線を引く、多角形を塗るといった命令の仕様(グラフィック基本ルーチン)、データの階層構造のとり方とダイヤルやジョイスティック等入力装置の対応づけなど機種によって全く異なっているためである。三次元コンピュータ・グラフィックスの画像発生方式には、ベクター(ランダム・ストローク)方式とラスター・スキャン方式があつて、かつてはベクター方式が圧倒的であったのが、最近ではメモリーが安くふんだんに使えるようになったこともあつて、塗りつぶしも可能なラスター・スキャン型の装置が主流になってきた。ベクター型にくらべ、線質は少し落ちるが、多数のベクトル(線や点や文字)を書いてもフリッカーリング(画面のちらつき)がおきない点でも優れている。

6. コンピュータ分子設計の問題点と展望

機能性分子であれば、分子や分子の集合体の示す物性や物理化学的性質でその機能が説明できる。しかし、薬物分子にあつては、まず作用点に到達でき、さらに作用点で受容体と強く相互作用できる性質を備えている必要があるが、薬物分子の生体内における挙動は分子レベルでは殆んど解明されておらず、どういう構造だとどういう挙動を示すかを予測するのは難しい。化学構造上は全く異なる分子が同じような薬理作用を示すこともあるし、似た化学構造のものが異なる薬理作用を示すこともある。1つの分子が1つの受容体としか相互作用できないということはないし、バイオアイソステリズム(構造の異なる化合物がその物理化学的等価性に基づいて、生体によって同等に認識されること)²⁶⁾が成り立つ範囲も受容体によって異なると考えられるため、論理的に一定の考え方で有効な設計をしていくことは難しい。

また、フレキシブルな構造の薬物や生体活性物質を基礎にして、新しい、出来ればリジッドな構造の薬物を設計しようとする場合、標的受容体に結合したときのコンホメーションが推定できれば有用である。現在、こうし

た目的のコンホメーション解析では、系統的にねじれ角を変化させていって得られるコンホマーの中から、分子力場計算を行ってエネルギー的に安定なコンホメーションを数ヶ〜数十ヶ選び出して検討の対象とすることが行われている。このようなアプローチでは、単独分子としての最安定構造から、何キロカロリー位不安定な構造まで考慮すれば、受容体に結合したときの構造が漏れずにすむのかとか、単独分子としてのローカル・ミニマム（ポテンシャル・エネルギー的に底になった構造で多数に及ぶことも多い。それらの中で最も安定なものがグローバル・ミニマムと呼ばれる）のコンホメーションが、はたして受容体上での安定構造と一致するのであるかといった問題がある。

さらにそれに関連して、薬物-受容体相互作用を論じるときに、分子の運動性や柔軟性はどの程度重要なのか、遷移状態を考慮する必要はないのか、なども問題になる。また、酵素分子の構造が1つの阻害剤分子との複合体として結晶解析されている場合、その酵素の立体構造を利用して他の阻害剤分子や基質分子とのドッキング・シミュレーションがよく行われるが、induced fitの現象を考慮しないですむのか、水分子やイオンとの相互作用やエントロピーの問題をどう扱うかということも問題である。

このように、コンピュータを利用して論理的に薬物を設計していこうとするときに問題となる点は多い。これらの問題はコンピュータ化学の技術的側面から生じていると言うよりもむしろ、殆んどが生体あるいは受容体側の未知の部分にかかわって生じていると思われる。今後、生体のメカニズムが詳しく解明され、受容体についての立体構造を含めた知識が増し、さらに正当な仮定に基づいたシミュレーションの成果が蓄積することによってしか解決の道はないと思われる。

7. おわりに

分子の三次元構造を基礎にしたコンピュータ分子設計の分野が生れて10年ほど経った。この10年の進歩は目ざましく、コンピュータ・グラフィックス、分子力場計算、分子軌道法計算、分子設計支援システムなどが驚くほど普及し、便利になった。しかし、現象をうまく説明している例はあってもコンピュータがエッセンシャルな役割を果たして新薬が設計された例というのはまだ極めて少ない。現象の説明から一歩進んで、新しい構造を設計するための有効な方法論の開発が必要である。しかし、今のレベルは低くても、今後さまざまなノウハウが蓄積し、新しい手法が開発されることによって、この分野が

少しずつ成長してゆくことは間違いない。科学技術の進歩というものが、常にその時代時代につきまとう不可能という認識を破って、不可能を可能にしてきた歴史であることを考えると、コンピュータ分子設計だけを例外とすることはできない。コンピュータ分子設計の目的はいうまでもなく、リード化合物の創製である。そして、その目的を達成するために何ができそうかという、現象の説明や物性の比較を通じて合成化学者の発想を刺激すること、作用点へ到達するために必要な物性や受容体への結合を念頭においた論理的設計を可能にすることであり、最後にこれは特に難しいと思うが、目的の活性や機能を示す可能性の高い化学構造をコンピュータが提示することが考えられる。

コンピュータはソフトウェアを通じて与えられるロジックによってのみ動くものである。そして、その分子設計に有効なすばらしいロジックが開発されたとしても、信頼できる構造と活性のデータが多数なければ役に立たない。生化学的反応経路の解明、生体高分子の構造と物性の研究、薬物の構造と体内動態の解明、薬物受容体の単離と立体構造の決定などの研究が今まで以上に重要になることが予想される。要するに、コンピュータ分子設計とはいっても考えるのは今まで通り人間の頭脳であり、合成化学者がいたずらに過大評価も過小評価もすることなくコンピュータを馬鹿力のある下僕として使いこなすことを願ってやまない。（昭和62年9月21日受理）

文 献

- 1) C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964)
- 2) N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **13**, 1 (1976)
- 3) F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, **79**, 2361 (1975)
- 4) P. K. Weiner, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, **2**, 287 (1981)
- 5) B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus; *ibid.*, **4**, 187, (1983)
- 6) A. Warshel, *Computers & Chemistry*, **1**, 195 (1977)
- 7) M. Levitt, *J. Mol. Biol.*, **170**, 723 (1983)
- 8) R. F. Tilton, Jr., U. C. Singh, S. J. Weiner, M. L. Connolly, I. D. Kuntz, Jr., P. A. Kollman; *ibid.*, **192**, 443 (1986)
- 9) S. J. Weiner, G. L. Seibel, P. A. Kollman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 649 (1986)
- 10) J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **44**, 3289 (1966)
- 11) R. C. Bingham, M. J. Dewar, D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975)

- 12) M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977)
- 13) J. S. Binkley, R. A. Whiteside, R. Krishnan, R. Seeger, D. J. DeFrees, H. B. Schlegel, S. Topiol, L. R. Kahn, J. A. Pople, *QCPE*, **13**, 406 (1981)
- 14) C. Abad-Zapatero, S. S. Abdel-Meguid, J. E. Johnson, A. G. W. Leslie, I. Rayment, M. G. Rossmann, D. Suck, T. Tsukihara, *Nature*, **286**, 33, (1980)
- 15) T. J. Richmond, J. T. Finch, B. Rushton, D. Rhodes, A. Klug, *ibid.*, **311**, 532 (1984)
- 16) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *ibid.*, **318**, 618 (1985)
- 17) A. G. Amit, R. A. Mariuzza, S. E. V. Phillips, R. J. Poljak, *Science*, **233**, 747 (1986)
- 18) M. G. Rossmann, E. Arnold, J. W. Erickson, E. A. Frankenberger, J. P. Griffith, H.-J. Hecht, J. E. Johnson, G. Kamer, M. Luo, A. G. Mosser, R. R. Rueckert, B. Sherry, G. Vriend, *Nature*, **317**, 145 (1985)
- 19) K. M. Ulmer, *Science*, **219**, 666 (1983)
- 20) M. Noda, H. Takahashi, T. Tanabe, M. Toyosato, Y. Furutani, T. Hirose, M. Asai, S. Inayama, T. Miyata, S. Numa, *Nature*, **299**, 793 (1982)
- 21) S. Green, P. Walter, V. Kumar, A. Krust, J. M. Bornert, P. Argos, P. Chambon, *ibid.*, **320**, 134 (1986)
- 22) D. A. Matthews, R. A. Alden, J. T. Bolin, D. J. Filman, S. T. Freer, R. Hamlin, W. G. J. Hol, R. L. Kisliuk, E. J. Pastore, L. T. Plante, N. Xuong, J. Kraut, *J. Biol. Chem.*, **253**, 6946 (1978)
- 23) D. A. Matthews, J. T. Bolin, J. M. Burridge, D. J. Filman, K. W. Volz, B. T. Kaufman, C. R. Beddell, J. N. Champness, D. K. Stammers, J. Kraut, *ibid.*, **260**, 381 (1985)
- 24) C. Hansch, R. Li, J. M. Blaney, R. Langridge, *J. Med. Chem.*, **25**, 777 (1982)
- 25) L. F. Kuyper, B. Roth, D. P. Baccanari, R. Ferone, C. R. Beddell, J. N. Champness, D. K. Stammers, J. G. Dann, F. E. A. Norrington, D. J. Baker, P. J. Goodford; *ibid.*, **25**, 1120 (1982)
- 26) "Medicinal Chemistry (3rd ed.)", ed. by A. Burger, p. 22, Wiley Interscience (1970)

協会誌バックナンバー在庫表

下記のバックナンバーが在庫しておりますので、ご希望の方は代金(現金書留)を添えてお申し込み下さい。

(昭和62年11月現在)

巻数	年号	在庫月号	定価	送料
第39巻	昭55年'81	1 — — — — 6 7 8 9 10 — —	1,200 円/冊	(送料共)
40	57 '82	— — 3 — — — 7 — 9 10 — 12	〃	〃
41	58 '83	— 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	〃	〃
42	59 '84	1 — — — — — 7 — 9 10 — 12	〃	〃
43	60 '85	— — — — — — 7 8 — — 11 —	〃	〃
44	61 '86	(全て欠本)		〃
45	62 '87	— — 3 — 5 6 — 8 — — —	〃	〃

特 集 号	38 — 6	「新製品・新プロセス開発の背景」	2,000 円/冊	(送料共)
	39 — 6	「80年代有機合成化学工業における技術革新」	2,500 円/冊	〃
	41 — 6	「C ₁ 化学の現状」	〃	〃
	11	「生物を利用する有機合成と有用物質の生産」	〃	〃
	43 — 11	「有機化学はバイオサイエンスにどこまで関わり合えるか」	〃	〃
	45 — 6	「ヘテロ原子と機能性物質」	〃	〃