

# 構造活性相関解析用ソフトウェアの紹介

## Use of a QSAR Software for Pharmaceutical Education

植沢芳広

Yoshihiro Uesawa

明治薬科大学 臨床薬剤学教室

E-Mail: uesawa@my-pharm.ac.jp

### 1. 定量的構造活性相関

医薬品、環境汚染物質等が発現する薬効、副作用、毒性等の生理活性は、これらの化合物の分子構造によって規定される。この分子構造と生理活性の間の相関関係は、構造活性相関 (Structure - Activity Relationship: SAR) と呼ばれる。一方、分子構造に基づいて、分子量、脂溶性の推定値、水素結合に関与する官能基数等の多様な構造的、もしくは物理化学的特徴が取得できる。これらの数値情報と化合物の生理活性との間の相関を解析することによって、活性発現のメカニズムを推定することができる。さらに、解析結果を当てはめることによって活性未測定化合物に対する生理活性値を推算することも可能である。定量的構造活性相関 (Quantitative Structure - Activity Relationship : QSAR) とは、このような分子側から取得した数値情報に基づく構造活性相関解析手法である。QSAR は古くから酵素活性、薬効、薬物の動態的特徴など多くの生理活性の解析に用いられてきた。<sup>1)</sup> 創薬においては、薬物前駆物質の創薬ターゲット (薬物受容体等) に対する親和性を予測するインシリコスクリーニングの一環として幅広く活用されている。

### 2. 環境問題に対する QSAR の適用

近年の環境問題意識の高まりから、市場に流通する多様な化学物質の毒性・有害性情報の収集・評価は世界的な課題となっている。しかし、対象化合物の種類は膨大であることから、調査には多額の費用と非現実的な時間が必要とされる。さらに、動物愛

護の観点から、化合物の評価で要求される膨大な動物試験の遂行も困難であると考えられる。そこで、実験未実施の化合物に対する毒性・有害性情報を既知の化合物情報から推定する方法の確立が求められている。実際、EU 圏において 2007 年に発効した EU 化学品規制法 (REACH 法) では<sup>2)</sup>、環境危険有害性データの評価に QSAR の利用が盛り込まれている。<sup>3)</sup>

### 3. OECD QSAR Application Toolbox

2008 年、経済協力開発機構 (OECD) は既知化合物の毒性・有害性情報から未評価化合物の活性を推定するためのアプリケーションである "The OECD QSAR Toolbox" を開発・公開した。本ソフトウェアは 2010 年 10 月にバージョンアップし、本稿執筆時点のバージョンは 2.1 である。特筆すべき QSAR Toolbox の特徴は、極めて多様な毒性・有害性の実測値をデータベースとして搭載していることである。本稿では、QSAR Toolbox の使用法を、水生毒性予測モデルの構築を例に概説したい。

### 4. 使用例

#### 4-1 ダウンロード

QSAR Toolbox は OECD のホームページからダウンロードできる。<sup>4)</sup> 図 1 に起動後の初期画面を示す。ここでは、合成樹脂原料であるフルフラールとテトラヒメナの 50% 増殖抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を例として、構造式の入力から類縁化合物による QSAR モデルの構築までを概説する。なお、本 QSAR 解析例は、OECD

による QSAR Toolbox バージョン 1 用の解説に基づいている。<sup>5)</sup>

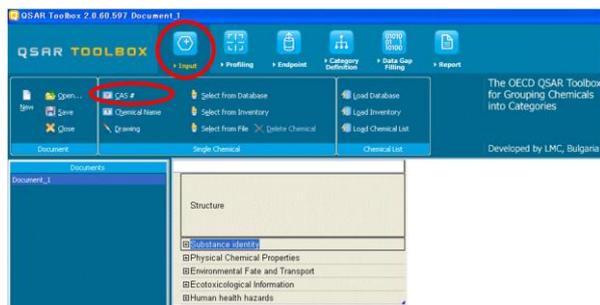


図1. 化合物構造の入力

#### 4-2 化合物構造の入力

QSAR Toolbox には複数の構造式入力法が用意されている。特に CAS ナンバー、化合物名、構造式エディタによる入力を使用しやすい。フルフルールの CAS ナンバーは 98-01-1 である。入力に成功すると、構造式と構造情報が表示される(図1、2)。

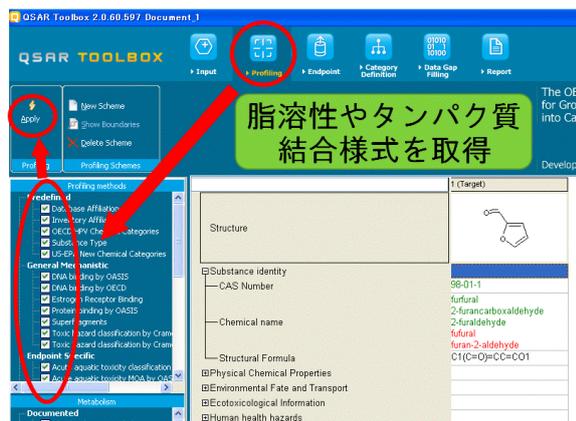


図2. 化合物情報の取得

#### 4-3 構造的・物理化学的性質の取得

次に、入力された化合物に対する様々な構造的・物理化学的性質を取得していく。「Profiling」タブに移動すると、画面左側に「Profiling Methods」のチェックボックスが表示される(図2)。ここでは全てにチェックを入れ「Apply」ボタンを押下することによって多様な情報を取得する。

#### 4-4 タンパク質結合様式

上記の過程で得られる構造情報の一つにタンパク質結合様式がある。「Protein binding by OASIS」の

部分には赤字で「Schiff base formation with aldehydes」と記載され、この化合物が Schiff 塩基形成によってタンパク質と共有結合する可能性が示唆されている。さらにこの赤字部分をダブルクリックすることによって、結合メカニズムの詳細が参照文献とともに表示される(図3)。

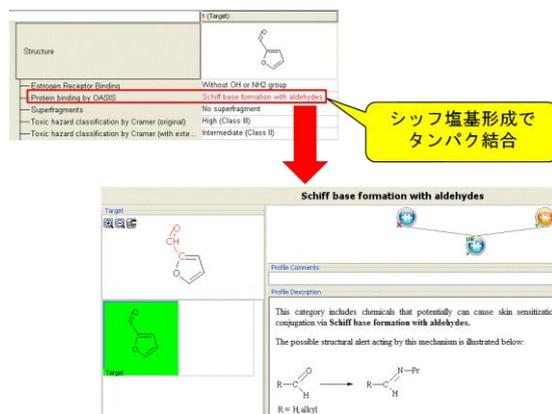


図3. タンパク質結合様式

#### 4-5 毒性・有害性情報の取得

化合物の毒性・有害性情報を取得するには「Endpoint」タブを用いる(図4)。画面左側に表示される「Databases」にチェックを入れ、「Gather」ボタンを押下することによって多様な活性値を取得できる。ただし、本稿では水生毒性に焦点を当ててデータを取得するために、次に表示される「Read data?」では「Aquatic Toxicity」のみを選択する(図5)。結果として、目的とするテトラヒメナに対するフルフルールの ICG<sub>50</sub> 値を取得できる(図5)。

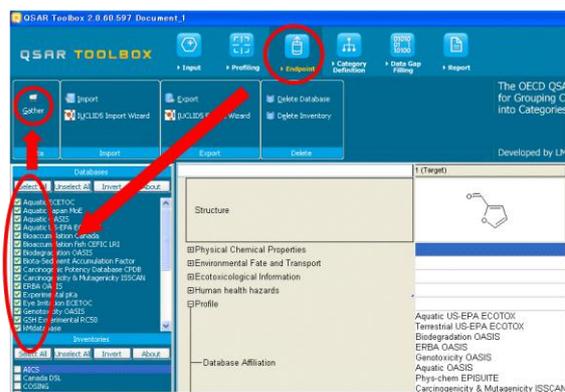


図4. 有害情報の抽出

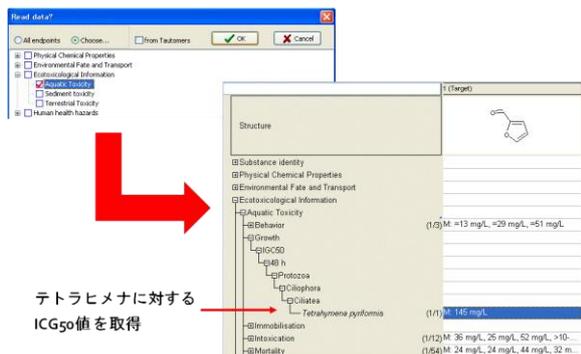


図5. テトラヒメナに対する ICG<sub>50</sub> 値

#### 4-6 化合物の定義・分類

次に、フルフラールと類似した毒性発現メカニズムを有する化合物から QSAR モデルを構築する。この類似メカニズムによる化合物分類手法は、本ソフトウェアの特徴の一つとなっている。先に述べたとおり、フルフラールは Schiff 塩基形成反応によってタンパク質と結合する可能性がある化合物である。この性質を用いてデータベースに登録されている化合物を定義・分類する。「Category Definition」タブの画面左側に表示される「Grouping methods」から「Protein binding by OASIS」を選択し、「Define」ボタンを押下する（図6）。

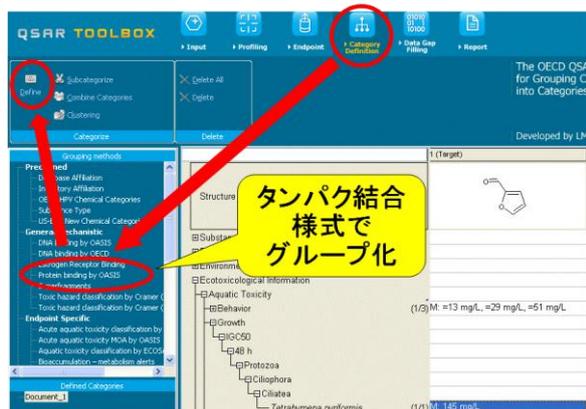


図6. 化合物の定義と分類

表示される「Protein binding by OASIS」の「Target(s) profiles」欄に「Schiff base formation with aldehydes」が選択されていることを確認後、491 化合物が Schiff 塩基を形成可能

であることが表示される。次の「Read data?」ダイアログで「Aquatic Toxicity」を選択することによって、総計 45 化合物の ICG<sub>50</sub> 値が取得される（図7）。

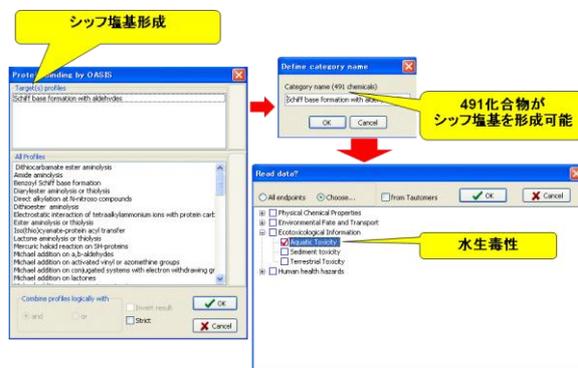


図7. Schiff塩基形成化合物

#### 4-7 散布図の描画

以上の工程によって多数の化合物に対する構造情報と生理活性が取得された。次にこれらの相関に基づいた ICG<sub>50</sub> 予測モデルを構築する。「Data Gap Filling」タブから「Trend analysis」を選択し、「Apply」を押下する。その結果、画面下方に脂溶性を示す logKow と実測 ICG<sub>50</sub> 値の散布図が描画される（図8）。なお、logKow は薬学分野において logP と表記されることが多い。また、ICG<sub>50</sub> 値は逆対数値となっている。図8から明らかなように、この水生毒性値は脂溶性の増大とともに増加する正の相関を示す。しかし、散布図のばらつきは大きいことから、この関係を用いて予測モデルを構築しても十分な予測精度は得られないと考えられる。

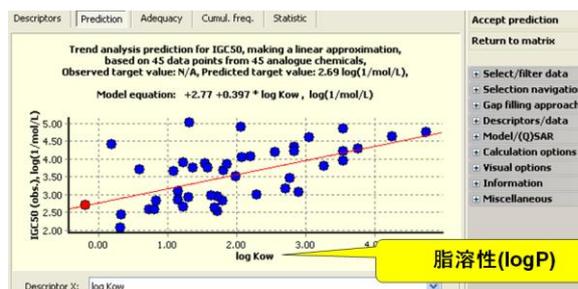


図8. 散布図

#### 4-8 サブカテゴリー化

図8の散布図では、Schiff 塩基形成化合物のみを選択して、その脂溶性と水生毒性の間の関係を描画した。QSAR Toolbox では、さらに化合物をサブカテゴリー化することによって、より妥当なモデルを探索することが容易にできる仕様となっている。「Data Gap Filling」タブの画面右側に表示される「Select/filter data」を展開し、表示される「Subcategorize」を選択する。画面左側の「Grouping methods」から「Protein binding」を選択し、表示されるダイアログの「Analogues」から「Michael addition・・・」を選択する。すると、今回選択された化合物の中でマイケル付加し得る化合物の構造および散布図上の点が緑色で表示される(図9)。



図9. サブカテゴリー化

「Select/filter data」中の「Remove marked chemicals」によって選択された緑点を削除すると、結果としてマイケル付加しない Schiff 塩基形成可能な化合物のみが散布図上に残ることとなる(図10)。図8と図10と比較することによって、タンパク質結合様式によるサブカテゴリー化が良好な QSAR モデルの構築に有効であったことが分かる。

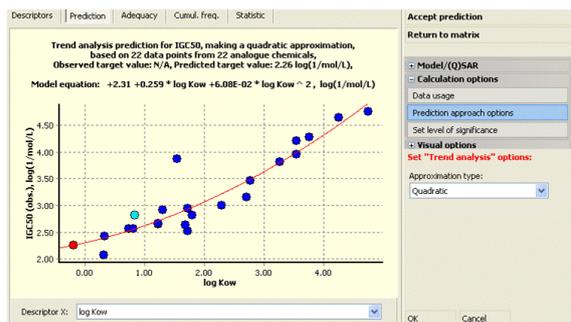


図10. マイケル付加化合物の排除

#### 10. 最後に

OECD QSAR Toolbox による QSAR 解析法を概説した。本ソフトウェアには、データベース上の実験未実施化合物に対する生理活性値を推定する機能、肝臓や微生物による代謝産物の推定機能等、本稿で紹介することのできなかつた多様な機能を備えている。QSAR Toolbox は化学品の管理・規制・認可に関連した実務的な使用を目的として開発・公開されており、本来教育目的に構築されたソフトウェアではない。しかし、その多様な解析機能と参考文献を伴う充実した解説から、教材としても高い教育効果が期待できると思われる。

#### 11. 参照

- 1) Hansch C. and Fujita T.,  $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis; method for the correlation of biological activity and chemical structure, Journal of the American Chemical Society, 86, 1616-1626(1964).
- 2) REACH:  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach\\_intro.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm)
- 3) REACHにおける化学物質安全性評価(CSA)の要点(案)(環境省):  
[http://www.chemical-net.info/pdf/Key\\_points\\_CSA\(Jpn\).pdf](http://www.chemical-net.info/pdf/Key_points_CSA(Jpn).pdf)
- 4) The OECD QSAR Toolboxのダウンロード  
[http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en\\_2649\\_34379\\_42923638\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/54/0,3746,en_2649_34379_42923638_1_1_1_1,00.html)
- 5) QSAR Application Toolbox: Step12: Building an QSAR model (OECD)