

第242回CBI学会研究講演会

「Cytochrome P450の分子計算」報告

富士総合研究所 福澤 薫

今回の講演会は「Cytochrome P450の分子計算」というテーマで、Cytochrome P450(CYP)の分子計算の最前線で活躍しておられる内外の先生方を講師にお迎えし、2004年5月19日に(株)富士総合研究所本社大会議室で行われた(世話人は神戸大学の田中成典教授と報告者)。これまでの生体高分子シミュレーションの講演会ではタンパク質やDNA一般に注目し、規模を全面に押し出した企画が多かったが、今回はCYPに特化した縦割りの企画であった。低分子レベルのモデル系での精密電子状態計算、460残基におよぶCYP全体を考慮した古典MD計算、また代謝化合物に注目した低分子からのQSAR解析、など目的を同じくし、さまざまな方向からのアプローチを行っている研究者が一同に介し、CYPの分子計算の現状について議論を行った。

まず講演に先駆けて、長年三共でX線結晶解析に携わってこられた畠忠先生より、「創薬現場からの三次元座標の利用に関するコメント」として、ドラッグデザインの立場からのCYPの位置付け、構造情報の利用法などに関する概要を御説明いただいた。御講演では、まず徳島大学薬学部の中馬寛教授から、「P450阻害剤の古典的QSARから"Structure Based 3D QSAR"解析へ」と題して、CYPをターゲットとする殺菌剤の開発に主眼に置いたQSAR解析による低分子化合物からのアプローチの現状を御説明いただいた。次に九州大学先端物質化学研究所の吉澤一成教授より、「シトクロムP450によるカンファアの酸化に関する反応経路に関する理論的研究」として、一原子酸素添加酵素としてのCYPによる水酸化触媒反応の詳細な反応機構について、ヘムとシステインからなるCYPモデル触媒を用いた非経験的分子軌道計算の結果を御紹介頂いた。休憩を

挟んでアムステルダム自由大学のDr. K. Anton Feenstraより「P450-BM3の基質結合性と活性の理論的予測」の題で、CYPの古典分子動力学計算結果を御紹介いただいた。CYPの各変異体ごとの基質結合部位特異性、活性化エネルギー、さらには生成物比や反応速度定数まで、理論予測の手法が提案された。さらに、産業技術総合研究所生命情報科学研究センターの塚本弘毅博士から、「一酸化窒素還元酵素 Cytochrome P450nor の反応機構」として、電子状態計算により、一酸化窒素還元反応の各過程におけるヘム鉄、ヘムポケットの役割を明らかにする試みが示された。最後に千葉大学大学院薬学研究院の畑晶之博士から、「CYP3A4による薬物代謝機構：特にカルバマゼピンエポキシ化について」を題とする講演があり、薬物代謝酵素としてのCYPに注目した、カルバマゼピンのエポキシ化機構、およびステロイドとの相互作用などの解析例が紹介された。

以上5つのご講演により、CYPを標的としたStructure Based Drug Designおよび、CYPの酵素反応機構の解明と創薬への応用に向けての現状が明らかにされた。続く総合討論には、今後の生体高分子シミュレーション研究における計算手法や計算機の問題点が提起され、また溶媒の重要性なども議論された。CYPサイエンスの新しい局面を切り開くために、実験との対応付けの重要性も再確認された。このように系に特化したあらゆる視点からの総合討論を活発化することで、各手法間に横たわっている障壁を取り除き、今後の分子シミュレーション研究の突破口を見出していく必要があると思われる。さらに、これらの活動を通し、CBI学会が提唱しているNR-SX計画における分子計算の位置づけや役割も明確になっていくと考えられる。

*** 第244回 CBI学会研究講演会のお知らせ ***

「安全性研究とコンピュータ」
- 薬物デザイン、機能性化合物デザインおよび環境分野での適用 -
富士通株式会社共催

現在、安全性研究は単なる毒性研究という範疇から大きく飛躍しつつある。例えば創薬研究では、開発失敗の回避という観点で毒性評価は薬理活性同様に重要なターゲット項目となりつつある。また、機能性化合物研究分野でも機能性に加えて人体に優しい安全な化合物をデザインする事が求められている。環境では、地球上の生態系に優しい化合物をデザインする事が望まれる。このような安全性研究の内容と適用分野の急激な広がりにはそれぞれの適用分野に新しい技術の導入（特にコンピュータ関連技術）を促進しつつある。

セミナーでは、多変量解析/パターン認識による構造-毒性相関研究の第一人者であります、米国ペンシルバニア州立大学のJurs先生に御講演いただきます。Jurs先生は化学データ解析に多変量解析/パターン認識を導入された先生の一人で、構造-活性相関支援システムとして著名なADAPTシステムを構築された先生です。

また、安全性研究の最先端現場で多くの研究をされ、国立医薬品食品衛生研究所にて実際に化合物の安全性評価を行っておられます広瀬明彦先生には遺伝毒性予測システムに関する最新の研究報告を御講演いただきます。

富士通の湯田先生には今後の薬物および機能性化合物デザインにおいて重要となる薬理活性/ADME/毒性/物性を統合的に評価するコンピュータ技術について発表していただきます。

日時：2004年7月21日（水）13:00 - 17:00

場所：日本化学会 化学会館7Fホール

東京都千代田区神田駿河台1-5(JRお茶の水駅下車、徒歩4分)

世話人：沢田宗孝（富士通）、多田幸雄（大鵬薬品）

プログラム

"ADME/Tox Prediction from Molecular Structure" Peter C. Jurs（米国 ペンシルバニア州立大学）

「既存化学物質の遺伝毒性予測システムの開発」 広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所）

「薬理活性/ADME/毒性/物性評価とコンピュータ」 湯田浩太郎（富士通（株））

総合討論

講演会参加費：

法人賛助会員：無料 個人会員（非営利）：無料 個人会員（一般企業）：¥5,000

ビジター（非営利）：¥1,000 ビジター（一般企業）：¥10,000

出席を希望される方は事前に必ず事務局セミナー受付 seminar@cbi.or.jp に連絡してください。

連絡先：CBI学会事務局 セミナー受付 〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-3-16 イイダビル301

TEL：03-5491-5423 FAX：03-5491-5462 E-mail：seminar@cbi.or.jp http://www.cbi.or.jp/

CBI学会人材育成シンポジウム

「先端的学際領域の専門教育と仕事の機会」

日時：2004年8月18日（水）13:10-17:40

場所：日本化学会 化学会館7Fホール 東京都千代田区神田駿河台1-5(JRお茶の水駅下車、徒歩4分)

世話人：神沼二真（広島大学、株式会社バイオダイナミクス）

世話人挨拶：開催趣旨

・ 計算化学とバイオインフォマティクスの専門教育プログラム

広島大学における『ナノテク・バイオ・IT融合教育プログラム』 相田美砂子（広島大学）

学ぶ機会の情報、CBIのHPの紹介 湯川真澄（CBI学会事務局）

・ どういう人材が求められているのか？ - 仕事の現状と今後の展望 -

研究者としての経験から 田中成典（神戸大学）、下川和郎（理化学研究所）

製薬企業における計算化学とバイオインフォマティクスへの期待

多田幸雄（大鵬薬品、CBI学会会長）、堀内 正（第一製薬）

・ 就職、転職、天職

私の経験から

太田篤胤（城西国際大学）

どこに職の情報があるのか？

小宮山直美（CBI学会事務局）

・ 総合質疑、討論

情報交換懇親会（参加費無料）軽い飲み物を用意する予定。

参加費：CBI学会の会員は無料。その他は資料代を含め、1,000円

出席を希望される方は事前に必ず事務局
セミナー受付 seminar@cbi.or.jp に連
絡してください。