

1. はじめに

近年、薬物の開発において、QT 延長作用を有するために、その開発が中止されたり、市場から撤退されたりといったケースがしばしば見受けられる。薬物の HERG チャネル電流(IKr)の阻害作用は、その QT 延長作用の要因のひとつとして考えられており、その阻害作用をあらかじめ評価することができれば、薬物開発における効率化が期待できる。

そこで今回、文献記載の化合物の HERG 電流阻害作用情報を収集し、化学構造式に基づく各種記述子と重回帰分析の手法を用いて、阻害に関与する構造因子を求めた。解析に際しては、実際の合成展開に生かせるように、シンプルで理解し易い相関式を得るように留意した。

2. 方法

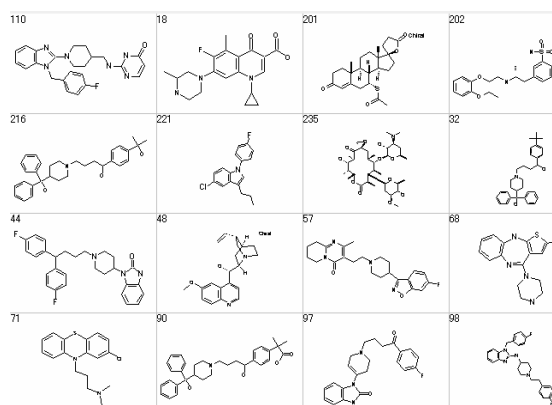
2-1. データセット

文献から HERG 電流阻害作用を有する化合物情報の収集を行った。HERG 電流阻害活性の測定には、種々の細胞が用いられるが、活性差を考慮して CHO 細胞及び HEK 細胞を用いて測定した結果のみを使用することとした。最終的に、多種多様な構造をもつ 104 化合物のデータを 33 文献から選択した。

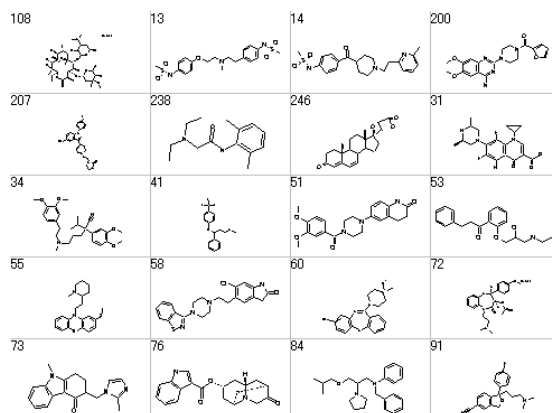
2-2. 解析

構造多様性を考慮して、104 化合物を、84 化合物のトレーニングセットと 20 化合物のテストセットに分類した。各化合物は、脱塩処理を行った

後、構造記述子の計算を行った。記述子は、ClogPTM (BioByte 社)による clogP、Smiles ToolkitTM (Daylight 社)による TPSA、及び MOETM (CCG 社)で計算可能なものを使用した。解析には、MOETM を使用し、記述子の選択には、遺伝アルゴリズムを用いた。



ートレーニングセット化合物 (抜粋) -



ーテストセット化合物ー

3. 結果及び考察

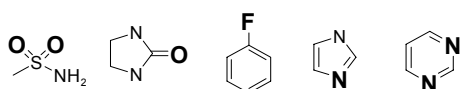
84 化合物のトレーニングセットを用い、QSAR 解析を行った結果、以下の式を得た。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50}(\text{M}) &= 2.673 (\pm 0.831) \\ &+ 0.230 (\pm 0.117) * \text{clogP} \\ &+ 0.023 (\pm 0.022) * \text{PEOE_VSA-4} \\ &+ 0.218 (\pm 0.066) * \text{diameter} \\ &- 0.015 (\pm 0.006) * \text{TPSA} \end{aligned} \quad \text{式(1)}$$

$$(N=84, R^2=0.647, \text{RMSE}=0.835, F=36.1)$$

記述子	定義
clogP	オクタノール/水分配係数の計算値
PEOE_VSA-4	-0.25 < partial charge[1] ≤ -0.20 の原子の表面積の和
diameter	最も離れている原子間の結合数 (最長パス)
TPSA	Topological Polar Surface Area

clogP は、化合物の脂溶性が高いほど活性が上がることを表しているが、これは、HERG チャネルのリガンド結合部位における疎水的環境及び細胞膜透過性を反映していると考えられる。PEOE-VSA-4 は、以下のような水素結合受容性の原子の存在を示唆するものであり、このような水素結合受容性の官能基があると活性が上昇することを表している。

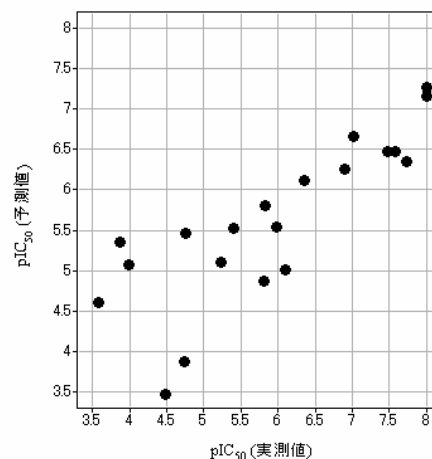


PEOE-VSA-4 に対応する原子 (太字)

また、diameter は、分子の形状に関する記述子であり、長い形状をもつものほど、活性が高くな

る。最後に、TPSA については、その値が大きくなるほど活性が弱くなるが、細胞膜透過性の減少等に関連していることが示唆される。

ここで、得られた相関式の評価のため、式(1)を用いて、テストセット 20 化合物の評価を行い、下図に示すような結果を得た ($R^2=0.679$, $\text{RMSE}=0.865$)。



テストセットの実測値—予測値のプロット図

以上のように、今回、多様性のある化合物群に対し、比較的シンプルな構造記述子を用いて、HERG 電流阻害活性に関する良好な相関式を得ることができた。

4. 参考文献

- [1] J. Gasteiger and M. Marsili, *Tetrahedron*, **36**, 3219-3288 (1980)