

CBI ジャーナル/CBI 学会誌特集  
Feature on CBI Journal/CBI Gakkaishi

## 開催趣旨:

CBI ジャーナルおよび CBI 学会誌に論文投稿された著者の方々から直接話を聴くことができる場を設けました。今回は CH/ $\pi$ 、水素結合等、分子間力に関する意見論文と、実際の創薬に関する論文を取り上げました。

モデレーター: 多田 幸雄 Yukio Tada  
CBI 学会 Chem-Bio Informatics Society

1. CH/ $\pi$  水素結合、その化学・生化学における含意、SBDD との関わり

西尾 元宏 Motohiro Nishio  
CHPI 研究所 The CH/ $\pi$  Institute

CH/ $\pi$  水素結合は、(1) 普通の水素結合、(2) CH/X (X = O, N) 水素結合、(3) XH/ $\pi$  (X = O, N)、(4) CH/ $\pi$  水素結合と、4 種ある水素結合の一つで、特別な性質をもっている。

- (1) まず、分散力の寄与がほとんどで、クーロン力の寄与は小さいこと。
- (2) 分散力の寄与が多いので、水など極性の溶媒でもはたらくこと。
- (3) C-H をもたない有機分子はないし、フェニル基など  $\pi$  電子をもつグループをもつ分子も多い。殆どの分子が相互作用に与る可能性が大きい。

上のことから、CH/ $\pi$  水素結合は、タンパク質のかかわる相互作用、とりわけ SBDD において、欠くことのできない概念である。ふつうの水素結合 (1) は、水の中では決してはたらかない。水素結合により接近しようとする情報伝達物質 (または薬物) と受容体 (または酵素) は、周囲にゴマンとある水分子に割り込まれ、結合できないはずである。(文献 1)

さらに、教科書や多くの論文に出てくる「疎水効果」は間違った概念である。例えば分液ロートに水とエーテルを入れ、よく振って止めるとどうなるか。2 種の液体はたちどころに分離するだろう。これをエントロピー効果と主張するのが所謂「疎水効果」である。(文献 2)

文献 1 : 水素結合神話、*Chem-Bio Informatics Journal*, **17**, 85–92 (2017)

文献 2 : 疎水結合神話、*Chem-Bio Informatics Journal*, **18**, 10–20 (2018)

## 2. 抗悪性腫瘍薬: ロンサーフ™ 創製に至った理由

多田 幸雄 Yukio Tada  
CBI 学会 Chem-Bio Informatics Society

ロンサーフ™ は、細胞毒性を持つトリフルオロチミジン(FTD)に、これを代謝するチミジンホスホリラーゼ(TP)の特異的阻害剤であるチピラシル(TPI)を加えた配合薬である。TP 阻害剤の研究は 1960 年代後半から始められていたにも拘わらず、強い阻害活性を有する化合物は見出されていなかった。そこで、それまでの全てのデータを見直して、強い阻害活性が得られなかった原因を推察することから始め、TP のホモロジーモデルの構築し、Hansch-Fujita 法 (Classical QSAR) を用いて、非常に強い阻害活性を有する TPI を創製することができた (文献 3)。

ここでは、何が見落とされて来たか、何が間違っていたかという考察に基づいて、高い阻害活性を目指して考え出した作業仮説および、具体的な化合物デザインについて、その正解/不正解を振り返り、首尾よくロンサーフ™ 創製に至った理由について述べたい。

文献 3 : *Chem-Bio Informatics Journal*, **17**, 19–29 (2017). *CBI 学会誌*, **7**, 13–39 (2017)