

Chemical Biology – New Approaches for Drug Discovery グローサリー

*印は、他の項目での説明有り。

alkaloid

窒素原子を含み、塩基性を示す天然有機化合物 (natural product*) の総称。重要な生理作用や薬理活性を持つ化合物が多く、毒物や薬の宝庫である。

biochemistry

生命現象の化学的な側面を、生体に関連する分子やその化学反応から理解しようとする学問。歴史的には、19世紀に生物を形成する有機化合物が化学的に合成可能であり、それまで厳然と化学と区別されていた生物の諸現象を、化合物や化学反応といった側面から解析可能であることが明らかとなることによって成立した (chemical biology*と比較)。

chemical biology

化学を出発点として、生物学的現象を理解しようとする基礎学問。低分子化合物 (群) をツールとして、*in vivo* (生体内) *in vitro* (試験管内) 両局面で特異的な生物現象を阻害・亢進・可視化させ、その現象の作用機作・生理的意義を解析する。このような研究はこれまでもされてきたが、分子生物学・化学の進展により、あらたな展開が可能となった。(biochemistryと比較)。

chemical genetics (chemical genomics)

古典遺伝学が用いてきた変異 (mutant*) の単離による生体機能の欠損・更新を、化合物による生体機能の阻害・活性化で置き換え、生命現象を理解しようとする学問分野。そのような Chemical genetics の作業をゲノムワイドに網羅的に行うのが Chemical genomics. forward chemical genetics*と reverse chemical genetics*の項を参照。

chemical library

様々な化学構造をもった化合物のコレクションを一般に chemical library (化合物ライブラリー) と呼ぶ。化合物ライブラリーは、多種多様な標的タンパク質のスクリーニングのために化学構造の多様性を重んじた diversity-oriented library (多様性指向ライブラリー) と、特定の標的タンパク質に対してより効果的な分子を選別するための target-oriented library (標的指向性ライブラリー) に二分できる。いずれにしても、combinatorial chemistry などの合成技術の発展により、それまで考えられていたよりはるかに多様な化合物を含むライブラリーを比較的簡便に入手できるようになった。

chemical space

化学構造の無限の組み合わせが可能な chemical library* で構成される空間。n 個のパラメーター (化学的および構造的な特性を定量的に示す値) により定義される n 次元の空間 (chemical space) を構築する。この chemical space 中に個々の化合物をプロット (宇宙空間に点在する星に相当) し、化合物ライブラリー (chemical library*) をマッピングすることで、ライブラリーの特性を視覚化する。生体高分子 (主にタンパク質) ライブラリーで構成される biological space と比較から、低分子と生体高分子との相互作用を系統的に評価する。

cloning

目的とする遺伝子を含む DNA 領域を同定し、解析できる状態で取り出す操作。

combinatorial chemistry

反応の組み合わせを有効に用いることで、少量ながら、非常に多様な一群の化合物を系統的に合成する手法。chemical library* を構築する際に重要となる手法の一つ。

forward chemical genetics

特定の生命現象に対する特異的阻害剤（活性化剤）が作用する標的分子（おもにタンパク質）を同定し、その生命現象を司る機構を明らかにしようとする chemical genetics*の一分野（forward genetics*と比較）。

forward genetics

特定の生命現象に欠損を持つ変異（mutant*）を分離し、変異の特徴から対象である生命現象の理解を深めるとともに、その原遺伝子のクローニング（cloning*）を通じてこの生命現象に関わる因子（遺伝子、さらにはその遺伝子がコードするタンパク質）を明らかにしようとする遺伝学の一形態。

high throughput screening

大規模スクリーニング。非常に多数の対象をふくむライブラリーの中から、目的の化合物、遺伝子、生物個体などをスクリーニングすること。技術的には、ロボット化などの自動化によって、それまで個別に対応していたのでは到底不可能であった数の検体を扱うようになったスクリーニングを示す。

lead compound

医薬品の開発において、目的とする生理活性を示すのに基本となる化合物。リード化合物（lead compound）を誘導体化することで薬理活性を改良して、医薬品が創製される。

mutant

（突然）変異。人為的操作を含め、何らかの原因で遺伝情報が改変された生物。

natural product

生物が産生する天然有機化合物（天然物）。自然淘汰を経て現存する低分子化合物であるため、生理活性をもつ可能性が高い。医薬品の探索研究において、combinatorial chemistry* を活用して構築した合成低分子ライブラリーと比較して、天然物のライブラリーを探索するとより高い確率で lead compound* を発見できることが広く受け入れられている。ただ、多成分が含まれる抽出液から単離する段階に手間がかかり、十分なサンプル量の確保が難しい。また一般に、既存の医薬品よりも構造が複雑で、化学合成に時間とコストが掛かる。

reverse chemical genetics

特定の機能タンパク質に作用する化合物を化合物ライブラリー（chemical library*）から選別し、その化合物が生体にどのような影響を与えるかを解析することで、対象とした機能タンパク質の生体内での役割を明らかにしようとする chemical biology*の形態。

reverse genetics

クローニングされた遺伝子を改変し、これを生物に導入することで、改変した遺伝子が生体にどのような影響を与えるかを解析し、その作用機作・生理的役割を明らかにするという遺伝学の一分野。

scaffold

生理活性有機化合物や医薬化学で合成する化合物において、コア構造となる共通部分構造。置換基を3次元空間に配置する足場を提供する。

structural diversity

分子の3次元構造多様性。有機低分子化合物の構造多様性を決定する主要要素として、skeletal diversity（分子骨格の多様性） stereochemical diversity（立体化学の多様性）が挙げられる。